



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

PCT

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21 EXPEDIENTE No

07-44412

54 TÍTULO

"formulaciones de Derivados de 7,4
Diazepino [6,7,7-1J] Quinolina"

51 CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

AGIK 31/5513 AGIK 9/28

71 SOLICITANTE

Wyeth

DOMICILIO

Nueva Jersey-Estados Unidos de America

74 APODERADO

Alvaro Correa Ordoñez

T.P. # 20 281

22 BOGOTÁ, D. C.,

09-mayo-2007

PETITORIO

51
000097
Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-044412- -00000-0000

Fecha: 2007-05-04 16:09:33 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTE IYII Evs: 378 FASE NACIONAL I
Act. 411 PRESENTACION Folios: 207**FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL**

①

SOLICITUD DE :☒

Patente de Invención

☒

Capítulo I.

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☐

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: Delaware, Estados Unidos de América

Teléfono:

Fax:

E-Mail

IDENTIFICACION

C.C.

☐

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

③

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

Dirección: Avenida 82 No.10-82 Piso 8

Teléfono: 834 1500

Fax: 378 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.386 de
Usaquén

TP 20.281

④

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: LIN, Yanning, DULIN, Wendy A. y KU, Mannching, Sherry

Dirección: 87 Iroquois Avenue, Lake Hiawatha, New Jersey 07034, Estados Unidos de América; 165 Maple Brook Road, Tuxedo, New York 10987, Estados Unidos de América y 4 Dawson Road, Thiells, New York 10984, Estados Unidos de América, respectivamente.

Nacionalidad o Domicilio: China, estadounidense y estadounidense, respectivamente.

⑤

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2005/040290

Fecha 04-NOV-05

Publicación Internacional No. WO 2006/052887

Fecha 18-MAY-06

⑥

Título (54)

FORMULACIONES DE DERIVADOS DE [1,4]DIAZEPINO[6,7,1-J]QUINOLINA

⑦

Clasificación Internacional (51)

A61K 31/5513, A61K 9/28, A61P 25/18

⑧

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

05-NOV-04

(31) Número de Solicitud

60/625,280

⑨

Comprobante de pago No. 07-27507**Fecha 04-ABR-07**

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

10

ANEXOS

00002

2

- ☒ 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: Extractos y notificación de presentación de documento de prioridad y REPORTE DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL.

11

FIGURA CARACTERISTICA

12

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE:

FIRMA:

ALVARO CORREA ORDOÑEZ

C.C. 79,143,366 de Usaquén P. 20,281

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



No. 07-044412-00000-0000

Fecha: 2007-05-04 18:09:33
Tra. 11 PATENTE(YII)
Act. 411 PRESENTACIONDep. 2020 NUECREACION
Eve: 378 FASENACIONAL
Folios: 207

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : B00176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 07 - 27,507
FECHA : ABRIL 4 DE 2007

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
RAISBECK LARA RODRIGUEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	64322757	04/04/2007	62,090,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01	SOLICITUDES	
1		TRANITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	482,000.00
		TOTAL :	\$ 482,000.

SON: CUATROCIENTOS OCHENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

APOSTILLA EN PODER DE WYETH

APOSTILLA –

(Convención De La Haya del 5 octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento Público ha sido firmado por Michelle L. MC Gowan
3. Quien ejerce funciones de notario público de Nueva Jersey
4. Lleva el sello del Michelle L. MC Gowan, notario

CERTIFICADO

- 5 En Trenton, Nueva York,
- 6 El 21 de marzo 2007.
7. Por Bradley Abelow- tesorero de Nueva Jersey
8. Bajo el No. A286434
9. Sello en relieve del estado de Nueva Jersey.
10. Firma de Bradely Abelow-

PODER DE ABOGADO

Bilingüe inglés y español de Wyeth en relación a solicitudes de patente PCT/US2005/040290 titulada "Formulaciones de [1,4] diazepino[6,71-IJ] derivados de quinolina".

Firmada el 19 de marzo de 2007

por William H. Calnan –

Sub-Secretario.

CERTIFICADO NOTARIAL

Bilingüe inglés y español de William H. Calnan como subsecretario de Wyeth.

Firma de Michelle L. McGowan-

Sello de Michelle L. Mc. Gowan- notario público, de estado de Nueva Jersey. No. 2108903, calificada en el condado Morris. Su cargo vence el 9 de febrero de 2011.

Es traduccion conforme con copia para confrontar- Bogotá, Abril 18, 2007.

Marlen Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

5

nnnn

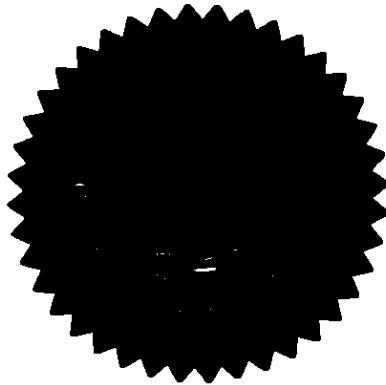
APOSTILLE

(CONVENTION DE LA HAYE DU 5 OCTOBRE 1961)

1. COUNTRY: UNITED STATES OF AMERICA
2. THIS PUBLIC DOCUMENT HAS BEEN SIGNED BY:
MICHELLE L MC GOWAN
3. ACTING IN THE CAPACITY OF:
NOTARY PUBLIC OF NEW JERSEY
4. BEARS THE SEAL/STAMP OF:
MICHELLE L MC GOWAN, NOTARY

CERTIFIED

5. AT TRENTON, NEW JERSEY
6. THE 21ST DAY OF MARCH 2007
7. BY: Bradley Abelow, NEW JERSEY TREASURER
8. NO. A286434
9. SEAL/STAMP:
10. SIGNATURE



Bradley Abelow

Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda
Av. 82 No. 10 - 62 6th Floor
Bogotá, Colombia

NIT: 880.088.840-3
Tel: +57 1 634 1500
Fax: +57 1 378 2211
www.bakerat.com

nnnnn

6

POWER OF ATTORNEY

The undersigned.

WYETH

with offices at

Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

declares that it hereby grants to

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ and/or
OLGA GEORGETTE OTERO and/or
RICARDO METKE and/or
JUAN PABLO CONCHA**

all members of the law firm Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, with domicile at Av. 82 No. 10 - 62, 6th floor, of Bogotá D. C., Colombia, and for so long as they remain members of the law firm, a full and sufficient power of attorney with respect to Colombian patent application(s) based on PCT/US2005/040290 and entitled "FORMULATIONS OF [1,4] DIAZEPINO[6,7,1-11] QUINOLINE DERIVATIVES" and to obtain patent protection thereof, for which purpose I (we) authorize the said attorneys to represent me (us) before any authorities or persons, with or without jurisdiction, specially those administrative, administrative contentious and judicial, as well as before Arbitration Court, in all matters concerning the following: a) Obtainment of a patent(s) based upon said patent application(s), including filing of assignments, change of name or address, voluntary cancellation; and defending oppositions, cancellations, nullity, writ mandamus, and in general the civil, penal, an administrative processes relating to those rights.

I hereby ratify all lawful actions previously taken on behalf of this company by the aforementioned attorneys with respect to the mentioned matters.

Done and subscribed in

On the 19th day of March, 2007

Signature of the person issuing the Power

WYETH


William H. Calnan
Assistant Secretary

PODER DE ABOGADO

La abajo firmada,

WYETH

con oficinas en

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

declara por el presente que otorga a

**ALVARO CORREA-ORDOÑEZ y/o
OLGA GEORGETTE OTERO y/o
RICARDO METKE y/o
JUAN PABLO CONCHA**

Todos miembros de la firma de abogados Raisbeck, Lara, Rodríguez & Rueda, con domicilio en la Av. 82 No. 10 - 62 Piso 6 en Bogotá D. C., Colombia, y hasta tanto ellos continúan siendo miembros de la firma, poder especial amplio y suficiente con respecto a la solicitud(es) de patente en Colombia basada(s) en PCT/US2005/040290 y titulada

"

_____"

y para obtener la protección de patente de la misma, a cuyo efecto autorizo (amos) a los dichos apoderados para que me (nos) representen ante cualesquiera autoridades o personas, ejerzan o no jurisdicción, especialmente ante las del orden administrativo, contencioso-administrativo y judicial, así como los tribunales de arbitramento, en todo lo concerniente a los siguientes asuntos: a) Obtención de la(s) patente(s) de invención basada(s) en la mencionada solicitud de patente, incluyendo presentación de trasposos, cambio de nombre o dirección, cancelación voluntaria; y defensa en oposiciones, cancelaciones, nulidades, la tutela, y en general procesos civiles, penales, administrativos relacionados con estos derechos.

Igualmente, ratifico todo lo actuado en derecho hasta el momento en nombre de esta compañía por cualquiera de los mencionados apoderados en los casos mencionados.

Dado y firmado en

A los 19 días del mes de marzo de 2007

Firma de la persona que firma el Poder

NOTARIAL CERTIFICATION

On this 19 day of March
2007, the undersigned Notary

CERTIFIES

1. That **William H. Calnan**

set his hand on the foregoing document.

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

3. That the grantor has executed the foregoing document as

Assistant Secretary

of the judicial person **WYETH**

4. That the judicial person **WYETH**
having its home office in
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
United States of America

is duly organized, has present legal existence and that the purposes for which the power of attorney is granted are within the scope of its corporate purposes.

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

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

Minutes of the Board of Directors Meeting held on April 26, 2006.

CERTIFICACION NOTARIAL

A los 19 días del mes de marzo
de 2007, el suscrito Notario

1. Que **William H. Calnan** ^{DA FE}

suscribió de su puño y letra el documento que antecede.

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

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

Subsecretario

de la persona jurídica **WYETH**

4. Que la persona jurídica **WYETH**
con sede en
Five Giralda Farms, Madison, NJ 07940,
Estados Unidos de América

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

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

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

Actas de la reunión de Junta Directiva celebrada el 26 de abril de 2006!

Michelle McGowan
Notary Public

MICHELLE L. MCGOWAN
Notary Public, State of New Jersey
No. 2108903
Qualified in Morris County
Commission Expires Feb. 9, 2011

El Notario Público

APOSTILLA EN TRASPAS DE PATENTE DE L S ESTAD S UNID S A WYETH
APOSTILLA

(Convención De La Haya del 5 octubre de 1961)

1. País: Estados Unidos de América
2. Este documento Público ha sido firmado por P. Swain
3. Quien ejerce funciones de oficial de certificaciones
4. Lleva el sello de la oficina de marcas registradas y patentes de los Estados Unidos
- CERTIFICADO
- 5 En Washington, D.C.
6. El 28 de marzo 2007.
- 7 Por el oficial de autenticaciones asistente, departamento de Estado de los Estados Unidos
8. Bajo el No. 07017765-8
9. Sello en relieve del departamento de estado.
- 10.Firma de Patrick O. Hatchett-

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

A QUIEN PUEDA INTERESAR

Oficina de marcas registradas y patentes de los Estados Unidos

26 de marzo de 2007.

Por el presente certifico que anexo se encuentra una copia verdadera de los registros de esta oficina de un documento registrado el 8 de febrero de 2005.

Por autoridad de

Sub-secretario de Comercio para la Propiedad intelectual

Y Director de la Oficina de marcas registradas y patentes de los Estados Unidos.

Firma y nombre de P. Swain-

Oficial certificador...

CUBIERTA DE FORMATO DE REGISTRO WYTH0124-001/

SOLO PATENTE- AM 101888L1

Para el director de la oficina de patentes y marcas registradas de Estados Unidos. Favor anotar los documentos adjuntos o las direcciones nuevas abajo.

1- Nombre de la parte Cedente: Yanning Lin Wendy A. Dulin Mannching S. KU Fecha de suscripción: 1 y 2do inventores- el 13 diciembre 2004, 3er inventor el 7 de enero de 2005. Nombres adicionales de cedentes: NO	2. Nombre y direcccion de la Cesionaria Nombre: Wyeth Dirección interna Dirección – calle . Five Giralda Farms Ciudad: Madison Estado: Nueva Jersey País: Estados Unidos . código postal 07940 Nombres adicionales agregados [x] NO
--	--

Marlene Neira
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial.
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

9

4. Número de solicitud o patente: A. Solicitud de patentes No. 60/ 825, 280 presentada el 11- 05- 04	Este documento se presenta con una solicitud nueva. B. Patente No. (5) Números adicionales agregados: ☒ No
5. Nombres y direcciones de las partes a quien se debe enviar correspondencia: Nombre: Michael P. Straher Dirección : Cozen O'Connor 19000 Market St. Ciudad: Filadelfia Estado: Pensilvania. Código postal: 19103 Teléfono: 215 665 2000 Número de fax: 215 665 2013 e- mail: mstraher@cozen.com	6. Número total de solicitudes y patentes: Una. 7. Derechos pagados total (37 CFR..3.41) \$40. ☐ autorizado para cargar en tarjeta de crédito ☒ autorizado a cargar a cuenta de depósito ☐ adjunto ☐ ninguno requerido (interés del gobierno no afecta el título) 8. Información de pago. a. tarjeta de crédito. Últimos 4 dígitos fecha de vencimiento. b. cuenta de depósito no. 50-1275 usuario autorizado: Janet B. Jiulianti- Cozen O'Connor
9. firma: ilegible Nombre Janet Jiulianti C.	8 de febrero de 2005. No. Total páginas incluyendo cuebierto, anexos y documentos: 4

700152397 Patente rollo: 015683- cuadro : 0408

Casillero No. WYTH0123-001 (AM101888L1) Patente

Traspaso de Invención

Considerando el pago de la Cesionaria a la Cedente de una contraprestación buena y valiosa, cuyo recibo se reconoce por el presente

CEDENTE

(1) Nombre completo de inventor: Angela LIN

Residencia: 87 Iroquois Av. Lake Hiawatha. Nueva Jersey 07034

Ciudadanía: R.P. China

(2) Nombre completo: Wendy A. Dulin

Residencia: 185 Maple Brook Road. Tuxedo, Nueva York 10987

Ciudadanía: estadounidense

(3) Nombre completo: Mannching S. KU

Residencia: 4 Dawson Road. Thiells , Nueva York 10984

Ciudadanía: estadounidense

Por el presente vende, traspasa y transfiere a la CESIONARIA

WYETH

Five Giralda Farms

Madison, Nueva Jersey 07940

Y a sus sucesores, cesionarios y representantes legales de la cesionaria la totalidad de los derechos, título e interés para los Estados Unidos y sus posesiones territoriales y en todos los países extranjeros, que incluye todos los derechos a reclamar prioridad, en y sobre la invención titulada: "FORMULACIONES DE [1,4] DIAZEPINO[6,71-IJ] DERIVADOS DE QUINOLINA".

E inventada por los Cedentes y los inventores adicionales siguientes, si los hay

MARLEN NEIRA CASTRO
 Traductor e Intérprete Oficial
 Inglés - Español - Inglés
 Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Y que se encuentra en la Solicitud provisional US No. 60/625,280 presentada el 5 de noviembre de 2004. 000105 34 10

[También verifique si las solicitudes extranjeras también están siendo traspasadas]

[x] y cualquier equivalente legal de los mismos en un país extranjero.

Si se conoce la fecha de presentación y el número de solicitud de dicha solicitud US, debe insertarse arriba, incluyendo el derecho a reclamar prioridad, que incluye todas y cada una de las mejoras reveladas allí, y todas y cada una de las Patentes de Invención que se obtendrán para dicha invención por la solicitud anterior o en una presentación provisional presentada posteriormente, no provisional, continuación, división, renovación o sustituto de la misma, y en cuanto a Patentes de Invención toda reexpedición o re-examinación de las mismas.

Por el presente, la Cedente declara que ninguna cesión, venta, contrato o gravamen han sido hechos o se harán y que puedan entrar en conflicto con este traspaso.

Página 1 de 3 Traspaso de invención Solicitud provisional Patente Rollo: 015683 Cuadro: 0409
Casillero No. WYTH0123-001 (AM101888L1) Patente

La Cedente autoriza a la Cesionaria a presentar solicitudes y a recibir Patentes de invención para dicha invención en cualquiera de los países mencionados en su propio nombre, o en el nombre de la Cesionario, por elección propia.

La Cedente acuerda y se compromete a ejecutar o a presentar cualquier garantía adicional del título de tal invención y cualquier Patente de Invención que pueda expedir sobre ella y, en cualquier momento por solicitud y a expensas de la Cesionaria, entregar un testimonio en alguna interferencia, litigio o proceso referente a la misma y a suscribir todos los papeles que puedan ser necesarios o deseables para perfeccionar el título de tal invención o cualquier Patente de Invención que se pueda otorgar en consecuencia a la Cesionario, a sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales, y para ello, en cualquier momento, por solicitud y a expensas de la Cesionaria suscribirá cualquier continuación, continuación parcial, de división, renovación o sustitución de la misma, y de Patentes de Invención y re-expedirá o volverá a examinar las mismas, o cualquier otra solicitud adicional de patentes de invención para dicha invención o para una parte de ella, y todas las solicitudes y patentes de invención expedidas referentes a la misma quedan por el presente traspasadas a la Cesionaria, y hará todas las declaraciones juradas legales y todos los actos legales requeridos para procurar las mismas, sin otra contraprestación adicional, pero a expensas de la Cesionaria, sus sucesores, cesionarios u otros representantes legales.

La Cedente autoriza y solicita al Comisionado de Patentes que expida todas y cada una de las Patentes de Invención de los Estados Unidos para tal invención, resultante de alguna de las solicitudes mencionadas a su Cesionaria.

Firma ilegible de Yanning A- Lin (tachado Angela Lin)

Fecha: 13 diciembre 2004.

MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés

Resolución No. 2117 del 7 Oct. 1987

Holmura C

Reconocimiento

nnn11

4/4

11

Estado Nueva York- Condado Rockland

El 13 de diciembre de 2004, Angela Lin, compareció personalmente ante mí, conocido por mí como la misma persona descrita y quien suscribió el instrumento anterior, y reconoció que el mismo lo suscribió, por su propia voluntad y para los fines establecidos.

Firma y sello de Notario público Janice White Estado de Nueva York. No. 01-WH 6052604. calificada en el Condado Rockland

Su cargo vence el 12- 26- 2016.

Página 2 de 3 Traspaso de invención Solicitud provisional Patente Rollo: 015683 Cuadro: 0410
Casillero No. WYTH0123-001 (AM101888L1) Patente

Firma ilegible de Wendy A. Dulin _____ Fecha: 13 de diciembre 2004.

Reconocimiento

Estado Nueva York- Condado Rockland

El 13 de diciembre de 2004 Wendy A. Dulin, compareció personalmente ante mí, conocido por mí como la misma persona descrita y quien suscribió el instrumento anterior, y reconoció que el mismo lo suscribió, por su propia voluntad y para los fines establecidos.

Firma y sello de Notario público Janice White Estado de Nueva York. No. 01-WH 6052604. calificada en el Condado Rockland

Firma ilegible de Mannching S. KU _____ Fecha: 7 de enero de 2005.

Reconocimiento

Estado Nueva York- Condado Rockland

El 7 de enero de 2005 Mannching S. KU, compareció personalmente ante mí, conocido por mí como la misma persona descrita y quien suscribió el instrumento anterior, y reconoció que el mismo lo suscribió, por su propia voluntad y para los fines establecidos.

Firma y sello de Notario público Rosseann D. Jastrow- calificada en el Condado Rockland. No. 01JA 6086816- su cargo vence el 1- 6. 2007.

Página 3 de 3 Traspaso de invención Solicitud provisional Patente Rollo: 015683 Cuadro: 0411

Es traduccion conforme con copia para confrontar- Bogota, abril 20- 2007

Marlene Neira Castro
MARLEN NEIRA CASTRO
Traductor e Intérprete Oficial
Inglés - Español - Inglés
Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

APOSTILLE
(Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

1. Country: *United States of America*

This public document

2. has been signed by P. Swain

3. acting in the capacity of Certifying Officer

4. bears the seal/stamp of U.S. Patent and Trademark Office

Certified

5. at Washington, D.C.

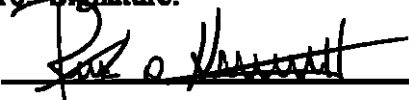
6. the twenty-eighth of March, 2007

7. by *Assistant Authentication Officer, United States Department of State*

8. No. 07017765-8

9. Seal/Stamp:

10. Signature:


Patrick O. Hatchett

00013

13

A 1509796

THE UNITED STATES OF AMERICA

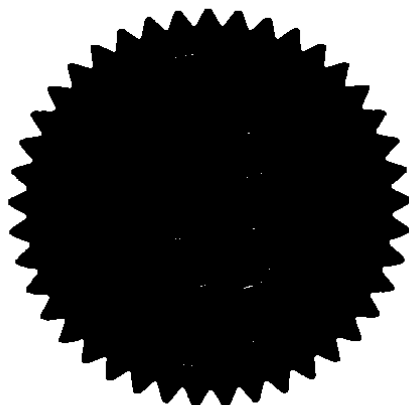
TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

**UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE
United States Patent and Trademark Office**

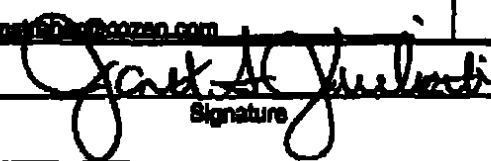
March 26, 2007

**THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED IS A TRUE COPY FROM THE
RECORDS OF THIS OFFICE OF A DOCUMENT RECORDED ON
February 08, 2005.**

**By Authority of the
Under Secretary of Commerce for Intellectual Property
and Director of the United States Patent and Trademark Office**



**P. SWAIN
Certifying Officer**

RECORDATION FORM COVER SHEET		WYTH0123-001/ AM101888L1
PATENTS ONLY		
To the Director of the U.S. Patent and Trademark Office: Please record the attached documents or the new address(es) below.		
1. Name of conveying party(ies)/Execution Date(s): Yanning LIN Wendy A. DULIN Mannching S. KU Execution Date(s) <u>1st & 2nd Inventors - December 13, 2004; 3rd Inventor - January 7, 2005</u> Additional name of conveying party(ies) attached? ☐ Yes ☒ No		2. Name and address of receiving party(ies) Name: <u>Wyth</u> Internal Address: _____ Street Address: <u>Five Glade Farms</u> City: <u>Madison</u> State: <u>New Jersey</u> Country: <u>USA</u> Zip: <u>07840</u> Additional Name(s) & address(es) attached? ☐ Yes ☒ No
3. Nature of conveyance: ☒ Assignment ☐ Merger ☐ Security Agreement ☐ Change of Name ☐ Government Interest Assignment ☐ Executive Order 9424, Confirmatory License ☐ Other _____		4. Application number(s) or patent number(s): ☐ This document is being filed together with a new application. A. Patent Application No.(s) <u>60/625,280 filed on 11/05/04</u> B. Patent No.(s) Additional numbers attached? ☐ Yes ☒ No
5. Name and address of party to whom correspondence concerning this document should be mailed: Name: <u>Michael P. Straher</u> Internal Address: _____ Street Address: <u>Cozen O'Connor</u> <u>1800 Market Street</u> City: <u>Philadelphia</u> State: <u>Pennsylvania</u> Zip: <u>19103</u> Phone Number : <u>215-685-2000</u> Fax Number: <u>215-685-2013</u> Email Address: <u>mstraher@cozen.com</u>		6. Total number of applications and patents involved: ☒ 7. Total fee (37 CFR 1.21(h) & 3.41) \$ <u>40</u> ☐ Authorized to be charged by credit card ☒ Authorized to be charged to deposit account ☐ Enclosed ☐ None required (government interest not affecting title) 8. Payment Information a. Credit Card Last 4 Numbers _____ Expiration Date _____ b. Deposit Account Number <u>50-1275</u> Authorized User Name <u>Janet S. Julliani - Cozen O'Connor</u>
9. Signature :  Janet S. Julliani Name of Person Signing		February 8, 2005 Date Total number of pages including cover sheet, attachments, and documents 4

Documents to be recorded (including cover sheet) should be sent to (703) 305-5000, or mailed to:
Mail Stop Assignment Recordation Services, Director of the USPTO, P.O. Box 1480, Alexandria, V.A. 22312-1480

700152397

PATENT
REEL: 015683 FRAME: 0408

Docket No: WYTH0123-001(AM101888 L1)
PatentAssignment of Invention

In consideration of the payment by ASSIGNEE to ASSIGNOR of good and valuable consideration, the receipt of which is hereby acknowledged.
ASSIGNOR:

(1) Full Name of Inventor: Angela LIN
Residence: 87 Ingoles Avenue, Lake Hiawatha, New Jersey 07034
Citizenship: PR China

(2) Full Name of Inventor: Wendy A. DULIN
Residence: 185 Maple Brook Road, Tuxedo, New York 10987
Citizenship: United States of America

(3) Full Name of Inventor: Manching S. KU
Residence: 4 Dawson Road, Thibault, New York 10984
Citizenship: United States of America

hereby sells, assigns and transfers to ASSIGNEE:

Wyeth
Five Giralda Farms
Madison, New Jersey 07940

and the successors, assigns and legal representatives of the ASSIGNEE the entire right, title and interest for the United States and its territorial possessions and in all foreign countries, including all rights to claim priority, in and to the invention entitled:
FORMULATIONS OF [1,4]DIAZEPINO[6,7,1- L] QUINOLINE DERIVATIVES

and invented by ASSIGNOR and the following additional inventors, if any:

and which is found in U.S. Provisional Application No. 60/625,280 filed on: November 5, 2004

[also check if foreign application(s) is(are) also being assigned]

☒ and any legal equivalent thereof in a foreign country,

the date of filing and application number of said U.S. application when known, to be inserted above, including the right to claim priority, including any and all improvements disclosed therein, and in and to all Letters Patent to be obtained for said invention by the above application or any subsequently filed provisional, nonprovisional, continuation, divisional, renewal, or substitute thereof, and as to Letters Patent any reissue or re-examination thereof.

ASSIGNOR hereby covenants that no assignment, sale, agreement or encumbrance has been or will be made or entered into which would conflict with this assignment.

PATENT
REEL: 015683 FRAME: 0409

00016

16

Docket No: WYTH0123-001(AM101888 L1)
Patent

ASSIGNOR authorizes ASSIGNEE to make applications for and to receive Letters patent for said invention in any of said countries in its own name, or in ASSIGNOR's name, at its election.

ASSIGNOR covenants and agrees to execute or procure any further necessary assurance of the title to said invention and any Letters Patent which may issue therefore and to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE deliver any testimony in any interference, litigation or proceeding related thereto and execute all papers that may be necessary or desirable to perfect the title to said invention or any Letters Patent which may be granted therefore in ASSIGNEE, its successors, assigns or other legal representatives, and that to, at any time, upon the request and at the expense of ASSIGNEE execute any continuation, continuation-in-part, divisional, renewal or substitute thereof, and as to Letters Patent and release or re-examination thereof, or any other additional applications of Letters Patent for said invention or any part thereof, all of which applications and any Letters Patent issuing thereon are hereby assigned to ASSIGNEE, and will make all rightful oaths or declarations, and do all lawful acts requisite for procuring the same therein, without further compensation, but at the expense of ASSIGNEE; its successors, assigns or other legal representatives.

ASSIGNOR authorizes and requests the Commissioner of Patents to issue any and all Letters Patent of the United States for said invention, resulting from any of the aforesaid applications to its ASSIGNEE.

Yamigh Lin
Angela LIN Y.L.
Yamigh A. 13-Dec-2004

13-Dec-2004

Date

ACKNOWLEDGMENT

State of NEW YORK)
County of Rockland) ss:

On the 13 day of December 2004, Angela LIN personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH862804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2011

Janice A. White
Notary Public

PATENT
REEL: 015683 FRAME: 0410

Docket No: WYTH0123-001(AM101888 L1)
PatentWendy A. Dulin
Wendy A. DULIN13-Dec-2004
DateACKNOWLEDGMENTState of NEW YORK)
County of ROCKLAND) ss:

On the 13 day of December 2004, Wendy A. DULIN personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

JANICE A. WHITE
NOTARY PUBLIC - STATE OF NEW YORK
NO. 01-WH8062804
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 12-28-2006

Janice A. White
Notary PublicManning S. KU
Manning S. KU7 Jan 2005
DateACKNOWLEDGMENTState of New York)
County of Rockland) ss:

On the 7th day of January 2005, Manning S. KU personally appeared before me, known by me to be the same person described in and who executed the foregoing instrument, and acknowledged that he/she executed the same, of his/her own free will and for the purposes set forth.

ROSEANN D. JASTROW
NO. 01JAG88816
QUALIFIED IN ROCKLAND COUNTY
MY COMMISSION EXPIRES 01-06-2007

Rose Ann D. Jastrow
Notary Public

RECORDED: 02/08/2005

PATENT
REEL: 015683 FRAME: 0411

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
18 May 2006 (18.05.2006)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2006/052887 A1

(51) International Patent Classification:
A61K 31/5513 (2006.01) A61P 25/18 (2006.01)
A61K 9/28 (2006.01)

(74) Agents: STRAHER, Michael, P. et al.; Cozen O'Connor,
1900 Market Street, Philadelphia, PA 19103-3508 (US).

(21) International Application Number:
PCT/US2005/040290

(22) International Filing Date:
4 November 2005 (04.11.2005)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/625,280 5 November 2004 (05.11.2004) US

(71) Applicant (for all designated States except US): WYETH
[US/US]; A Corporation of The State of Delaware, Five
Giralda Farms, Madison, New Jersey 07940 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): LIN, Yanning
[CN/US]; 87 Iroquois Avenue, Lake Hiawatha, New
Jersey 07034 (US). DULIN, Wendy, A. [US/US]; 185
Maple Brook Road, Tuxedo, New York 10987 (US). KU,
Mannching, Sherry [US/US]; 4 Dawson Road, Thiells,
New York 10984 (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, GH, GI, GM, GR, GU, HK, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE,
KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV,
LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NA, NG, 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.

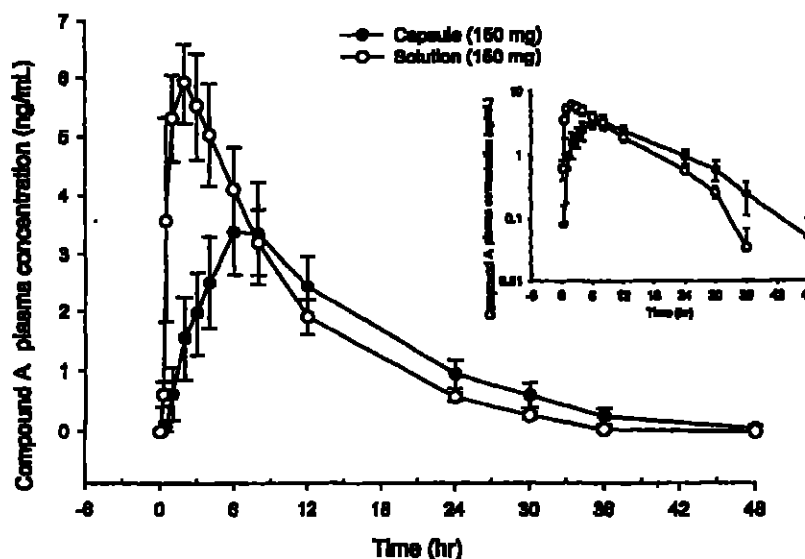
(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every
kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM,
ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),
European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI,
FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, 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:
— with international search report

[Continued on next page]

(54) Title: FORMULATIONS OF [1,4]DIAZEPINO[6,7,1-*ij*]QUINOLINE DERIVATIVES

Compound A plasma concentration (mean $\pm$ SEM) vs. time profiles in healthy young subjects
receiving a single oral dose of 150 mg Compound A as capsule or solution



(57) Abstract: The present invention provides solid dosage formulations of [1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinoline derivatives and processes for their manufacture. In some particular embodiments, the present invention provides novel formulations of the antipsychotic and antiobesity agent (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinoline hydrochloride (Compound A HCl).

non 19

19

WO 2006/052887 A1



— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

FORMULATIONS OF [1,4]DIAZEPINO[6,7,1-*l*]QUINOLINE DERIVATIVES

FIELD OF THE INVENTION

The present invention relates to solid dosage formulations of [1,4]diazepino[6,7,1-*l*]quinoline derivatives and processes for their manufacture. In some particular embodiments, the present invention provides novel formulations of the antipsychotic and antilobesity agent (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*l*]quinoline hydrochloride (Compound A·HCl).

BACKGROUND OF THE INVENTION

Schizophrenia affects approximately 5 million people. At present, the most widespread treatments for schizophrenia are the 'atypical' antipsychotics, which combine dopamine (D2) receptor antagonism with serotonin (5-HT_{2A}) receptor antagonism. Despite the reported advances in efficacy and side-effect liability of atypical antipsychotics over typical antipsychotics, these compounds do not adequately treat all of the symptoms of schizophrenia and are accompanied by problematic side effects including weight gain (Allison, D. B., et. al., *Am. J. Psychiatry*, 156: 1686-1696, 1999; Masand, P. S., *Exp. Opin. Pharmacother.* 1: 377-389, 2000; Whitaker, R., *Spectrum Life Sciences. Decision Resources*, 2:1-9, 2000). Novel antipsychotics which are effective in treating the mood disorders or the cognitive impairments in schizophrenia without producing weight gain would represent a significant advance in the treatment of schizophrenia.

5-HT_{2C} agonists and partial agonists represent a novel therapeutic approach toward the treatment of schizophrenia. Several lines of evidence support a role for 5-HT_{2C} receptor agonism as a treatment for schizophrenia. Studies with 5-HT_{2C} antagonists suggest that these compounds increase synaptic levels of dopamine and may be effective in animal models of Parkinson's disease (Di Matteo, V., et. al., *Neuropharmacology* 37: 265-272, 1998; Fox, S. H., et. al., *Experimental Neurology* 151: 35-49, 1998). Since the positive symptoms of schizophrenia are associated with increased levels of dopamine, compounds with actions opposite those of 5-HT_{2C} antagonists such as 5-HT_{2C} agonists and partial agonists should reduce levels of synaptic dopamine. Recent studies have demonstrated that 5-HT_{2C} agonists decrease levels of dopamine in the prefrontal cortex and nucleus accumbens (Millan, M. J., et. al., *Neuropharmacology* 37: 953-955, 1998; Di Matteo, V., et. al.,

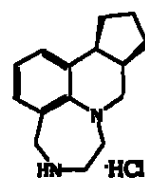
21

000001

Neuropharmacology 38: 1195-1205, 1999; DI Giovanni, G., et. al., *Synapse* 35: 53-61, 2000), brain regions that are thought to mediate critical antipsychotic effects of drugs like clozapine. In contrast, 5-HT_{2C} agonists do not decrease dopamine levels in the striatum, the brain region most closely associated with extrapyramidal side effects. In addition, a recent study demonstrates that 5-HT_{2C} agonists decrease firing in the ventral tegmental area (VTA), but not in substantia nigra. The differential effects of 5-HT_{2C} agonists in the mesolimbic pathway relative to the nigrostriatal pathway suggests that 5-HT_{2C} agonists will have limbic selectivity and will be less likely to produce extrapyramidal side effects associated with typical antipsychotics.

Atypical antipsychotics bind with high affinity to 5-HT_{2C} receptors and function as 5-HT_{2C} receptor antagonists or inverse agonists. Weight gain is a problematic side effect associated with atypical antipsychotics such as clozapine and olanzapine and it has been suggested that 5-HT_{2C} antagonism is responsible for the increased weight gain. Conversely, stimulation of the 5-HT_{2C} receptor is known to result in decreased food intake and body weight (Walsh et. al., *Psychopharmacology* 124: 67-73, 1996; Cowen, P. J., et. al., *Human Psychopharmacology* 10: 385-391, 1995; Rozenzweig-Lipson, S., et. al., ASPET abstract, 2000). As a result, 5-HT_{2C} agonists and partial agonists will be less likely to produce the body weight increases associated with current atypical antipsychotics. Indeed, 5-HT_{2C} agonists and partial agonists are of great interest for the treatment of obesity, a medical disorder characterized by an excess of body fat or adipose tissue and associated with such comorbidities as Type II diabetes, cardiovascular disease, hypertension, hyperlipidemia, stroke, osteoarthritis, sleep apnea, gall bladder disease, gout, some cancers, some infertility, and early mortality.

The compound (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-f]quinoline hydrochloride (Compound A·HCl):



Compound A·HCl

is a potent 5-HT_{2C} agonist. See U.S. Patent Application Ser. No 10/422,524, filed April 24, 2003, and International Application WO 03/091250, each of which is incorporated by reference herein in its entirety. Compound A can also be effective in

treating the mood disorders or the cognitive impairments associated with schizophrenia.

Given the importance of compounds such as Compound A as pharmaceutical agents, it can be seen that effective formulations for their delivery is of great import. This invention is directed to these, as well as other, important ends.

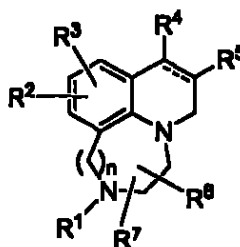
SUMMARY OF THE INVENTION

In one aspect, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising a compound of Formula I as described herein, preferably (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline hydrochloride (Compound A·HCl), in an enteric coated form. In further embodiments, the present invention provides such compositions that further include a sustained release component, that can include one or more release-controlling excipients.

In some embodiments, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising:

- a) a pharmaceutically effective amount of an active pharmacological agent comprising from about 10% to about 80% by weight of the pharmaceutical composition;
- b) a filler component comprising from about 10% to about 80% by weight of the pharmaceutical composition;
- c) an optional seal coat component comprising from about 0.01% to about 5% by weight of the pharmaceutical composition;
- d) an enteric coat component comprising from about 0.01% to about 20% by weight of the pharmaceutical composition;
- e) an optional glidant component comprising from about 0.01% to about 20% by weight of the pharmaceutical composition;
- f) an optional plasticizer component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the pharmaceutical composition;
- g) an optional neutralizer component comprising from about 0.01% to about 1.5% by weight of the pharmaceutical composition;
- h) an optional surfactant component comprising from about 0.001% to about 1.0% by weight of the pharmaceutical composition; and
- i) an optional lubricant component comprising from about 0.01% to about 5.0% by weight of the pharmaceutical composition;

wherein the active pharmacological agent has the Formula I:



I

wherein:

R^1 is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 6 carbon atoms, or carboarylalkoxy of 7 to 11 carbon atoms;

R^2 and R^3 are each, independently, hydrogen, hydroxy, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, carboxamido, carboalkoxy of two to six carbon atoms, perfluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, cyano, alkanesulfonamido of 1-6 carbon atoms, alkanesulfonyl of 1-6 carbon atoms, alkanamido of 1-6 carbon atoms, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 1-6 carbon atoms per alkyl moiety, perfluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, alkanoyloxy of 2 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 6 carbon atoms, aryl of 6 to 8 carbon atoms, aryl of 5 to 7 carbon atoms, a C_6 to C_{13} alkylaryl group having 5 to 7 carbon atoms in the aryl moiety, a 5 to 7 membered heteroaryl group, or a 6 to 13 membered alkylheteroaryl group having 5 to 7 members in the heteroaryl moiety, wherein any R^2 or R^3 substituent having an aryl or heteroaryl moiety may optionally be substituted on the aryl or heteroaryl moiety with 1 to 3 substituents independently selected from a halogen atom, a C_1 - C_6 alkyl group, or a C_1 - C_6 alkoxy group;

R^4 and R^5 are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms, or R^4 and R^5 , taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclic moiety selected from a cycloalkane of 4 to 8 carbon atoms, cycloalkene of 4 to 8 carbon atoms, bridged bicyclic alkane of 5 to 10 carbon atoms, bridged bicyclic alkene of 5 to 10 carbon atoms, pyran or thiohyran in which the sulfur atom is optionally oxidized to the sulfoxide or sulfone, wherein the cyclic moiety formed by R^4 and R^5 may optionally be substituted with 1 to 3 substituents independently selected from a halogen atom, a C_1 - C_6 alkyl group, or a C_1 - C_6 alkoxy group;

**R⁶ and R⁷ are each, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;
n is 1 or 2; and
a dotted line represents an optional double bond;
or a pharmaceutically acceptable salt thereof.**

In some embodiments, R² is hydrogen, halogen, cyano, perfluoroalkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkoxy of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 6 carbon atoms, alkanesulfonyl of 1 to 6 carbon atoms, or aryl of 5 to 7 carbon atoms. In some further embodiments, R² is hydrogen, halogen, cyano, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, phenyl or trifluoromethyl. In still further embodiments, R³ is hydrogen, halogen, cyano, perfluoroalkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkoxy of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 6 carbon atoms, alkanesulfonyl of 1 to 6 carbon atoms, or aryl of 5 to 7 carbon atoms.

In some further embodiments, R³ is hydrogen, halogen, cyano, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, phenyl or trifluoromethyl. In further embodiments, R⁴ and R⁵ are preferably taken together, along with the carbon atoms to which they are attached, to form a cycloalkane or cycloalkene moiety of 5 to 8 carbon atoms, where one or more of the carbon atoms are optionally substituted by alkyl of 1 to 4 carbon atoms. In still further embodiments, R⁴ and R⁵ are preferably taken together, along with the carbon atoms to which they are attached, to form a cycloalkane moiety of 5 to 7 carbon atoms. In some embodiments, R⁶ and R⁷ are each hydrogen. In further embodiments, n is 1. In some further embodiments, R² and R³ are independently selected from hydrogen, halo, trifluoromethyl, phenyl or alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, R¹, R⁶ and R⁷ are each hydrogen, n is 1, and R⁴ and R⁵, taken together with the carbon atoms to which they are attached, form cyclopentane, cyclohexane or cycloheptane. In some particularly preferred embodiments, the active pharmacological agent is Compound A, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably Compound A·HCl.

In some embodiments:

the active pharmacological agent comprises from about 15% to about 25% by weight, or from about 20% to about 22% by weight, or from about 20% to about 40% by weight, or from about 30% to about 40% by weight, of the pharmaceutical composition;

the filler component comprises from about 50% to about 70% by weight, or from about 60% to about 68% by weight, or from about 40% to about 70% by weight, or from about 40% to about 50% by weight, of the pharmaceutical composition;

the optional seal coat component, when present, comprises from about 0.5% to about 3% by weight, or from about 1% to about 3% by weight, or from about 1% to about 2% by weight, or from about 2% to about 3% by weight, of the pharmaceutical composition;

the enteric coat component comprises from about 5% to about 15% by weight, or from about 8% to about 12% by weight, or from about 12% to about 18% by weight, or from about 8% to about 18% by weight, or from about 9% to about 11% by weight, or from about 9.6% to about 10.6% by weight, or from about 10.0% to about 10.2% by weight, of the pharmaceutical composition;

the optional glidant component, when present, comprises from about 0.01% to about 1% by weight, or from about 0.1% to about 0.3% by weight, or from about 0.1% to about 3% by weight, of the pharmaceutical composition;

the optional plasticizer component, when present, comprises from about 0.1% to about 1.5% by weight, or from about 0.5% to about 1.0% by weight, or from about 0.5% to about 2.0% by weight, of the pharmaceutical composition;

the optional neutralizer component, when present, comprises from about 0.01% to about 0.8% by weight, or from about 0.05% to about 0.3% by weight, or from about 0.03% to about 0.3% by weight, of the pharmaceutical composition;

the optional surfactant component, when present, comprises from about 0.005% to about 0.05% by weight, or from about 0.005% to about 0.025% by weight, or from about 0.001% to about 0.3% by weight, of the pharmaceutical composition; and

the optional lubricant component, when present, comprises from about 1% to about 4% by weight, or from about 2.5% to about 3.5% by weight, or from about 2% to about 3.5% by weight, of the pharmaceutical composition.

In some further embodiments:

- a) the active pharmacological agent comprises from about 30% to about 80% by weight of the pharmaceutical composition, or from about 30% to about 45% by weight of the pharmaceutical composition, or from about 50% to about 70% by weight of the pharmaceutical composition, or from about 60% to about 70% by weight of the pharmaceutical composition;
- b) the filler component comprises from about 40% to about 60% by weight of the pharmaceutical composition, or from about 10% to about 30% by weight of the pharmaceutical composition;
- c) the optional seal coat component, when present, comprises from about 0.5% to about 3% by weight of the pharmaceutical composition;
- d) the enteric coat component comprises from about 5% to about 15% by weight of the pharmaceutical composition;
- e) the optional glidant component, when present, comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical composition;
- f) the optional plasticizer component, when present, comprises from about 0.1% to about 1.5% by weight of the pharmaceutical composition;
- g) the optional neutralizer component, when present, comprises from about 0.01% to about 0.8% by weight of the pharmaceutical composition;
- h) the optional surfactant component, when present, comprises from about 0.005% to about 0.05% by weight of the pharmaceutical composition; and
- i) the optional lubricant component, when present, comprises from about 1% to about 4% by weight of the pharmaceutical composition.

In some embodiments, the glidant component, the plasticizer component, the neutralizer component, the surfactant component, and the lubricant component are each present in the formulation.

In some embodiments, the filler component includes one or more of microcrystalline cellulose, lactose, starch, carboxymethyl cellulose, cellulose gum, polyethylene glycol, substituted celluloses, ethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, hydroxyethyl celluloses, calcium phosphates, anhydrous dicalcium phosphate, metal aluminosilicates, magnesium aluminometasilicate (e.g., Neusilin®), sugar or carbohydrate containing compounds, mannitol, sucrose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol, metal phosphates, metal carbonates, and magnesium carbonate. In some preferred embodiments, the filler includes microcrystalline cellulose.

... non?? 22

In some embodiments, the optional seal coat component, when present, includes one or more of Opadry® II Clear, other Opadry® coat materials, Kollicoat®, maltodextrin, Pure-Cote®, Pharmacoat®, or other cellulose- or starch-based coat.

In some embodiments, the enteric coat component includes one or more of methacrylate copolymer, where the copolymer has a functional group at a pH that is anionic such as Eudragit® L30D-55 dry polymer or cationic such as the Eudragit® aminoalkyl methacrylate copolymers, or where the copolymer has no functional group, i.e., is pH-independent and thus, is neutral such as Eudragit® NE 30 D / 40 D; a methacrylic acid copolymer such as Acryl-EZE®; a HPMC containing enteric coating system such as Spectrablend™; CAP; HPMCP; an acrylic polymer such as Eastacryl®, or other acrylate-, methacrylate- or cellulose acetate phthalate-based coat. In some preferred embodiments, the enteric coat component includes Eudragit® L30D-55 dry polymer. In such embodiments, the copolymer, polymer or coating system can be in a variety of forms such as granules, a solid substance, a dispersion, or an organic solution.

In some embodiments, the optional glidant component, when present, includes one or more of mono- and di-glycerides, talc, silicon dioxide, stearic acid, starch powdered cellulose, lactose, stearates, calcium phosphates, magnesium carbonate, magnesium oxide, silicates, and silicon dioxide aerogels. In some preferred embodiments, the glidant includes mono- and di-glycerides, for example Inwitor® 900K.

In some embodiments, the optional plasticizer component, when present, includes one or more of triethyl citrate, dibutyl sebecate, polyethylene glycol, propylene glycol, triacetin, sorbitol, tributyl citrate, acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, dibutyl phthalate, triethyl citrate and triethanolamine. In some preferred embodiments, the plasticizer component includes triethyl citrate.

In some embodiments, the optional neutralizer component, when present, includes one or more of NaOH, KOH, and NH₄OH. In some preferred embodiments, the plasticizer component includes NaOH.

In some embodiments, the optional surfactant component, when present, includes one or more of polysorbate 80, sodium lauryl sulfate, sucrose palmitate, poloxamer, docusate sodium, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene stearates, sucrose fatty acid esters and sorbitan fatty acid esters. In some preferred embodiments, the surfactant component includes polysorbate 80.

28
00923

In some embodiments, the optional lubricant component, when present, includes one or more of talc, metallic stearates, silicon dioxide, sodium stearyl fumarate, fatty acid esters, fatty acids, fatty alcohols, glyceryl behenate, mineral oil, paraffins, hydrogenated vegetable oils, leucine, polyethylene glycols, metallic lauryl sulfates, silica such as Aerosil® 200, and sodium chloride. In some preferred embodiments, the lubricant component includes talc.

In some embodiments, the active pharmacological agent comprises Compound A, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably Compound A·HCl, the filler component includes microcrystalline cellulose; the seal coat component includes Opadry® II clear; the enteric coat component includes Eudragit® L30D-55 dry polymer; the glidant component includes mono- and di-glycerides; the plasticizer component includes triethyl citrate; the neutralizer component includes NaOH; the surfactant component includes polysorbate 80; and the lubricant component includes talc.

In some embodiments of each of the foregoing compositions, the composition comprises a plurality of enteric-coated pellets. In some such embodiments, the enteric-coated pellets are present in a capsule.

The present invention further provides processes for preparing the disclosed pharmaceutical compositions, comprising:

- a) preparing uncoated pellets comprising said filler and said active pharmacological agent;
- b) optionally applying a subcoat to the uncoated pellets; and
- c) applying an enteric coating to the pellets.

In some embodiments, the processes further comprise the step of:

- d) filling a capsule with said pellets to achieve a predetermined dose of Compound A, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably Compound A·HCl.

In some embodiments, step (a) includes:

- i) mixing the filler and the active pharmacological agent to form a mixture;
- ii) wet granulating the mixture to form a granulate; and
- iii) extruding and spheronizing the granulate.

In some embodiments, step (c) includes:

29

00029

- i) preparing a suspension comprising said enteric coat, said plasticizer, said neutralizer, and said surfactant; and
- ii) spraying said suspension onto said pellets.

The invention also provides products of the processes described herein.

In some embodiments, the invention provides pharmaceutical compositions comprising a plurality of enteric coated pellets, said pellets comprising:

- a) an active pharmacological agent comprising from about 20% to about 22% by weight of the pharmaceutical composition;
- b) a filler component comprising from about 60% to about 66% by weight of the pharmaceutical composition;
- c) an optional seal coat component comprising, when present, from about 1% to about 2% by weight of the pharmaceutical composition;
- d) an enteric coat component comprising from about 8% to about 12% by weight of the pharmaceutical composition;
- e) an optional gildant component comprising, when present, from about 0.1% to about 0.3% by weight of the pharmaceutical composition;
- f) an optional plasticizer component comprising, when present, from about 0.5% to about 1.0% by weight of the pharmaceutical composition;
- g) an optional neutralizer component comprising, when present, from about 0.05% to about 0.3% by weight of the pharmaceutical composition;
- h) an optional surfactant component comprising, when present, from about 0.005% to about 0.025% by weight of the pharmaceutical composition; and
- i) an optional lubricant component comprising, when present, from about 2.5% to about 3.5% by weight of the pharmaceutical composition;

wherein:

the active pharmacological agent comprises Compound A, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably Compound A·HCl;

the filler component comprises microcrystalline cellulose;

the seal coat component, when present, comprises, Opadry® II Clear;

the enteric coat component comprises a methacrylic copolymer such as Eudragit® L30D-55;

the gildant component, when present, comprises mono- and di-glycerides;

the plasticizer component, when present, comprises triethyl citrate;

the neutralizer component, when present, comprises NaOH;

00000 30

the surfactant component, when present, comprises polysorbate 80; and the lubricant component, when present, comprises talc.

In some embodiments, each of said components (c), (e), (f), (g), (h) and (i) are present.

In some embodiments of each of the foregoing pharmaceutical compositions and processes, the composition contains from about 0.5 mg to about 5.0 mg of active pharmacological agent, or from about 1.0 mg to about 3.0 mg of active pharmacological agent, or from about 1.5 mg to about 2.5 mg of active pharmacological agent, or from about 20 mg to about 30 mg of active pharmacological agent, or from about 22.5 mg to about 27.5 mg of active pharmacological agent, or from about 24.0 mg to about 26.0 mg of active pharmacological agent, or from about 50 mg to about 100 mg of active pharmacological agent, or from about 65 mg to about 85 mg of active pharmacological agent, or from about 70 mg to about 80 mg of active pharmacological agent, or from about 75 mg to about 125 mg of active pharmacological agent, or from about 90 mg to about 110 mg of active pharmacological agent, or from about 72 mg to about 76 mg of active pharmacological agent, or from about 20 mg to about 110 mg of active pharmacological agent.

In some further embodiments, the composition contains from about 50.0 mg to about 750.0 mg of active pharmacological agent, or from about 50.0 mg to about 200.0 mg of active pharmacological agent, or from about 100.0 mg to about 175.0 mg of active pharmacological agent, or from about 125.0 mg to about 175.0 mg of active pharmacological agent.

In some further embodiments, the composition contains from about 100.0 mg to about 750.0 mg of active pharmacological agent, or from about 150.0 mg to about 750.0 mg of active pharmacological agent, or from about 200.0 mg to about 750.0 mg of active pharmacological agent, or from about 300.0 mg to about 750.0 mg of active pharmacological agent. In some embodiments, the composition contains about 2 mg, about 4 mg, about 10 mg, about 25 mg, about 50 mg, about 75 mg, about 100 mg, about 150 mg, about 200 mg, about 300 mg, about 400 mg, about 450 mg, about 500 mg, about 600 mg, about 700 mg, or about 750 mg of active pharmacological agent.

In some embodiments of each of the pharmaceutical compositions described herein, the compositions can further include a sustained release component. In some embodiments, the sustained release component is a coating that is disposed in between the optional seal coat component and the enteric coat component. In some embodiments, the sustained release coating comprises a release-controlling excipient, for example one or more of gelatin, shellac, hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), methylcellulose (MC), ethylcellulose (EC), hydroxypropylmethyl cellulose phthalate (HPMCP), cellulose acetate phthalate (CAP), methacrylic acid/methyl methacrylate copolymers, polyvinyl acetate phthalate (PVAP), glyceryl behenate, paraffin or carnauba wax.

BRIEF DESCRIPTION OF THE FIGURES

Figure 1 shows Compound A mean plasma concentration versus time profiles for after single dose administration of 150 mg Compound A as a solution in comparison to an enteric dosage form according to the invention.

Figure 2 shows Compound A·HCl plasma concentration (mean $\pm$ SEM) vs. time profiles in healthy subjects receiving single and multiple (q12h) oral doses of 25, 50, 75, 100, 150 or 250 mg Compound A·HCl.

Figure 3 shows Compound A·HCl trough plasma concentrations in healthy subjects receiving multiple (q12h) oral doses of 25, 50, 75, 100, 150 or 250 mg Compound A·HCl.

Figure 4A shows the relationship between Compound A·HCl C_{max} and dose in healthy young subjects receiving single and multiple (q12h) oral doses of 25, 50, 75, 100, 150, or 250 mg Compound A·HCl.

Figure 4B shows the relationship between Compound A·HCl AUC and dose in healthy young subjects receiving single and multiple (q12h) oral doses of 25, 50, 75, 100, 150, or 250 mg Compound A·HCl.

Figure 5 shows Compound A·HCl plasma concentration (mean $\pm$ SEM) vs. time profiles in schizophrenic patients receiving single and multiple (q12h) oral doses of 100, 150 or 250 mg Compound A·HCl.

Figure 6 shows Compound A·HCl trough plasma concentrations in schizophrenic patients receiving multiple (q12h) oral doses of 100, 150 or 250 mg Compound A·HCl.

Figure 7A shows the relationship between Compound A·HCl C_{max} and dose in

32

schizophrenic patients receiving single and multiple (q12h) oral doses of 100, 150, or 250 mg Compound A·HCl.

Figure 7B shows the relationship between Compound A·HCl AUC and dose in schizophrenic patients receiving single and multiple (q12h) oral doses of 100, 150, or 250 mg Compound A·HCl.

DETAILED DESCRIPTION

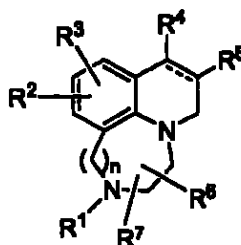
During early toxicology testing, an emetic reaction to Compound A·HCl was noted in dogs when the drug was given as an oral suspension. Enteric-coated capsules were developed which delayed the release of the drug. It was found that this formulation improved the tolerability and allowed higher dosing in toxicology studies with dogs. For human clinical studies, enteric-coated pellets were developed which provided advantages over enteric-coated capsules for dose flexibility and more uniform release in the intestinal tract.

Thus, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising [1,4]diazapino[6,7,1-*g*]quinoline derivatives, and particularly the antipsychotic and antiobesity agent Compound A, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably Compound A·HCl. In some preferred embodiments, the compositions of the invention are delay-release formulations. In some such embodiments, the delay-release is accomplished with an enteric coating. In some embodiments, the composition includes enteric-coated pellets.

In one embodiment, the present invention provides pharmaceutical compositions comprising:

- a) a pharmaceutically effective amount of an active pharmacological agent comprising from about 10% to about 80% by weight of the pharmaceutical composition;
- b) a filler component comprising from about 10% to about 80% by weight of the pharmaceutical composition;
- c) an optional seal coat component comprising from about 0.01% to about 5% by weight of the pharmaceutical composition;
- d) an enteric coat component comprising from about 0.01% to about 20% by weight of the pharmaceutical composition;
- e) an optional glidant component comprising from about 0.01% to about 20% by weight of the pharmaceutical composition;

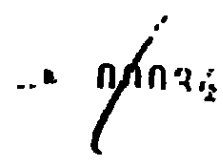
- f) an optional plasticizer component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the pharmaceutical composition;
- g) an optional neutralizer component comprising from about 0.01% to about 1.5% by weight of the pharmaceutical composition;
- h) an optional surfactant component comprising from about 0.001% to about 1.0% by weight of the pharmaceutical composition; and
- i) an optional lubricant component comprising from about 0.01% to about 5.0% by weight of the pharmaceutical composition;
- wherein the active pharmacological agent has the Formula I:



I

wherein:

- R^1 is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 6 carbon atoms, or carboarylalkoxy of 7 to 11 carbon atoms;
- R^2 and R^3 are each, independently, hydrogen, hydroxy, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, carboxamido, carboalkoxy of two to six carbon atoms, perfluoroalkyl of 1-6 carbon atoms, cyano, alkanesulfonamido of 1-6 carbon atoms, alkanesulfonyl of 1-6 carbon atoms, alkanamido of 1-6 carbon atoms, amino, alkylamino of 1-6 carbon atoms, dialkylamino of 1-6 carbon atoms per alkyl moiety, perfluoroalkoxy of 1-6 carbon atoms, alkanoyloxy of 2 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 6 carbon atoms, aryl of 6 to 8 carbon atoms, aryl of 5 to 7 carbon atoms, a C_6 to C_{13} alkylaryl group having 5 to 7 carbon atoms in the aryl moiety, a 5 to 7 membered heteroaryl group, or a 6 to 13 membered alkylheteroaryl group having 5 to 7 members in the heteroaryl moiety, wherein any R^2 or R^3 substituent having an aryl or heteroaryl moiety may optionally be substituted on the aryl or heteroaryl moiety with 1 to 3 substituents independently selected from a halogen atom, a C_1 - C_6 alkyl group, or a C_1 - C_6 alkoxy group;



R^4 and R^5 are, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms, or R^4 and R^5 , taken together with the carbons to which they are attached, form a cyclic moiety selected from a cycloalkane of 4 to 8 carbon atoms, cycloalkene of 4 to 8 carbon atoms, bridged bicyclic alkane of 5 to 10 carbon atoms, bridged bicyclic alkene of 5 to 10 carbon atoms, pyran or thiopyran in which the sulfur atom is optionally oxidized to the sulfoxide or sulfone, wherein the cyclic moiety formed by R^4 and R^5 may optionally be substituted with 1 to 3 substituents independently selected from a halogen atom, a C_1 - C_6 alkyl group, or a C_1 - C_6 alkoxy group;

R^6 and R^7 are each, independently, hydrogen or alkyl of 1 to 6 carbon atoms;

n is 1 or 2; and

a dotted line represents an optional double bond;

or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

In some embodiments, R^2 is hydrogen, halogen, cyano, perfluoroalkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkoxy of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 6 carbon atoms, alkanesulfonyl of 1 to 6 carbon atoms, or aryl of 5 to 7 carbon atoms. In some further embodiments, R^2 is hydrogen, halogen, cyano, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, phenyl or trifluoromethyl. In still further embodiments, R^3 is hydrogen, halogen, cyano, perfluoroalkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkoxy of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 6 carbon atoms, alkanesulfonyl of 1 to 6 carbon atoms, or aryl of 5 to 7 carbon atoms.

In some further embodiments, R^3 is hydrogen, halogen, cyano, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, phenyl or trifluoromethyl. In further embodiments, R^4 and R^5 are preferably taken together, along with the carbon atoms to which they are attached, to form a cycloalkane or cycloalkene moiety of 5 to 8 carbon atoms, where one or more of the carbon atoms are optionally substituted by alkyl of 1 to 4 carbon atoms. In still further embodiments, R^4 and R^5 are preferably taken together, along with the carbon atoms to which they are attached, to form a cycloalkane moiety of 5 to 7 carbon atoms. In some embodiments, R^6 and R^7 are each hydrogen. In further embodiments, n is 1. In some further embodiments, R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, halo, trifluoromethyl, phenyl or alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, R^1 , R^6 and R^7 are each hydrogen, n is 1, and R^4 and R^5 , taken together with the carbon atoms to which they are attached, form cyclopentane, cyclohexane or cycloheptane.

35

In some particularly preferred embodiments, the active pharmacological agent is Compound A·HCl.

In some embodiments:

the active pharmacological agent comprises from about 15% to about 25% by weight, or from about 20% to about 22% by weight, or from about 20% to about 40% by weight, or from about 30% to about 40% by weight, of the pharmaceutical composition;

the filler component comprises from about 50% to about 70% by weight, or from about 60% to about 66% by weight, or from about 40% to about 70% by weight, or from about 40% to about 50% by weight, of the pharmaceutical composition;

the optional seal coat component, when present, comprises from about 0.5% to about 3% by weight, or from about 1% to about 3% by weight, or from about 1% to about 2% by weight, or from about 2% to about 3% by weight, of the pharmaceutical composition;

the enteric coat component comprises from about 5% to about 15% by weight, or from about 8% to about 12% by weight, or from about 12% to about 16% by weight, or from about 8% to about 16% by weight, or from about 9% to about 11% by weight, or from about 9.6% to about 10.6% by weight, or from about 10.0% to about 10.2% by weight, of the pharmaceutical composition;

the optional glidant component, when present, comprises from about 0.01% to about 1% by weight, or from about 0.1% to about 0.3% by weight, or from about 0.1% to about 3% by weight, of the pharmaceutical composition;

the optional plasticizer component, when present, comprises from about 0.1% to about 1.5% by weight, or from about 0.5% to about 1.0% by weight, or from about 0.5% to about 2.0% by weight, of the pharmaceutical composition;

the optional neutralizer component, when present, comprises from about 0.01% to about 0.8% by weight, or from about 0.05% to about 0.3% by weight, or from about 0.03% to about 0.3% by weight, of the pharmaceutical composition;

the optional surfactant component, when present, comprises from about 0.005% to about 0.05% by weight, or from about 0.005% to about 0.025% by weight, or from about 0.001% to about 0.3% by weight, of the pharmaceutical composition; and

the optional lubricant component, when present, comprises from about 1% to about 4% by weight, or from about 2.5% to about 3.5% by weight, or from about 2.0% to about 3.5% by weight, of the pharmaceutical composition.

In some further embodiments:

a) the active pharmacological agent comprises from about 30% to about 80% by weight of the pharmaceutical composition, or from about 30% to about 45% by weight of the pharmaceutical composition, or from about 50% to about 70% by weight of the pharmaceutical composition, or from about 60% to about 70% by weight of the pharmaceutical composition;

b) the filler component comprises from about 40% to about 60% by weight of the pharmaceutical composition, or from about 10% to about 30% by weight of the pharmaceutical composition;

c) the optional seal coat component, when present, comprises from about 0.5% to about 3% by weight of the pharmaceutical composition;

d) the enteric coat component comprises from about 5% to about 15% by weight of the pharmaceutical composition;

e) the optional glidant component, when present, comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical composition;

f) the optional plasticizer component, when present, comprises from about 0.1% to about 1.5% by weight of the pharmaceutical composition;

g) the optional neutralizer component, when present, comprises from about 0.01% to about 0.8% by weight of the pharmaceutical composition;

h) the optional surfactant component, when present, comprises from about 0.005% to about 0.05% by weight of the pharmaceutical composition; and

i) the optional lubricant component, when present, comprises from about 1% to about 4% by weight of the pharmaceutical composition.

In some embodiments, the glidant component, the plasticizer component, the neutralizer component, the surfactant component, and the lubricant component are each present in the composition.

In some embodiments of the pharmaceutical compositions and processes described herein, the composition contains from about 0.5 mg to about 5.0 mg of active pharmacological agent, or from about 1.0 mg to about 3.0 mg of active pharmacological agent, or from about 1.5 mg to about 2.5 mg of active pharmacological agent, or from about 20 mg to about 30 mg of active

pharmacological agent, or from about 22.5 mg to about 27.5 mg of active pharmacological agent, or from about 24.0 mg to about 26.0 mg of active pharmacological agent, or from about 50 mg to about 100 mg of active pharmacological agent, or from about 65 mg to about 85 mg of active pharmacological agent, or from about 70 mg to about 80 mg of active pharmacological agent, or from about 75 mg to about 125 mg of active pharmacological agent, or from about 90 mg to about 110 mg of active pharmacological agent, or from about 72 mg to about 76 mg of active pharmacological agent.

In some further embodiments, the composition contains from about 50.0 mg to about 750.0 mg of active pharmacological agent, or from about 50.0 mg to about 200.0 mg of active pharmacological agent, or from about 100.0 mg to about 175.0 mg of active pharmacological agent, or from about 125.0 mg to about 175.0 mg of active pharmacological agent.

In some further embodiments, the composition contains from about 100.0 mg to about 750.0 mg of active pharmacological agent, or from about 150.0 mg to about 750.0 mg of active pharmacological agent, or from about 200.0 mg to about 750.0 mg of active pharmacological agent, or from about 300.0 mg to about 750.0 mg of active pharmacological agent. In some embodiments, the composition contains about 2 mg, about 4 mg, about 10 mg, about 25 mg, about 50 mg, about 75 mg, about 100 mg, about 150 mg, about 200 mg, about 300 mg, about 400 mg, about 450 mg, about 500 mg, about 600 mg, about 700 mg, or about 750 mg of active pharmacological agent.

In some embodiments of each of the foregoing compositions, the composition comprises a plurality of enteric-coated pellets. In some such embodiments, the enteric-coated pellets are present in a capsule.

The present invention further provides processes for preparing the disclosed pharmaceutical compositions, comprising:

- a) preparing uncoated pellets comprising said filler and said active pharmacological agent;
- b) optionally applying a subcoat to the uncoated pellets; and
- c) applying an enteric coating to the pellets.

In some embodiments, the processes further comprise the step of:

d) filling a capsule with said pellets to achieve a predetermined dose of Compound A, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably Compound A·HCl.

In some embodiments, step (a) includes:

- i) mixing the filler and the active pharmacological agent to form a mixture;
- ii) wet granulating the mixture to form a granulate; and
- iii) extruding and spheronizing the granulate.

In some embodiments, step (c) includes:

- i) preparing a suspension comprising said enteric coat, said plasticizer, said neutralizer, and said surfactant; and
- ii) spraying said suspension onto said pellets.

The invention also provides products of the processes described herein.

In some embodiments, the invention provides pharmaceutical compositions comprising a plurality of enteric coated pellets containing a composition as described herein. In some embodiments, the pellets comprise:

- a) an active pharmacological agent comprising from about 20% to about 22% by weight of the pharmaceutical composition;
- b) a filler component comprising from about 60% to about 66% by weight of the pharmaceutical composition;
- c) an optional seal coat component comprising, when present, from about 1% to about 2% by weight of the pharmaceutical composition;
- d) an enteric coat component comprising from about 8% to about 12% by weight of the pharmaceutical composition;
- e) an optional glidant component comprising, when present, from about 0.1% to about 0.3% by weight of the pharmaceutical composition;
- f) an optional plasticizer component comprising, when present, from about 0.5% to about 1.0% by weight of the pharmaceutical composition;
- g) an optional neutralizer component comprising, when present, from about 0.05% to about 0.3% by weight of the pharmaceutical composition;
- h) an optional surfactant component comprising, when present, from about 0.005% to about 0.025% by weight of the pharmaceutical composition; and
- i) an optional lubricant component comprising, when present, from about 2.5% to about 3.5% by weight of the pharmaceutical composition;

.. 90093 39

wherein:

the active pharmacological agent comprises Compound A, or a pharmaceutically acceptable salt thereof, preferably Compound A·HCl;

the filler component comprises microcrystalline cellulose;

the seal coat component, when present, comprises, Opadry® II Clear;

the enteric coat component comprises a methacrylic copolymer such as Eudragit® L30D-55;

the glidant component, when present, comprises mono- and di-glycerides;

the plasticizer component, when present, comprises triethyl citrate;

the neutralizer component, when present, comprises NaOH;

the surfactant component, when present, comprises polysorbate 80; and

the lubricant component, when present, comprises talc.

In some embodiments of the pharmaceutical compositions comprising a plurality of enteric coated pellets described above, the active pharmacological agent comprises from about 30% to about 80% by weight of the pharmaceutical composition, or from about 30% to about 45% by weight of the pharmaceutical composition, or from about 50% to about 70% by weight of the pharmaceutical composition, or from about 60% to about 70% by weight of the pharmaceutical composition; the filler component comprises from about 40% to about 60% by weight of the pharmaceutical composition, or from about 10% to about 30% by weight of the pharmaceutical composition; the optional seal coat component, when present, comprises from about 0.5% to about 3% by weight of the pharmaceutical composition; the enteric coat component comprises from about 5% to about 15% by weight of the pharmaceutical composition; the optional glidant component, when present, comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical composition; the optional plasticizer component, when present, comprises from about 0.1% to about 1.5% by weight of the pharmaceutical composition; the optional neutralizer component, when present, comprises from about 0.01% to about 0.8% by weight of the pharmaceutical composition; the optional surfactant component, when present, comprises from about 0.005% to about 0.05% by weight of the pharmaceutical composition; and the optional lubricant component, when present, comprises from about 1% to about 4% by weight of the pharmaceutical composition.

In some embodiments, each of said components (c), (e), (f), (g), (h) and (i) are present.

ann:0 40

In some embodiments, and particularly in embodiments having less than about 30%, or less than about 25% of filler, it may be advantageous to further include a binder in the pellet, to facilitate pellet cohesion. Any of the many known binders for pharmaceutical formulations can be employed, for example and not limitation HPMC and polyvinylpyrrolidone. Further examples of suitable binders can be found in, for example, *Remington's Pharmaceutical Sciences, infra*. The binder can be present in any effective amount, for example up to about 5% by weight of the pharmaceutical composition.

In some embodiments of each of the pharmaceutical compositions described herein, the compositions can further include a sustained release component. Generally, the sustained release component is a coating that causes the sustained release of the active pharmacological agent. In some embodiments, the sustained release coating is disposed in between the optional seal coat component and the enteric coat component. Generally, the sustained release coating includes one or more release-controlling excipients. Any of the wide variety of such materials known in the art are suitable. Examples of suitable release-controlling excipients include one or more of gelatin, shellac, hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), methylcellulose (MC), ethylcellulose (EC), hydroxypropylmethyl cellulose phthalate (HPMCP), cellulose acetate phthalate (CAP), methacrylic acid/methyl methacrylate copolymers, polyvinyl acetate phthalate (PVAP), glyceryl behenate, paraffin or carnauba wax. Further examples of suitable release-controlling excipients can be found in *Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*.

It will be understood that the weight percentages set forth for the components of the pharmaceutical compositions described herein are the percentages that each component will comprise of a final pharmaceutical composition, without reference to a capsule. In some embodiments, the compositions of the invention include or are composed of enteric-coated pellets. In some such embodiments, a desired dosage for the composition can be achieved by filling a capsule or like delivery vehicle with a desired amount of the enteric-coated pellets. In some instances where low dosages are desired, an additional filler can be added to the enteric-coated active pellets to increase the fill weight of the capsule. Any convenient filler useful in the pharmaceutical arts can be used. One non-limiting example of such an additional filler is inert sugar spheres.

41

Generally, the active pharmacological agent(s) can be present in from about 10% to about 80% by weight of the pharmaceutical composition. In some embodiments, the active pharmacological agent is present in from about 15% to about 25% by weight of the pharmaceutical composition, or from about 20% to about 22% by weight of the pharmaceutical composition, or from about 30% to about 40% by weight of the pharmaceutical composition. In some further embodiments, the active pharmacological agent is present in from about 30% to about 60% by weight of the pharmaceutical composition, or from about 30% to about 45% by weight of the pharmaceutical composition, or from about 50% to about 70% by weight of the pharmaceutical composition, or from about 60% to about 70% by weight of the pharmaceutical composition. In some embodiments, the active pharmacological agent comprises Compound A, or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

The filler component generally comprises from about 10% to about 80% by weight, from about 50% to about 70% by weight, or from about 60% to about 68% by weight, or from about 40% to about 50% by weight, of the pharmaceutical composition. In some further embodiments, the filler component comprises from about 10% to about 30%, or from 10% to about 20% of the pharmaceutical composition. The filler component can include any filler compound useful for preparing pharmaceutical preparations. Examples of suitable fillers include one or more of microcrystalline cellulose, lactose, starch, carboxymethyl cellulose, cellulose gum, polyethylene glycol, other substituted celluloses, for example ethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, hydroxyethyl celluloses, calcium phosphates such as anhydrous dicalcium phosphate, metal aluminosilicates, such as magnesium aluminometasilicate e.g., Neusilin®), sugar or carbohydrate containing compounds such as mannitol, sucrose, maltodextrin, sorbitol, starch and xylitol, as well as metal phosphates and metal carbonates, for example magnesium carbonate. Other suitable filler materials can be found in, for example, *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 17th ed., Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, which is incorporated herein by reference in its entirety. In more preferred embodiments, the filler is microcrystalline cellulose.

Generally, the pharmaceutical compositions of the invention are delay release formulations. In some embodiments, delay release is achieved by an enteric coat component (a gastro-resistant coating), which prevents release to the active pharmacological agent until the small intestine. Thus, in some embodiments, the

... 00012 22

enteric coat component provides for release of the active pharmacological agent at a pH greater than that found in the stomach (i.e., a pH greater than about 1 to about 2), and preferably at a pH suitable to provide release of the active pharmacological agent in the small intestine (e.g., a pH of at least about 5; for example a pH of from about 5 to about 7).

In some embodiments, a seal coat (i.e., a subcoat) is optionally applied first, which provides a more uniform surface prior to enteric coating. In some embodiments, the seal coat is essentially an instant release coat; i.e., it does not significantly retard the release of the contents under the coating. A variety of suitable seal coats as are known in the art can be used. Non-limiting examples of such seal coats include one or more of Opadry[®] II Clear, other Opadry[®] coat materials (available from Colorcon), Kollicoat[®] (IR, IR White or Protect grades, available from BASF), maltodextrin and Pure-Cote[®] (available from Grain Processing Corp., Muscatine, Iowa), Pharmacoat[®] (a hydroxypropylmethyl cellulose type polymer available from Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., New York, NY), and other cellulose- or starch-based coats. Further examples can be found in *Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*. In some preferred embodiments, the seal coat component includes Opadry[®] II clear. Generally, the optional seal coat component, when present, comprises from about 0.01% to about 5%, from about 0.5% to about 3%, or from about 1% to about 2% by weight, or from about 2% to about 3% by weight, of the pharmaceutical composition.

Generally, the enteric coat component comprises from about 0.01% to about 20% by weight, or from about 5% to about 15% by weight, or from about 8% to about 12% by weight, or from about 12% to about 16% by weight, or from about 9% to about 11% by weight, or from about 9.6% to about 10.6% by weight, or from about 10.0% to about 10.2% by weight, of the pharmaceutical composition. The enteric coat component can include any enteric coating useful in the pharmaceutical arts.

Typically, enteric coating contain one or more polymers that serve to impart the enteric release characteristics of the coating. Examples of suitable enteric coat components (gastro-resistant coatings) include cellulose acetate phthalate (CAP) (e.g., Aquacoat[®] CPD), co-processed polyvinyl acetate phthalate (PVAP) (e.g., Suretetic), cellulose acetate trimellitate (CAT), methacrylic copolymers (such as Eudragit[®] type polymers from Röhm America, LLC, Piscataway, NJ, a subsidiary of Röhm GmbH & Co. KG, Germany, a division of Degussa AG) such as Eudragit[®]

non: 23

L30D-55 dry polymer, which is a dispersion of methacrylic copolymers with an anionic functional group at a pH that is carboxylic acid (30% solids), Acryl-EZE® (Colorcon, West Point, PA), which is a methacrylic acid co-polymer type C, Eastacryl® (Eastman Chemical Company, Kingsport, TN), which is an aqueous dispersion of acrylic polymer, hydroxypropyl methylcellulose phthalate (HPMCP), hydroxypropyl methyl cellulose acetate succinate (HPMCAS), and other HPMC containing enteric coatings, such as Spectrablend™ (Sensient Pharmaceutical Technologies, South Plainfield, NJ). Further examples can be found in *Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*. In some more preferred embodiments, the enteric coat component includes Eudragit® L30D-55 dry polymer. In some embodiments, the coating is applied such that a weight gain of enteric polymer (e.g., Eudragit® L30D-55 dry polymer) of from about 12% to about 22% is achieved, relative to the weight of the uncoated pellet.

Generally, the optional glidant component, when present, comprises from about 0.01% to about 2% by weight, about 0.01% to about 1% by weight, or from about 0.1% to about 0.3% by weight, or from about 0.1% to about 3% by weight, of the pharmaceutical composition. The glidant can be any of those known in the art. Non-limiting examples include one or more of mono- and di-glycerides, talc, silicon dioxide, stearic acid, starch, powdered cellulose, lactose, stearates, calcium phosphates, magnesium carbonate, magnesium oxide, silicates, and silicon dioxide aerogels. Further examples can be found in *Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*. In some preferred embodiments, the glidant includes mono- and di-glycerides, for example Imwitor® 900K.

Generally, the optional plasticizer component, when present, comprises from about 0.01% to about 3% by weight, from about 0.1% to about 1.5% by weight, or from about 0.5% to about 1.0% by weight, or from about 0.5% to about 2.0% by weight, of the pharmaceutical composition. A variety of plasticizers are useful in the compositions described herein. Nonlimiting examples include one or more of triethyl citrate, dibutyl sebacate, polyethylene glycol, propylene glycol, triacetin, sorbitol, tributyl citrate, acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, dibutyl phthalate, triethyl citrate and triethanolamine. Further examples of suitable plasticizers can be found in *Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*. In some preferred embodiments, the plasticizer component includes triethyl citrate.

Generally, the optional neutralizer component, when present, comprises from about 0.01% to about 1.5%, from about 0.01% to about 0.8%, or from about 0.05% to about 0.3% by weight, or from about 0.003% to about 0.3% by weight, of the pharmaceutical composition. Any neutralizing compound suitable for the pharmaceutical arts can be used. Non-limiting examples include one or more of NaOH, KOH and NH₄OH. Further examples of suitable surfactants can be found in *Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*. In some preferred embodiments, the neutralizer component includes NaOH.

Generally, the optional surfactant component, when present, comprises from about 0.001% to about 1.0%, 0.005% to about 0.05% by weight, or from about 0.005% to about 0.025% by weight, or from about 0.001% to about 0.3% by weight, of the pharmaceutical composition. A variety of surfactants as known in the art can be used. Nonlimiting examples include one or more of polysorbate 80, sodium lauryl sulfate, sucrose palmitate, poloxamer, docusate sodium, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene stearates, sucrose fatty acid esters and sorbitan fatty acid esters. Further examples of suitable surfactants can be found in *Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*. In some preferred embodiments, the surfactant component includes polysorbate 80.

Generally, the optional lubricant component comprises from about 0.01% to about 5.0% by weight, from about 1% to about 4% by weight, or from about 2.5% to about 3.5% by weight, or from about 2.0% to about 3.5% by weight, of the pharmaceutical composition. A variety of lubricants as are known in the art can be used in the present compositions. Non-limiting examples of suitable lubricants include one or more of talc, metallic stearates, silicon dioxide, sodium stearyl fumarate, fatty acid esters, fatty acids, fatty alcohols, glyceryl behenate, mineral oil, paraffins, hydrogenated vegetable oils, leucine, polyethylene glycols, metallic lauryl sulfates, silica such as Aerosil® 200, and sodium chloride. Further examples of suitable lubricants can be found in *Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*. In some preferred embodiments, the lubricant component includes talc.

The formulations described herein can include any conventionally used oral forms, including tablets, pellets, capsules, buccal forms, troches, lozenges and oral liquids, suspensions, and the like. Capsules are preferred. Capsules or tablets containing the present formulation can also be combined with mixtures of other active compounds or inert fillers and/or diluents such as the pharmaceutically acceptable

starches (e.g., corn, potato or tapioca starch), sugars, artificial sweetening agents, powdered celluloses, such as crystalline and microcrystalline celluloses, flours, gelatins, gums, etc. In some preferred embodiments, the formulations are contained in capsules.

Tablet formulations can be made by conventional compression methods and utilize pharmaceutically acceptable diluents or fillers, binding agents, lubricants, disintegrants, suspending or stabilizing agents, including, but not limited to, magnesium stearate, stearic acid, talc, sodium lauryl sulfate, microcrystalline cellulose, carboxymethylcellulose calcium, polyvinylpyrrolidone, gelatin, alginic acid, acacia gum, xanthan gum, sodium citrate, complex silicates, calcium carbonate, glycine, dextrin, sucrose, sorbitol, dicalcium phosphate, calcium sulfate, lactose, kaolin, mannitol, sodium chloride, talc, dry starches and powdered sugar.

Additional film coatings useful with the present formulations are known in the art and generally consist of a polymer (usually a cellulosic type of polymer), a colorant and a plasticizer. Additional ingredients such as wetting agents, sugars, flavors, oils and lubricants can be included in film coating formulations to impart certain characteristics to the film coat. The compositions and formulations herein may also be combined and processed as a solid, then placed in a capsule form, such as a gelatin capsule.

As will be appreciated, some components of the formulations of the invention can possess multiple functions. In some such cases, the function of a given component can be considered singular, even though its properties may allow multiple functionality.

The pharmaceutical compositions and excipient systems herein can also contain an antioxidant or a mixture of antioxidants, such as ascorbic acid. Other antioxidants which can be used include sodium ascorbate and ascorbyl palmitate, optionally in conjunction with an amount of ascorbic acid. An example range for the antioxidant(s) is from about up to about 15% by weight, e.g., from about 0.05% to about 15% by weight, from about 0.5% to about 15% by weight, or from about 0.5% to about 5% by weight. In some embodiments, the pharmaceutical compositions contain substantially no antioxidant.

Additional numerous various excipients, dosage forms, dispersing agents and the like that are suitable for use in connection with the solid dispersions of the

invention are known in the art and described in, for example, *Remington's Pharmaceutical Sciences, supra*.

In some embodiments, the pharmaceutical compositions containing Compound A·HCl, and dosage forms including the same, described herein, provide therapeutically efficacious amounts of Compound A·HCl to patients in need thereof. It will be recognized by those of skill in the art that such dosages can be provided by a single or unit dosage form of the invention, or by administration of multiple such dosage forms. For example, in some embodiments, patients are treated with a total 24 hour dosage of from about 350 mg to about 400 mg of Compound A·HCl, preferably given in two dosages of from about 175 mg to about 200 mg, BID. Such dosages can be achieved by administering a single dosage form of the invention, i.e., a dosage form containing or consisting of a composition of the invention, that contains the desired dose of Compound A·HCl. Alternatively, a plurality of such dosage forms that together contain the desired dosage, can be used. For example, two dosage forms of the invention containing 100 mg each, can be used to achieve a 200 mg dose of Compound A·HCl.

In some embodiments, the formulations of the invention provide enteric release of active pharmacological agent, preferably Compound A·HCl. In some embodiments, the release of Compound A·HCl is effective to provide:

- a mean plasma concentration profile for Compound A·HCl in human schizophrenia patients which has a mean AUC₀₋₂₄ of about 33.23 hr·ng/mL ±20% for a dosage of 100 mg Compound A·HCl, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 100 mg; or

- a mean plasma concentration profile for Compound A·HCl in human schizophrenia patients which has a mean AUC₀₋₂₄ of about 54.88 hr·ng/mL ±20% for a dosage of 150 mg Compound A·HCl, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 150 mg; or

- a mean plasma concentration profile for Compound A·HCl in human schizophrenia patients which has a mean AUC₀₋₂₄ of about 173.49 hr·ng/mL ±20% for a dosage of 250 mg Compound A·HCl, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 250 mg; or

- a mean plasma concentration profile for Compound A·HCl in healthy humans which has a mean AUC₀₋₂₄ of about 8.73 hr·ng/mL ±20% for a dosage of 25 mg

non 47

Compound A·HCl, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 25 mg; or

a mean plasma concentration profile for Compound A·HCl in healthy humans which has a mean AUC_{ss} of about 28.49 hr·ng/mL ±20% for a dosage of 50 mg Compound A·HCl, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 50 mg; or

a mean plasma concentration profile for Compound A·HCl in healthy humans which has a mean AUC_{ss} of about 24.95 hr·ng/mL ±20% for a dosage of 75 mg Compound A·HCl, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 75 mg; or

a mean plasma concentration profile for Compound A·HCl in healthy humans which has a mean AUC_{ss} of about 82.76 hr·ng/mL ±20% for a dosage of 100 mg Compound A·HCl, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 100 mg; or

a mean plasma concentration profile for Compound A·HCl in healthy humans which has a mean AUC_{ss} of about 109.50 hr·ng/mL ±20% for a dosage of 150 mg Compound A·HCl, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 150 mg; or

a mean plasma concentration profile for Compound A·HCl in healthy humans which has a mean AUC_{ss} of about 234.75 hr·ng/mL ±20% for a dosage of 250 mg Compound A·HCl, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 250 mg; or

a T_{max} of from about 4 hours to about 6.5 hours in a healthy humans or in a schizophrenia patient.

In some further embodiments, the invention provides unit dosage forms comprising from about 2 to about 150 mg of Compound A·HCl, the dosage form providing a C_{max} of Compound A between about 4 and about 8 hours after administration to a subject.

In some further embodiments, the invention provides unit dosage forms of a medicament, comprising Compound A·HCl; and a degradable coating, characterized in that the coating degrades so that less than 30% of the Compound A is released after two hours.

In some further embodiments, the invention provides unit dosage forms of a medicament having a uniform dosage of Compound A·HCl, the dosage form being

characterized by a dissolution profile upon oral administration in which the Compound A·HCl is released such that a C_{max} of Compound A occurs between about 4 and about 8 hours after administration to a subject. In some such embodiments, the dosage form comprises a plurality of enterically coated pellets.

In some further embodiments, the invention provides a coated extrudate comprising Compound A·HCl and a binder or filler, characterized in that, when formulated into a unit dosage form, achieves release of Compound A·HCl, such that a C_{max} of Compound A occurs between about 4 and about 8 hours after administration to a subject. In some such embodiments, the filler or binder is selected from the group consisting of comprises one or more of microcrystalline cellulose, lactose, starch, carboxymethyl cellulose, cellulose gum, polyethylene glycol, substituted celluloses, ethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, hydroxyethyl celluloses, calcium phosphates, anhydrous dicalcium phosphate, metal aluminosilicates, magnesium aluminometasilicate (Neusilin®), sugar or carbohydrate containing compounds, mannitol, sucrose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol, metal phosphates, metal carbonates, and magnesium carbonate, preferably microcrystalline cellulose.

In some further embodiments, the invention provides methods of preparing a formulation comprising Compound A·HCl, the method comprising steps of:

providing pellets comprising Compound A·HCl; and

applying to the pellets an enteric coating comprising an enteric coating polymer, in an amount that provides a weight gain of enteric coating polymer of from about 12% to about 22% relative to the weight of the uncoated pellet.

In some further embodiments, the invention provides methods of preparing a formulation comprising Compound A·HCl, the method comprising steps of:

providing pellets comprising Compound A·HCl; and

applying to the pellets an enteric coating, wherein the coating degrades after administration of the formulation, such that the Compound A·HCl is released such that a C_{max} of Compound A occurs between about 4 and about 8 hours after administration to a subject. In some such embodiments, the coating achieves a dissolution profile characterized by less than 30% release of Compound A·HCl after 2 hours.

As discussed below, upon administration of formulations of the invention, a minor secondary peak was seen at ~ 24 - 28 hrs after administration at steady state. Accordingly, in some embodiments, the formulations of the invention provide blood

serum levels of Compound A·HCl that are characterized by a maximum peak, followed by a secondary peak of lesser value.

"C_{max}," "T_{max}," and "AUC" values reported herein, unless stated as being "mean" values, refer to the values observed in an individual patient. Moreover, C_{max}, T_{max}, and AUC values, unless otherwise stated, may be values observed at steady state when dosing at regular time intervals (e.g., every 12 hours) for multiple days (e.g., multiple dose administration) or values for a single dose administration. In some embodiments, the formulations of the invention provide release characteristics for active pharmacological agents, e.g., Compound A·HCl, that conform with one or more of the kinetic parameters described below, for example C_{max}, T_{max}, and AUC. It is intended that such embodiments of the invention include values for these parameters that are ±20% of the values described in the Tables and Figures herein.

Alkyl, as used herein, refers to an aliphatic hydrocarbon chain and includes, but is not limited to, straight and branched chains such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-butyl, t-butyl, n-pentyl, isopentyl, neo-pentyl, n-hexyl, and isohexyl. Lower alkyl refers to alkyl having 1 to 3 carbon atoms.

Alkanamido, as used herein, refers to the group R-C(=O)-NH- where R is an alkyl group of 1 to 5 carbon atoms.

Alkanol, as used herein, refers to the group R-C(=O)- where R is an alkyl group of 1 to 5 carbon atoms.

Alkanoyloxy, as used herein, refers to the group R-C(=O)-O- where R is an alkyl group of 1 to 5 carbon atoms.

Alkanesulfonamido, as used herein, refers to the group R-S(O)₂-NH- where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms.

Alkanesulfonyl, as used herein, refers to the group R-S(O)₂- where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms.

Alkoxy, as used herein, refers to the group R-O- where R is an alkyl group of 1 to 6 carbon atoms.

Aryl, as used herein, refers to an aromatic 5-to 7-membered monocarbocyclic ring such as phenyl. Heteroaryl means an aromatic 5-to 7-membered carbon containing monocyclic ring having one to two heteroatoms which independently may be nitrogen, oxygen or sulfur.

00050

50

Aroyl, as used herein, refers to the group Ar-C(=O)- where Ar is aryl as defined above. For example, a C_6 to C_8 aroyl moiety refers to the group Ar-C(=O)- where Ar is an aromatic 5 to 7 membered carbocyclic ring.

Alkylaryl, as used herein refers to the group -R-Ar where Ar is aryl as defined above and R is an alkyl moiety having 1 to 6, preferably 1 to 4, and more preferably 1 to 3 carbon atoms. Examples of alkylaryl groups include benzyl, phenethyl, 3-phenylpropyl, and 4-phenyl butyl. Alkylheteroaryl, as used herein, refers to the group R-hetAr where hetAr is heteroaryl as defined above and R is an alkyl moiety having 1 to 6, preferably 1 to 4, and more preferably 1 to 3 carbon atoms.

Carboxamido, as used herein, refers to the group $\text{NH}_2\text{-C(=O)-}$.

Carboalkoxy, as used herein, refers to the group R-O-C(=O)- where R is an alkyl group of 1 to 5 carbon atoms.

Carboarylalkoxy as used herein, refers to the group Ar-Ra-O-C(=O)- where Ar is aryl as defined above, and Ra is a lower alkyl group of 1 to 3 carbon atoms.

The pharmaceutical compositions of this invention may be used for the treatment of mental disorders, including psychotic disorders such as schizophrenia including paranoid type, disorganized type, catatonic type, and undifferentiated type, schizophreniform disorder, schizoaffective disorder, delusional disorder, substance-induced psychotic disorder, and psychotic disorder not otherwise specified; L-DOPA-induced psychosis; psychosis associated with Alzheimer's dementia; psychosis associated with Parkinson's disease; psychosis associated with Lewy body disease; bipolar disorders such as bipolar I disorder, bipolar II disorder, and cyclothymic disorder; depressive disorders such as major depressive disorder, dysthymic disorder, substance-induced mood disorder, and depressive disorder not otherwise specified; mood episodes such as major depressive episode, manic episode, mixed episode, and hypomanic episode; anxiety disorders such as panic attack, agoraphobia, panic disorder, specific phobia, social phobia, obsessive compulsive disorder, posttraumatic stress disorder, acute stress disorder, generalized anxiety disorder, separation anxiety disorder, substance-induced anxiety disorder, and anxiety disorder not otherwise specified; adjustment disorders such as adjustment disorders with anxiety and/or depressed mood; intellectual deficit disorders such as dementia, Alzheimer's disease, and memory deficit; eating disorders (e.g., hyperphagia, bulimia or anorexia nervosa) and combinations of these mental disorders that may be present in a mammal. For example, mood disorders such as

00051 51

depressive disorders or bipolar disorders often accompany psychotic disorders such as schizophrenia. A more complete description of the aforementioned mental disorders can be found in the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th edition, Washington, DC, American Psychiatric Association (1994).

The pharmaceutical compositions of the present invention are also of interest for the treatment of epilepsy; migraines; sexual dysfunction; sleep disorders; gastrointestinal disorders, such as malfunction of gastrointestinal motility; and obesity, with its consequent comorbidities including Type II diabetes, cardiovascular disease, hypertension, hyperlipidemia, stroke, osteoarthritis, sleep apnea, gall bladder disease, gout, some cancers, some infertility, and early mortality. The pharmaceutical compositions of the present invention can also be used to treat central nervous system deficiencies associated, for example, with trauma, stroke, and spinal cord injuries. The pharmaceutical compositions of the present invention can therefore be used to improve or inhibit further degradation of central nervous system activity during or following the malady or trauma in question. Included in these improvements are maintenance or improvement in motor and motility skills, control, coordination and strength.

Thus the present invention provides methods of treating each of the maladies listed above in a mammal, preferably in a human, the methods comprising providing a therapeutically effective amount of a pharmaceutical composition of this invention to the mammal in need thereof. By "treating", as used herein, it is meant partially or completely alleviating, inhibiting, preventing, ameliorating and/or relieving the disorder. For example, "treating" as used herein includes partially or completely alleviating, inhibiting or relieving the condition in question.

The materials, methods, and examples presented herein are intended to be illustrative, and are not intended to limit the scope of the invention. All publications, patent applications, patents, and other references mentioned herein are incorporated by reference in their entirety.

EXAMPLES

As will be appreciated, the optimal amounts of the various constituents of the compositions disclosed herein can vary with the process parameters chosen for

00052 52

preparation of the compositions. The examples provided herein are not intended to limit the invention in any respect.

EXAMPLE 1

PREPARATION OF ENTERIC COATED CAPSULES CONTAINING COMPOUND A·HCl

High-dose capsules were prepared by making a 97.75% granulation of Compound A·HCl containing 2% Croscopovidone and 0.25% Mg Stearate. Low-strength capsules were prepared by adding Lactose as a diluent. The granulations were made by the wet granulation process. Capsules were coated in a coating pan using a Clear Opadry[®] subcoat followed by an aqueous dispersion of Eudragit[®]. The coating was applied at a bed temperature of approximately 30 - 35°C until the % weight gain of Eudragit[®] polymer was sufficient to prevent release of the drug substance in acid and yield complete release in approximately 60 min in pH 6.8 buffer. Small batches were prepared by hand using a solvent.

EXAMPLE 2

PREPARATION OF CAPSULES CONTAINING COMPOUND A·HCl ENTERIC-COATED PELLETS

These formulations consisted of spheres (pellets) containing Compound A·HCl that contained a subcoat, and an enteric coat. The three capsule strengths were prepared from a common stock of the enteric-coated pellets (approximately 20% w/w Compound A·HCl) by adjusting fill weights. Inert sugar spheres are added to the enteric-coated active pellets for the 2 mg capsules in order to bring the total fill weight into the range of the 25 and 75 mg capsule fill weight.

Preparation of Compound A·HCl Enteric Coated Pellets

Compound A·HCl 25% uncoated pellets were prepared by using the extrusion/spheronization process. The Compound A·HCl 25% uncoated pellets consisted of 25% Compound A·HCl drug substance and 75% Microcrystalline Cellulose (MCC). USP water was used to make wet granulation of 25% Compound A·HCl with MCC. The extrusion and spheronization processes below were used to prepare the cores.

The Compound A·HCl 25% uncoated pellets were prepared according to the following procedure:

1. Microcrystalline Cellulose (75%) and Compound A·HCl (25%) were mixed for 5 minutes.
2. The mix was granulated with purified water USP to form a wet mass suitable for extrusion.
3. The granulation was extruded using a Nica™ Extruder/ spheronizer with a 1.0 mm screen.
4. The extrudate was spheronized using the Nica™ Extruder/spheronizer.
Approximate spheronization time was 5 minutes.
5. The pellets were dried in a fluid bed dryer with an inlet temperature of 50°C ± 5°C to a moisture content of 3-4 % tested on a Computrac at 100°C.

A representative particle size distribution of Compound A·HCl 25% uncoated pellets prepared by the procedure above is shown in Table 1 below:

Table 1

	% w/w
Pellets > 1000 μ	3.3
Pellets < 600 μ	7.5
Pellets within size fraction 600-1000 μ	85.0
Losses during processing	4.2

Preparation of Compound A·HCl 20% Enteric Coated Pellets

The enteric coating level of Compound A·HCl 25% pellets was chosen from different coating levels which gave full protection from acid and has the least coating level. It was determined that in the enteric coating layer, 14% of dry Eudragit® polymer weight gain could provide full protection of the drug from acid, and then release of drug in buffer phase, with almost 100% of the drug being released after 2 hours in pH 6.8 buffer.

In-process dissolution testing was used to ensure that sufficient coating was applied to the pellets to provide protection from acid dissolution and complete release in pH 6.8 buffer.

1) Subcoating of Uncoated Pellets

A subcoat was applied onto active pellets using Opadry II Clear before applying enteric coating layer. A subcoat was used to give a uniform surface to the pellets prior to enteric coating. The Eudragit® dispersion was formulated with Glyceryl Monostearate (Imwitor®) to provide good lubrication to the dispersion without the use of talc, which tends to clog spray nozzles and be non-uniform in the dispersion. The following formulation was prepared:

Subcoat Coating Solution (5.0% wt/wt solid)

The 5.0% wt/wt of Opadry II Clear Y-19-7483 solution was used in the Initial Seal Coat. The preparation of 1 kg of Seal Coating solution is shown below:

INGREDIENT	AMOUNT
Opadry® II Clear Y-19-7483	50.00 g
Purified Water, USP/BP/EP	950.00 g

Procedure:

1. Purified Water, USP/BP/EP, was placed in a suitable vessel equipped with a low shear (Lightnin type) or suitable mixer.
2. Opadry® II Clear, Y-19-7483, was added in small increments to the vortex created in the Purified Water, USP/BP/EP by the moderate agitation in Step 1.
3. Agitation of the Step 2 mixture was continued for a minimum of one hour or until all the Opadry® II Clear was dissolved.
4. The Step 3 solution was brought to the total theoretical weight with Purified Water, USP/BP/EP, if necessary.
5. The solution was stored in a well-closed container at room temperature awaiting use. The solution was used within 24 hours when stored at room temperature. The solution may be stored at 2 °C – 10 °C for 84 hours.

The following Coating Parameters were used for the initial seal coating:

	<u>Target</u>
Inlet Air Temperature (°C)	42
Exhaust Air Temperature (°C)	32
Air Volume (M ³ /H)	70
Atomizing Air (bar)	1-1.5
Spray Rate (mL/min)	8-10

Final Exhaust Drying Air temperature (°C)

42

2) Application of Enteric Coat to Pellets

After the subcoat, a layer of approximate 14% enteric coating (14.81% wt/wt solid based on dry polymer weight) was applied on the pellets. The coating solution formulation and coating parameters are listed below:

Preparation of Enteric Coating Dispersion (14.81% wt/wt solid)

A. IMWITOR® 900K DISPERSION PREPARATION

The formula for 200 g of Imwitor® 900K dispersion is as follows:

<u>INGREDIENT</u>	<u>AMOUNT</u>
Imwitor® 900K	20.00 g
Triethyl Citrate	20.00 g
Tween 80, Vegetable grade	0.80 g
Purified Water, USP/BP/EP q.s. to	200.00 g

Procedure:

1. Purified Water, USP/BP/EP, Imwitor® 900K, Triethyl Citrate and Tween 80, Vegetable grade, were poured into a suitable size beaker and heated up to 65 °C with agitation by magnetic stir bar.
2. The mixture was homogenized for 15 mins by using a suitable homogenizer.
3. After cooling down to 20 °C, this mixture was added to a polymer dispersion.

B. ENTERIC COATING SUSPENSION PREPARATION

The following shows the formula for 1 kg of Enteric Coating Suspension:

<u>INGREDIENT</u>	<u>AMOUNT</u>
Eudragit® L30D-55 (30% wt/wt solids) dispersion	444.44 g
Triethyl citrate, NF	6.67 g
Imwitor® 900K dispersion from Step A	26.67 g
Sodium hydroxide, NF 1 N solution	55.58 g
Purified Water, USP/BP/EP q.s. to	1000.00 g

Procedure:

1. Eudragit® L30D-55 was placed in a suitable vessel equipped with a low shear (Lightnin type) or suitable mixer. Note: Eudragit® should be screened through a 180 micron hand screen prior dispensing.
2. With moderate agitation, Triethyl citrate, NF and Imwitor®900K dispersion was gradually added to the Step 1 suspension. Then 400.00 g of Purified Water was added to the suspension and agitation was continued for a minimum of 60 minutes.
3. Sodium hydroxide, NF 1 N solution was added to the suspension from Step 2 gradually to adjust the pH to 5.45.
4. The Step 3 suspension was brought to the total theoretical weight with Purified Water, USP/BP/EP, if necessary, and mixed for a minimum of 30 minutes to achieve a complete uniform mixture.
5. The mixture was stored under agitation at room temperature up to 48 hours before starting the spraying process.
6. The mixture was screened through a 180 micron hand screen before use.

Coating Parameters for Enteric Coating

The following shows target coating parameters for the enteric coating process:

	<u>Target</u>
Inlet Air Temperature (°C)	32
Exhaust Air Temperature (°C)	25
Air Volume (M ³ /H)	70
Atomizing Air (bar)	1-1.5
Spray Rate (mL/min)	8-10
Final Exhaust Drying Air temperature (°C)	30

The formulation of the Compound A·HCl 2, 25, 75 and 100 mg enteric coated pellets are shown below in Table 2:

Table 2

57

00057

Pellet Ingredients	2 mg strength	25 mg strength	75 mg strength	100 mg strength
Compound A HCl	2.0	25.0	75.0	100.0
MCC	6.04	75.0	225.0	122.2
Purified Water	—	—	—	—
Seal Coat				
Opadry® II Clear	0.16	2.0	6.0	6.7
Purified Water	—	—	—	—
Enteric Coat				
Eudragit® L30D-55 dry polymer	0.968	12.0	36.0	40.0
Mono- and Di-Glycerides	0.019	0.24	0.72	4.01
Triethyl Citrate	0.068	0.84	2.52	2.98
NaOH	0.016	0.20	0.60	0.21
Polysorbate 80	0.0008	0.0096	0.0288	0.40
Purified Water	—	—	—	—
Talc	0.279	3.46	10.38	7.70
Total Weight (mg)	9.56	118.75	356.25	284.2
Encapsulation of Enteric Pellets				
Sugar Spheres	240.44	—	—	—
Total Fill Weight (mg)	250.0	118.75	356.25	284.2

The function of excipients used in the formulation of Compound A-HCl 2, 25, 75 and 100 mg enteric coated pellets are listed in Table 3, below.

58
~~nnn58~~

Table 3

Ingredient	% Wt / Wt	Functionality
Compound A HCl	21.05	Active
MCC	63.16	Filler
Opadry [®] II Clear	1.68	Seal Coat
Eudragit L30D-55 Dry Polymer	10.11	Enteric Coat
Mono- and Di-Glycerides	0.20	Gildant
Triethyl Citrate	0.71	Plasticizer
NaOH	0.17	Neutralizer
Polysorbate 80	0.01	Surfactant
Talc	2.91	Lubricant
Purified Water	Qs	Vehicle

EXAMPLE 3**PREPARATION OF CAPSULES CONTAINING 75, 100, 125 AND 150 mg
STRENGTH COMPOUND A-HCl ENTERIC-COATED PELLETS**

The procedure of Example 2 was used, with the difference that the uncoated pellets contained 45% Compound A-HCl, and 55% Microcrystalline Cellulose (MCC). The coating of the pellets was performed as in Example 2 (the same formulation applied to the same weight gain), but containing 1% mono- and di-glycerides. Capsules were then filled to a dosage of 150 mg. If desired, capsules can be filled to other dosages, for example 75 mg, 100 mg, or 125 mg.

EXAMPLE 4**PREPARATION OF CAPSULES CONTAINING 200, 300, 500 AND 750 mg
STRENGTH COMPOUND A-HCl ENTERIC-COATED PELLETS**

The procedure of Example 2 is used, with the difference that the uncoated pellets contain 80% Compound A-HCl, and 20% Microcrystalline Cellulose (MCC).

59
00059

The coating of the pellets is performed as in Example 2 (the same formulation applied to the same weight gain), but containing 1% mono- and di-glycerides. Capsules are then filled to dosages of 200 mg, 300 mg, 500 mg or 750 mg.

EXAMPLE 5 COMPARISON OF ORAL SOLUTION AND ENTERIC FORMULATIONS

Compound A (150 mg) was administered to six healthy young subjects in the form of an oral solution and as 150 mg enteric capsules, after an overnight fast of 10 hours. Upon oral administration, Compound A was absorbed more rapidly from the solution in comparison to the enteric-coated capsule formulation (150 mg, fasted) with a mean T_{max} of 2.3 hours (vs. mean T_{max} = 7.0 hours for capsule). As can be seen from Figure 1, Compound A C_{max} was approximately 1.8 fold higher with the solution in comparison to the capsule (mean C_{max} with solution = 7.5 ng/mL vs. mean C_{max} for capsule = 4.1 ng/mL, $p < 0.05$). Elimination $t_{1/2}$ of Compound A was found to be approximately 6.6 hours. There was no significant difference in Compound A AUC, CL/F, Vz/F and $t_{1/2}$ with the 2 different formulations ($p > 0.05$).

These results show that although the C_{max} for the enteric capsules was less, therefore providing a reduced potential for GI side effects, the bioavailability of the two formulations is equivalent. In conclusion, the solution does not behave significantly different from the capsule in terms of exposure and clearance.

EXAMPLE 6 ADMINISTRATION OF ENTERIC COATED CAPSULES CONTAINING COMPOUND A·HCl TO HEALTHY SUBJECTS

Ascending multiple doses of 25, 50, 75, 100, 150, and 250 mg Compound A·HCl were administered as twice-daily regimen (q12h) for 14 days in cohorts of 8 healthy subjects (6 active and 2 placebo). Blood samples for Compound A·HCl analysis were obtained on days 1 and 14 within 2 hours of test article administration and at various time points from 0.5 to 48 hours after test article administration. Doses were administered orally after an overnight fast of at least 10 hours on these 2 days. Trough PK samples were collected on days 7, 10, and 12 to assess whether steady-state had been reached.

A total of 48 subjects contributed pharmacokinetic data for this analysis. Pharmacokinetic parameters for Compound A·HCl after single and multiple doses are shown in Tables 4A and 4B, respectively. Figure 2 shows Compound A·HCl mean plasma concentration versus time profiles on days 1 and 14. Figure 3 shows Compound A·HCl trough levels on days 7, 10 and 12 at various dose levels. Figures 4A and 4B show the relationship between C_{max} vs. dose and AUC vs. dose, respectively.

Following both single and multiple dose administration, Compound A·HCl was absorbed from the enteric-coated formulation with mean T_{max} ranging from 4 to 6 hours. The mean elimination $t_{1/2}$ of Compound A·HCl in patients was 8 to 11 hours (single dose) and 6 to 8 hrs (multiple dose).

A minor secondary peak was seen at ~ 24 - 28 hrs on day 14 in most of the subjects at all dose groups.

The relationship between Compound A·HCl C_{max} vs. dose and AUC vs. dose was described using the equation: C_{max} or AUC = $a \cdot (\text{dose})^b$. Compound A·HCl exhibited approximately linear dose-proportionality over the dose range of 25 to 150 mg q12h for single dose and steady-state AUC and C_{max} . However, slight greater-than-proportional increases in steady-state C_{max} and AUC were seen at the 250 mg q12h dose (approximately 2^{1.4} fold increase in AUC for a 2-fold increase in dose, approximately 2^{1.3} fold increase in C_{max} for a 2-fold increase in dose) with steady-state C/F being 54-60% lower at the 250 mg q12h dose in comparison to the lower dose groups. Graphical assessments of dose-proportionality are shown in Figures 4A and 4B.

Table 4A
Compound A·HCl pharmacokinetic parameters in healthy subjects receiving a single oral dose of 25, 50, 75, 100, 150 or 250 mg Compound A·HCl

Day	Dose (mg)		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
1.00	25	Mean	0.87	5.2	-	-
		SD	0.32	1.3	-	-
		CV%	36.6	25.7	-	-
		Geom. Mean	0.81	5.0	-	-
	50	Mean	2.35	5.3	10.73	23.52
		SD	0.58	1.8	5.89	8.16

61

	CV%	23.9	30.6	54.9	28.2
	Geom. Mean	2.29	5.0	9.69	22.80
75	Mean	1.60	5.5	8.22	16.84
	SD	0.38	1.2	2.32	2.20
	CV%	24.0	22.3	28.2	13.0
	Geom. Mean	1.56	5.3	7.93	16.81
100	Mean	4.38	5.5	9.90	55.54
	SD	2.85	1.2	3.76	36.43
	CV%	65.0	22.3	37.9	71.0
	Geom. Mean	3.64	5.3	9.31	47.18
150	Mean	5.05	5.7	9.08	70.23
	SD	4.73	0.8	1.34	84.23
	CV%	93.5	14.4	14.8	91.5
	Geom. Mean	3.87	5.6	9.00	55.27
250	Mean	6.27	6.0	10.45	95.49
	SD	2.73	1.3	3.43	54.27
	CV%	43.5	21.1	32.8	56.8
	Geom. Mean	5.91	5.9	9.91	84.69

Table 4B
Compound A·HCl pharmacokinetic parameters in healthy subjects receiving multiple oral doses (q12h) of 25, 50, 75, 100, 150 or 250 mg Compound A·HCl

Day	Dose (mg)		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	t _{1/2} (hr)	*AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
14.00	25	Mean	1.22	4.0	6.35	8.73
		SD	0.37	1.9	1.20	3.71
		CV%	30.5	46.8	18.9	42.6
		Geom. Mean	1.16	3.7	6.25	8.00
	50	Mean	3.39	5.7	7.64	26.49
		SD	0.88	0.8	1.10	7.70
		CV%	25.4	14.4	14.4	29.1
		Geom. Mean	3.27	5.6	7.58	25.32
	75	Mean	3.05	6.3	6.45	24.95
		SD	0.94	0.8	1.05	7.50
		CV%	31.0	12.9	16.4	30.0
		Geom. Mean	2.92	6.3	6.38	24.15
	100	Mean	7.81	5.5	7.86	62.76
		SD	5.48	1.2	1.77	53.99

	CV%	70.2	22.3	22.5	86.0
	Geom. Mean	6.45	5.3	7.72	49.18
150	Mean	13.06	5.2	7.04	109.50
	SD	10.93	1.3	0.80	87.16
	CV%	83.7	25.7	11.4	79.8
	Geom. Mean	10.69	5.0	7.00	90.70
250	Mean	26.82	6.2	7.12	234.75
	SD	8.79	1.8	1.46	100.12
	CV%	32.8	29.8	20.6	42.7
	Geom. Mean	25.64	5.9	6.98	217.81

*AUC_∞ is AUC₀₋₁₂

EXAMPLE 7

ADMINISTRATION OF ENTERIC COATED CAPSULES CONTAINING COMPOUND A·HCl TO SCHIZOPHRENIC PATIENTS

Ascending multiple doses of 100, 150, and 250 mg Compound A·HCl were administered as twice-daily regimen (q12h) for 10 days in cohorts of 8 schizophrenic patients (6 active and 2 placebo). Blood samples for Compound A·HCl analysis were obtained on day 1 within 2 hours of test article administration and at various time points from 0.5 to 24 hours after test article administration. On day 10, blood samples were collected up to 12 hours after dose administration. Doses were administered orally after an overnight fast of at least 10 hours on these 2 days. Trough PK samples were collected on days 6, 8, and 9 to assess whether steady-state has been reached.

Pharmacokinetic parameters for Compound A·HCl after single and multiple doses are presented in Tables 5A and 5B, respectively. Figure 5 shows Compound A·HCl mean plasma concentration versus time profiles on days 1 and 10. Figure 6 shows Compound A·HCl trough levels on days 6, 8 and 9 at various dose levels. Figures 7A and 7B show the relationship between C_{max} vs. dose and AUC vs. dose, respectively. A comparison of steady-state pharmacokinetic parameters of Compound A·HCl between healthy subjects and schizophrenic patients is presented in Table 8.

Following both single and multiple dose administration to schizophrenic patients, Compound A·HCl was absorbed from the enteric-coated formulation with

mean T_{max} ranging from 4 to 5 hours. The mean elimination $t_{1/2}$ of Compound A·HCl in patients was 8 to 10 hours after single dose administration. Elimination $t_{1/2}$ after multiple dose administration could not be accurately estimated as samples were collected for up to 24 hours only.

Relationship between Compound A·HCl C_{max} vs. dose and AUC vs. dose was described using the equation: C_{max} or AUC = $a \cdot (\text{dose})^b$. Steady-state C_{max} and AUC appeared to increase in a greater-than-proportional manner at the 250 mg q12h dose (approximately $2^{1.6}$ fold increase in AUC and C_{max} for a 2-fold increase in dose). The deviation from 1 in the exponent value was caused mostly by 2 patients (outliers) who had very high plasma concentrations in this dose group. The relationship between dose and exposure was approximately linear after excluding these 2 outlier patients from the analysis. Graphical assessments of dose-proportionality are shown in Figures 7A and 7B. These dose proportionality results are consistent with the results from the healthy subjects where greater-than-proportional increases in exposure were seen after multiple oral doses of 250 mg. Similar signs of nonlinearity were also seen in the single ascending dose study after single oral doses of 500 mg Compound A·HCl. There was no significant difference in T_{max} or $t_{1/2}$ of Compound A·HCl at the 250 mg q12h dose level.

No significant differences in Compound A·HCl pharmacokinetics were seen between healthy subjects and schizophrenic patients.

Table 5A
Compound A·HCl pharmacokinetic parameters in Schizophrenia patients receiving a single oral dose of 100, 150 or 250 mg Compound A·HCl

Day	Dose (mg)		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)
1.00	100	N	8	8	8	8
		Mean	2.21	4.8	8.93	30.58
		SD	0.81	1.3	2.89	18.37
		CV%	36.6	27.5	30.2	53.5
		Geom. Mean	2.07	4.7	8.67	27.13
	150	N	7	7	7	7
		Mean	3.37	4.6	9.49	35.80
		SD	1.49	1.8	2.30	12.38
		CV%	44.1	39.7	24.2	34.7
		Geom. Mean	3.09	4.2	9.25	34.04
	250	N	8	8	8	8
		Mean	8.89	5.0	8.04	108.80
		SD	8.75	2.0	2.56	88.91
		CV%	98.4	40.0	31.8	81.7
		Geom. Mean	5.71	4.7	7.74	76.09

64

PCT/US2005/040290

Table 5B
Compound A·HCl pharmacokinetic parameters in Schizophrenia patients
receiving multiple oral doses (q12h) of 100, 150 or 250 mg Compound A·HCl

Day	Dose (mg)		C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	*AUC ₀₋₁₂ (ng·hr/mL)
10.00	100	N	4	4	4
		Mean	4.00	4.8	33.23
		SD	1.39	1.5	14.20
		CV%	34.7	31.6	42.7
		Geom. Mean	3.82	4.6	31.19
	150	N	6	6	6
		Mean	7.21	4.3	54.88
		SD	2.79	1.4	22.01
		CV%	38.7	31.5	40.1
		Geom. Mean	6.67	4.2	51.27
	250	N	8	8	8
		Mean	20.60	4.8	173.49
		SD	15.51	2.9	130.74
		CV%	75.3	59.1	75.4
		Geom. Mean	15.91	NC	134.35

*AUC₀₋₁₂ is AUC₀₋₁₂

NC = not calculated as 1 subject had peak concentrations at time = 0.

It is intended that each of the patents, applications, and printed publications including books mentioned in this patent document be hereby incorporated by reference in their entirety.

This application claims priority benefit of U.S. Provisional Application Ser. No. 60/625,280, filed November 5, 2004, the entire disclosure of which is incorporated by reference herein in its entirety.

As those skilled in the art will appreciate, numerous changes and modifications may be made to the preferred embodiments of the invention without departing from the spirit of the invention. It is intended that all such variations fall within the scope of the invention.

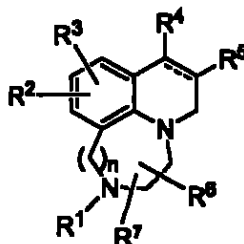
65

non 25

WHAT IS CLAIMED IS:

1. A pharmaceutical composition comprising:
 - a) a pharmaceutically effective amount of an active pharmacological agent comprising from about 10% to about 80% by weight of the pharmaceutical composition;
 - b) a filler component comprising from about 10% to about 80% by weight of the pharmaceutical composition;
 - c) an optional seal coat component comprising from about 0.01% to about 5% by weight of the pharmaceutical composition;
 - d) an enteric coat component comprising from about 0.01% to about 20% by weight of the pharmaceutical composition;
 - e) an optional gildant component comprising from about 0.01% to about 20% by weight of the pharmaceutical composition;
 - f) an optional plasticizer component comprising from about 0.01% to about 3% by weight of the pharmaceutical composition;
 - g) an optional neutralizer component comprising from about 0.01% to about 1.5% by weight of the pharmaceutical composition;
 - h) an optional surfactant component comprising from about 0.001% to about 1.0% by weight of the pharmaceutical composition; and
 - i) an optional lubricant component comprising from about 0.01% to about 5.0% by weight of the pharmaceutical composition;

wherein the active pharmacological agent has the Formula I:



I

wherein:

R¹ is hydrogen, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 6 carbon atoms, or carboarylalkoxy of 7 to 11 carbon atoms;

R² and R³ are each, independently, hydrogen, hydroxy, alkyl of 1-6 carbon atoms, alkoxy of 1-6 carbon atoms, halogen, carboxamido, carboalkoxy of two to

2. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein R² is hydrogen, halogen, cyano, perfluoroalkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkoxy of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 6 carbon atoms, alkanesulfonyl of 1 to 6 carbon atoms, or aryl of 5 to 7 carbon atoms.

3. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein R² is hydrogen, halogen, cyano, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, phenyl or trifluoromethyl.

4. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 3, wherein R^3 is hydrogen, halogen, cyano, perfluoroalkyl of 1 to 3 carbon atoms, alkyl of 1 to 6 carbon atoms, alkoxy of 1 to 6 carbon atoms, alkanoyl of 2 to 6 carbon atoms, alkane-sulfonyl of 1 to 6 carbon atoms, or aryl of 5 to 7 carbon atoms.

5. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 3, wherein R^3 is hydrogen, halogen, cyano, alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, phenyl or trifluoromethyl.

6. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 5, wherein R^4 and R^5 are taken together, along with the carbon atoms to which they are attached, to form a cycloalkane or cycloalkene moiety of 5 to 8 carbon atoms, where one or more of the carbon atoms are optionally substituted by alkyl of 1 to 4 carbon atoms.

7. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 5, wherein R^4 and R^5 are taken together, along with the carbon atoms to which they are attached, to form a cycloalkane moiety of 5 to 7 carbon atoms.

8. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 7, wherein R^6 and R^7 are each hydrogen.

9. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 8, wherein n is 1.

10. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein R^2 and R^3 are independently selected from hydrogen, halo, trifluoromethyl, phenyl or alkoxy of 1 to 3 carbon atoms, R^1 , R^6 and R^7 are each hydrogen, n is 1, and R^4 and R^5 , taken together with the carbon atoms to which they are attached, form cyclopentane, cyclohexane or cycloheptane.

11. The pharmaceutical composition of claim 1, wherein said active pharmacological agent is (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[8,7,1-*h*]quinoline hydrochloride.

68
nnns8

12. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 11, wherein:

- a) the active pharmacological agent comprises from about 15% to about 25% by weight of the pharmaceutical composition;
- b) the filler component comprises from about 50% to about 70% by weight of the pharmaceutical composition;
- c) the optional seal coat component, when present, comprises from about 0.5% to about 3% by weight of the pharmaceutical composition;
- d) the enteric coat component comprises from about 5% to about 15% by weight of the pharmaceutical composition;
- e) the optional glidant component, when present, comprises from about 0.01% to about 1% by weight of the pharmaceutical composition;
- f) the optional plasticizer component, when present, comprises from about 0.1% to about 1.5% by weight of the pharmaceutical composition;
- g) the optional neutralizer component, when present, comprises from about 0.01% to about 0.8% by weight of the pharmaceutical composition;
- h) the optional surfactant component, when present, comprises from about 0.005% to about 0.05% by weight of the pharmaceutical composition; and
- i) the optional lubricant component, when present, comprises from about 1% to about 4% by weight of the pharmaceutical composition.

13. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 11, wherein:

- a) the active pharmacological agent comprises from about 20% to about 22% by weight of the pharmaceutical composition;
- b) the filler component comprises from about 80% to about 88% by weight of the pharmaceutical composition;
- c) the optional seal coat component, when present, comprises from about 1% to about 2% by weight of the pharmaceutical composition;
- d) the enteric coat component comprises from about 8% to about 12% by weight of the pharmaceutical composition;
- e) the optional glidant component, when present, comprises from about 0.1% to about 0.3% by weight of the pharmaceutical composition;

- f) the optional plasticizer component, when present, comprises from about 0.5% to about 1.0% by weight of the pharmaceutical composition;
- g) the optional neutralizer component, when present, comprises from about 0.05% to about 0.3% by weight of the pharmaceutical composition;
- h) the optional surfactant component, when present, comprises from about 0.005% to about 0.025% by weight of the pharmaceutical composition; and
- i) the optional lubricant component, when present, comprises from about 2.5% to about 3.5% by weight of the pharmaceutical composition.

14. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 11, wherein:

- a) the active pharmacological agent comprises from about 30% to about 40% by weight of the pharmaceutical composition;
- b) the filler component comprises from about 40% to about 50% by weight of the pharmaceutical composition;
- c) the optional seal coat component, when present, comprises from about 2% to about 3% by weight of the pharmaceutical composition;
- d) the enteric coat component comprises from about 12% to about 18% by weight of the pharmaceutical composition;
- e) the optional glidant component, when present, comprises from about 0.1% to about 3% by weight of the pharmaceutical composition;
- f) the optional plasticizer component, when present, comprises from about 0.5% to about 2.0% by weight of the pharmaceutical composition;
- g) the optional neutralizer component, when present, comprises from about 0.03% to about 0.3% by weight of the pharmaceutical composition;
- h) the optional surfactant component, when present, comprises from about 0.001% to about 0.3% by weight of the pharmaceutical composition; and
- i) the optional lubricant component, when present, comprises from about 2.0% to about 3.5% by weight of the pharmaceutical composition.

15. The pharmaceutical composition of any of claims 11-14, wherein the glidant component, the plasticizer component, the neutralizer component, the surfactant component, and the lubricant component are each present.

16. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 15, wherein the filler component comprises one or more of microcrystalline cellulose, lactose, starch, carboxymethyl cellulose, cellulose gum, polyethylene glycol, substituted celluloses, ethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, hydroxyethyl celluloses, calcium phosphates, anhydrous dicalcium phosphate, metal aluminosilicates, magnesium aluminometasilicate, sugar or carbohydrate containing compounds, mannitol, sucrose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol, metal phosphates, metal carbonates, and magnesium carbonate.

17. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 15, wherein the filler component comprises microcrystalline cellulose.

18. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 17, wherein the enteric coat component comprises one or more of a methacrylic copolymer, methacrylic acid co-polymer, a HPMC containing enteric coating system, CAP, HPMCP, an acrylic polymer, or other acrylate- methacrylate or cellulose acetate phthalate based coat.

19. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 17, wherein the enteric coat component comprises a methacrylic copolymer with an anionic functional group.

20. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 19, wherein the glidant component, when present, comprises one or more of mono- and di-glycerides, talc, silicon dioxide, stearic acid, starch, powdered cellulose, lactose, stearates, calcium phosphates, magnesium carbonate, magnesium oxide, silicates, and silicon dioxide aerogels.

21. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 19, wherein the glidant component comprises mono- and di-glycerides.

22. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 21, wherein the plasticizer component comprises one or more of triethyl citrate, dibutyl sebacate,

polyethylene glycol, propylene glycol, triacetin, sorbitol, tributyl citrate, acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, dibutyl phthalate, triethyl citrate and triethanolamine.

23. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 21, wherein the plasticizer component comprises triethyl citrate.

24. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 23, wherein the neutralizer component comprises one or more of NaOH, KOH and NH_4OH .

25. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 23, wherein the plasticizer component comprises NaOH.

26. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 25, wherein the surfactant component comprises one or more of polysorbate 80, sodium lauryl sulfate, sucrose palmitate, poloxamer, docusate sodium, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene stearates, sucrose fatty acid esters and sorbitan fatty acid esters.

27. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 25, wherein the surfactant component comprises polysorbate 80.

28. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 27, wherein the lubricant component comprises one or more of talc, metallic stearates, silicon dioxide, sodium stearyl fumarate, fatty acid esters, fatty acids, fatty alcohols, glyceryl behenate, mineral oil, paraffins, hydrogenated vegetable oils, laurine, polyethylene glycols, metallic lauryl sulfates, silica, and sodium chloride.

29. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 27, wherein the lubricant component comprises talc.

30. The pharmaceutical composition of any one of claims 11-14, wherein: the filler component comprises one or more of microcrystalline cellulose, lactose, starch, carboxymethyl cellulose, cellulose gum, polyethylene glycol, substituted celluloses, ethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, hydroxyethyl

celluloses, calcium phosphates, anhydrous dicalcium phosphate, metal aluminosilicates, magnesium aluminometasilicate, sugar or carbohydrate containing compounds, mannitol, sucrose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol, metal phosphates, metal carbonates, and magnesium carbonate;

the enteric coat component comprises one or more of a methacrylic copolymer, methacrylic acid co-polymer type C, a HPMC containing enteric coating system, CAP, HPMCP, an acrylic polymer, or other acrylate- methacrylate or cellulose acetate phthalate based coat;

the optional glidant component, when present, comprises one or more of mono- and di-glycerides, talc, silicon dioxide, stearic acid, starch, powdered cellulose, lactose, stearates, calcium phosphates, magnesium carbonate, magnesium oxide, silicates, and silicon dioxide aerogels;

the optional plasticizer component, when present, comprises one or more of triethyl citrate, dibutyl sebecate, polyethylene glycol, propylene glycol, triacetin, sorbitol, tributyl citrate, acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, dibutyl phthalate, triethyl citrate and triethanolamine;

the optional neutralizer component, when present, comprises one or more of NaOH, KOH and NH₄OH;

the optional surfactant component, when present, comprises one or more of polysorbate 80, sodium lauryl sulfate, sucrose palmitate, poloxamer, docusate sodium, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene stearates, sucrose fatty acid esters and sorbitan fatty acid esters; and

the optional lubricant component, when present, comprises one or more of talc, metallic stearates, silicon dioxide, sodium stearyl fumarate, fatty acid esters, fatty acids, fatty alcohols, glyceryl behenate, mineral oil, paraffins, hydrogenated vegetable oils, leucine, polyethylene glycols, metallic lauryl sulfates, Aerosil 200, and sodium chloride.

31. The pharmaceutical composition of any of claims 11-14, wherein:

the filler component comprises microcrystalline cellulose;

the enteric coat component comprises a methacrylic copolymer with an anionic functional group;

the optional glidant component, when present, comprises mono- and di-glycerides;

73

no 73

the optional plasticizer component, when present, comprises triethyl citrate;
the optional neutralizer component, when present, comprises NaOH;
the optional surfactant component, when present, comprises polysorbate 80;
and
the lubricant component, when present, comprises talc.

32. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 31 wherein the composition contains from about 0.5 mg to about 5.0 mg of active pharmacological agent.

33. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 31, wherein the composition contains from about 1.0 mg to about 3.0 mg of active pharmacological agent.

34. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 31, wherein the composition contains from about 20 mg to about 30 mg of active pharmacological agent.

35. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 31, wherein the composition contains from about 50 mg to about 100 mg of active pharmacological agent.

36. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 31, wherein the composition contains from about 70 mg to about 80 mg of active pharmacological agent.

37. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 31, wherein the composition contains from about 75 mg to about 125 mg of active pharmacological agent.

38. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 31, wherein the composition contains from about 90 mg to about 110 mg of active pharmacological agent.

74

39. The pharmaceutical composition of any one of claims 1 to 38, wherein the composition comprises a plurality of enteric-coated pellets.

40. The pharmaceutical composition of claim 39, wherein said enteric-coated pellets are present in a capsule.

41. A process for preparing a pharmaceutical composition comprising a plurality of enteric-coated pellets, said pellets comprising a composition of claim 11, the process comprising:

- a) preparing uncoated pellets comprising said filler and said active pharmacological agent;
- b) optionally applying a subcoat to the uncoated pellets; and
- c) applying an enteric coating to the pellets.

42. The process of claim 41, further comprising the step of:

- d) filling a capsule with said pellets to achieve a predetermined dose of (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-//]quinoline hydrochloride.

43. The process of claim 41 or claim 42, wherein said step (a) comprises:

- I) mixing said filler and said active pharmacological agent to form a mixture;
- II) wet granulating the mixture to form a granulate; and
- III) extruding and spheronizing the granulate.

44. The process of any one of claims 41 to 43, wherein said step (c) comprises:

- I) preparing a suspension comprising said enteric coat, said plasticizer, said neutralizer, and said surfactant; and
- II) spraying said suspension onto said pellets.

45. The process of any one of claims 41 to 44, wherein the composition contains from about 0.5 mg to about 5.0 mg of active pharmacological agent.

- 25
nono
46. The process of any one of claims 41 to 44, wherein the composition contains from about 1.0 mg to about 3.0 mg of active pharmacological agent.
47. The process of any one of claims 41 to 44, wherein the composition contains from about 20 mg to about 30 mg of active pharmacological agent.
48. The process of any one of claims 41 to 44, wherein the composition contains from about 24.0 mg to about 26.0 mg of active pharmacological agent.
49. The process of any one of claims 41 to 44, wherein the composition contains from about 50 mg to about 100 mg of active pharmacological agent.
50. The process of any one of claims 41 to 44, wherein the composition contains from about 70 mg to about 80 mg of active pharmacological agent.
51. The process of any one of claims 41 to 44, wherein the composition contains from about 75 mg to about 125 mg of active pharmacological agent.
52. The process of any one of claims 41 to 44, wherein the composition contains from about 90 mg to about 110 mg of active pharmacological agent.
53. The product of the process of any one of claims 41 to 52.
54. A pharmaceutical composition comprising a plurality of enteric coated pellets, said pellets comprising:
- a) an active pharmacological agent comprising from about 20% to about 40% by weight of the pharmaceutical composition;
 - b) a filler component comprising from about 40% to about 70% by weight of the pharmaceutical composition;
 - c) an optional seal coat component comprising, when present, from about 1% to about 3% by weight of the pharmaceutical composition;
 - d) an enteric coat component comprising from about 8% to about 18% by weight of the pharmaceutical composition;

- 76
00076
- e) an optional glidant component comprising, when present, from about 0.1% to about 3% by weight of the pharmaceutical composition;
 - f) an optional plasticizer component comprising, when present, from about 0.5% to about 2.0% by weight of the pharmaceutical composition;
 - g) an optional neutralizer component comprising, when present, from about 0.03% to about 0.3% by weight of the pharmaceutical composition;
 - h) an optional surfactant component comprising, when present, from about 0.001% to about 0.3% by weight of the pharmaceutical composition; and
 - i) an optional lubricant component comprising, when present, from about 2.0% to about 3.5% by weight of the pharmaceutical composition;
- wherein the active pharmacological agent comprises (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-//]quinoline hydrochloride.

55. The pharmaceutical composition of claim 54, wherein:
the filler component comprises microcrystalline cellulose;
the enteric coat component comprises a methacrylic copolymer with an anionic functional group;
the glidant component, when present, comprises mono- and di-glycerides;
the plasticizer component, when present, comprises triethyl citrate;
the neutralizer component, when present, comprises NaOH;
the surfactant component, when present, comprises polysorbate 80; and
the lubricant component, when present, comprises talc.

56. The pharmaceutical composition of claim 54 or claim 55, wherein each of said components (c), (e), (f), (g), (h) and (i) are present in said composition.

57. The pharmaceutical composition of any one of claims 54 to 56, wherein the composition contains from about 0.5 mg to about 5.0 mg of active pharmacological agent.

58. The composition of any one of claims 54 to 56, which contains from about 1.0 mg to about 3.0 mg of active pharmacological agent.

77
no 77

59. The composition of any one of claims 54 to 56, which contains from about 20 mg to about 30 mg of active pharmacological agent.

60. The composition of any one of claims 54 to 56, which contains from about 24.0 mg to about 26.0 mg of active pharmacological agent.

61. The composition of any one of claims 54 to 56, which contains from about 50 mg to about 100 mg of active pharmacological agent.

62. The composition of any one of claims 54 to 56, which contains from about 70 mg to about 80 mg of active pharmacological agent.

63. The composition of any one of claims 54 to 56, which contains from about 75 mg to about 125 mg of active pharmacological agent.

64. The composition of any one of claims 54 to 56, which contains from about 90 mg to about 110 mg of active pharmacological agent.

65. The pharmaceutical composition of claim 11, wherein:
- a) the active pharmacological agent comprises from about 30% to about 45% by weight of the pharmaceutical composition;
 - b) the filler component comprises from about 40% to about 60% by weight of the pharmaceutical composition;
 - c) the optional seal coat component, when present, comprises from about 0.5% to about 3% by weight of the pharmaceutical composition;
 - d) the enteric coat component comprises from about 5% to about 15% by weight of the pharmaceutical composition;
 - e) the optional glidant component, when present, comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical composition;
 - f) the optional plasticizer component, when present, comprises from about 0.1% to about 1.5% by weight of the pharmaceutical composition;
 - g) the optional neutralizer component, when present, comprises from about 0.01% to about 0.8% by weight of the pharmaceutical composition;

h) the optional surfactant component, when present, comprises from about 0.005% to about 0.05% by weight of the pharmaceutical composition; and

i) the optional lubricant component, when present, comprises from about 1% to about 4% by weight of the pharmaceutical composition.

66. The pharmaceutical composition of claim 11, wherein:

a) the active pharmacological agent comprises from about 50% to about 70% by weight of the pharmaceutical composition;

b) the filler component comprises from about 10% to about 30% by weight of the pharmaceutical composition;

c) the optional seal coat component, when present, comprises from about 0.5% to about 3% by weight of the pharmaceutical composition;

d) the enteric coat component comprises from about 5% to about 15% by weight of the pharmaceutical composition;

e) the optional glidant component, when present, comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical composition;

f) the optional plasticizer component, when present, comprises from about 0.1% to about 1.5% by weight of the pharmaceutical composition;

g) the optional neutralizer component, when present, comprises from about 0.01% to about 0.8% by weight of the pharmaceutical composition;

h) the optional surfactant component, when present, comprises from about 0.005% to about 0.05% by weight of the pharmaceutical composition; and

i) the optional lubricant component, when present, comprises from about 1% to about 4% by weight of the pharmaceutical composition.

67. The pharmaceutical composition of claim 11, wherein:

a) the active pharmacological agent comprises from about 60% to about 70% by weight of the pharmaceutical composition;

b) the filler component comprises from about 10% to about 30% by weight of the pharmaceutical composition;

c) the optional seal coat component, when present, comprises from about 0.5% to about 3% by weight of the pharmaceutical composition;

d) the enteric coat component comprises from about 5% to about 15% by weight of the pharmaceutical composition;

- e) the optional glidant component, when present, comprises from about 0.1% to about 2% by weight of the pharmaceutical composition;
- f) the optional plasticizer component, when present, comprises from about 0.1% to about 1.5% by weight of the pharmaceutical composition;
- g) the optional neutralizer component, when present, comprises from about 0.01% to about 0.8% by weight of the pharmaceutical composition;
- h) the optional surfactant component, when present, comprises from about 0.005% to about 0.05% by weight of the pharmaceutical composition; and
- i) the optional lubricant component, when present, comprises from about 1% to about 4% by weight of the pharmaceutical composition.

68. The pharmaceutical composition of any of claims 65-67, wherein:

the filler component comprises one or more of microcrystalline cellulose, lactose, starch, carboxymethyl cellulose, cellulose gum, polyethylene glycol, substituted celluloses, ethyl cellulose, carboxyethyl cellulose, hydroxyethyl celluloses, calcium phosphates, anhydrous dicalcium phosphate, metal aluminosilicates, magnesium aluminometasilicate, sugar or carbohydrate containing compounds, mannitol, sucrose, maltodextrin, sorbitol, starch, xylitol, metal phosphates, metal carbonates, and magnesium carbonate;

the enteric coat component comprises one or more of a methacrylic copolymer, methacrylic acid co-polymer, a HPMC containing enteric coating system, CAP, HPMCP, an acrylic polymer, or other acrylate-methacrylate or cellulose acetate phthalate based coat;

the optional glidant component, when present, comprises one or more of mono- and di-glycerides, talc, silicon dioxide, stearic acid, starch, powdered cellulose, lactose, stearates, calcium phosphates, magnesium carbonate, magnesium oxide, silicates, and silicon dioxide aerogels;

the optional plasticizer component, when present, comprises one or more of triethyl citrate, dibutyl sebacate, polyethylene glycol, propylene glycol, triacetin, sorbitol, tributyl citrate, acetyltributyl citrate, acetyltriethyl citrate, dibutyl phthalate, triethyl citrate and triethanolamine;

the optional neutralizer component, when present, comprises one or more of NaOH, KOH and NH₄OH;

the optional surfactant component, when present, comprises one or more of polysorbate 80, sodium lauryl sulfate, sucrose palmitate, poloxamer, docusate sodium, and polyoxyethylene sorbitan fatty acid esters, polyoxyethylene stearates, sucrose fatty acid esters and sorbitan fatty acid esters; and

the optional lubricant component, when present, comprises one or more of talc, metallic stearates, silicon dioxide, sodium stearyl fumarate, fatty acid esters, fatty acids, fatty alcohols, glyceryl behenate, mineral oil, paraffins, hydrogenated vegetable oils, leucine, polyethylene glycols, metallic lauryl sulfates, Aerosil 200, and sodium chloride.

69. The pharmaceutical composition of claim 68, wherein:
the filler component comprises microcrystalline cellulose;
the enteric coat component comprises a methacrylic copolymer with an anionic functional group;
the optional gildant component, when present, comprises mono- and di-glycerides;
the optional plasticizer component, when present, comprises triethyl citrate;
the optional neutralizer component, when present, comprises NaOH;
the optional surfactant component, when present, comprises polysorbate 80;
and
the lubricant component, when present, comprises talc.

70. The pharmaceutical composition of any one of claims 65 to 69, wherein the composition contains from about 50 mg to about 200 mg of active pharmacological agent.

71. The pharmaceutical composition of any one of claims 65 to 69, wherein the composition contains from about 50 mg to about 750 mg of active pharmacological agent.

72. The pharmaceutical composition of any one of claims 65 to 69, wherein the composition contains from about 100 mg to about 750 mg of active pharmacological agent.

73. The pharmaceutical composition of any one of claims 65 to 69, wherein the composition contains from about 200 mg to about 750 mg of active pharmacological agent.

74. The pharmaceutical composition of any one of claims 65 to 69, wherein the composition contains from about 300 mg to about 750 mg of active pharmacological agent.

75. The pharmaceutical composition of any one of claims 65 to 69, wherein the composition contains from about 2 mg, about 4 mg, about 10 mg, about 25 mg, about 50 mg, about 75 mg, about 100 mg, about 150 mg, about 200 mg, about 300 mg, about 400 mg, about 450 mg, about 500 mg, about 600 mg, about 700 mg, or about 750 mg of active pharmacological agent.

76. The pharmaceutical composition of any of claims 65-75, wherein the composition comprises a plurality of enteric-coated pellets.

77. The pharmaceutical composition of claim 76, wherein said enteric-coated pellets are present in a capsule.

78. The pharmaceutical composition of any of claims 65-77, further comprising a sustained release component.

79. The pharmaceutical composition of claim 78, wherein said sustained release component is a coating disposed in between said optional seal coat component and said enteric coat component.

80. The pharmaceutical composition of claim 78 or claim 79, wherein said sustained release component comprises a release-controlling excipient.

81. The pharmaceutical composition of claim 80, wherein said release-controlling excipient comprises one or more of gelatin, shellac, hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), methylcellulose (MC), ethylcellulose (EC), hydroxypropylmethyl cellulose phthalate (HPMCP), cellulose acetate phthalate (CAP), methacrylic

acid/methyl methacrylate copolymers, polyvinyl acetate phthalate (PVAP), glyceryl behenate, paraffin or carnauba wax.

82. The pharmaceutical composition of claim 11, further comprising a sustained release component.

83. The pharmaceutical composition of claim 82, wherein said sustained release component is a coating disposed in between said optional seal coat component and said enteric coat component.

84. The pharmaceutical composition of claim 82 or claim 83, wherein said sustained release coating comprises a release-controlling excipient.

85. The pharmaceutical composition of claim 84, wherein said release-controlling excipient comprises one or more of gelatin, shellac, hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), methylcellulose (MC), ethylcellulose (EC), hydroxypropylmethyl cellulose phthalate (HPMCP), cellulose acetate phthalate (CAP), methacrylic acid/methyl methacrylate copolymers, polyvinyl acetate phthalate (PVAP), glyceryl behenate, paraffin or carnauba wax.

86. A pharmaceutical composition comprising (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline hydrochloride in an enteric coated form.

87. The pharmaceutical composition of claim 86, further comprising a sustained release coating.

88. A pharmaceutical composition comprising (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline hydrochloride, said composition being effective to provide a mean plasma concentration profile for (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline in human schizophrenia patients which has a mean AUCs of about 33.23 hr*ng/mL $\pm$ 20% for a dosage of 100 mg (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9a,10,11,12,12a-

decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*l*]quinoline, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 100 mg.

89. The pharmaceutical composition of claim 88 wherein said (9a*R*, 12a*S*)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*l*]quinoline hydrochloride is present in an enteric coated form.

90. A pharmaceutical composition comprising (9a*R*, 12a*S*)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*l*]quinoline hydrochloride, said composition being effective to provide a mean plasma concentration profile for (9a*R*, 12a*S*)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*l*]quinoline in human schizophrenia patients which has a mean AUC_{ss} of about 54.88 hr*ng/mL ±20% for a dosage of 150 mg (9a*R*, 12a*S*)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*l*]quinoline hydrochloride, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 150 mg.

91. The pharmaceutical composition of claim 90 wherein said (9a*R*, 12a*S*)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*l*]quinoline hydrochloride is present in an enteric coated form.

92. A pharmaceutical composition comprising (9a*R*, 12a*S*)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*l*]quinoline hydrochloride, said composition being effective to provide a mean plasma concentration profile for (9a*R*, 12a*S*)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*l*]quinoline in human schizophrenia patients which has a mean AUC_{ss} of about 173.49 hr*ng/mL ±20% for a dosage of 250 mg (9a*R*, 12a*S*)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*l*]quinoline hydrochloride, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 250 mg.

84
00004

93. The pharmaceutical composition of claim 92 wherein said (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline hydrochloride is present in an enteric coated form.

94. A pharmaceutical composition comprising (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline hydrochloride, said composition being effective to provide a mean plasma concentration profile for (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline in healthy humans which has a mean AUC_{0-∞} of about 8.73 hr*ng/mL ±20% for a dosage of 25 mg (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline hydrochloride, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 25 mg.

95. The pharmaceutical composition of claim 94 wherein said (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline hydrochloride is present in an enteric coated form.

96. A pharmaceutical composition comprising (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline hydrochloride, said composition being effective to provide a mean plasma concentration profile for (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline in healthy humans which has a mean AUC_{0-∞} of about 26.49 hr*ng/mL ±20% for a dosage of 50 mg (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline hydrochloride, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 50 mg.

97. The pharmaceutical composition of claim 96 wherein said (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline hydrochloride is present in an enteric coated form.

98. A pharmaceutical composition comprising (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline

hydrochloride, said composition being effective to provide a mean plasma concentration profile for (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline in healthy humans which has a mean AUCss of about 24.95 hr*ng/mL $\pm$ 20% for a dosage of 75 mg (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline hydrochloride, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 75 mg.

99. The pharmaceutical composition of claim 98 wherein said (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline hydrochloride is present in an enteric coated form.

100. A pharmaceutical composition comprising (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline hydrochloride, said composition being effective to provide a mean plasma concentration profile for (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline in healthy humans which has a mean AUCss of about 62.76 hr*ng/mL $\pm$ 20% for a dosage of 100 mg (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline hydrochloride, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 100 mg.

101. The pharmaceutical composition of claim 100 wherein said (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline hydrochloride is present in an enteric coated form.

102. A pharmaceutical composition comprising (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline hydrochloride, said composition being effective to provide a mean plasma concentration profile for (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline in healthy humans which has a mean AUCss of about 109.50 hr*ng/mL $\pm$ 20% for a dosage of 150 mg (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-

86
no neg

//quinoline hydrochloride, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 150 mg.

103. The pharmaceutical composition of claim 102 wherein said (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-//quinoline hydrochloride is present in an enteric coated form.

104. A pharmaceutical composition comprising (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-//quinoline hydrochloride, said composition being effective to provide a mean plasma concentration profile for (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-//quinoline in healthy humans which has a mean AUCs of about 234.75 hr*ng/mL $\pm$ 20% for a dosage of 250 mg (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-//quinoline hydrochloride, or a respective mean AUC value about proportional thereto for a total dose other than 250 mg.

105. The pharmaceutical composition of claim 104 wherein said (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-//quinoline hydrochloride is present in an enteric coated form.

106. A pharmaceutical composition comprising (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-//quinoline hydrochloride, said composition being effective to provide a T_{max} of from about 4 hours to about 6.5 hours in a healthy humans or in a patient.

107. A unit dosage form comprising from about 2 to about 150 mg of (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-//quinoline hydrochloride, the dosage form providing a C_{max} of (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-//quinoline between about 4 and about 8 hours after administration to a subject.

108. A unit dosage form comprising an amount of (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-//quinoline

87
000197

hydrochloride, the unit dosage form characterized in that the dosage form comprises a degradable coating, characterized in that the coating degrades so that less than 30% of the (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline hydrochloride is released after two hours.

109. A unit dosage form of a medicament, comprising:
(9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline hydrochloride; and
a degradable coating, characterized in that the coating degrades so that less than 30% of the (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline hydrochloride is released after two hours.

110. A unit dosage form of a medicament, comprising:
(9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline hydrochloride; and
a degradable coating, characterized in that the coating degrades so that (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline hydrochloride is released to provide a C_{max} of (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline between about 4 and about 8 hours after administration.

111. A unit dosage form of a medicament having a uniform dosage of (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline hydrochloride, the dosage form being characterized by a dissolution profile upon oral administration in which the (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline hydrochloride is released such that a C_{max} of (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*f*]quinoline occurs between about 4 and about 8 hours after administration to a subject.

112. The unit dosage form of any one of claims 107-111, wherein said dosage form comprises a plurality of enterically coated pellets.

01198 88

113. A method of preparing a formulation comprising (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline hydrochloride, the method comprising steps of:

providing pellets comprising (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline hydrochloride; and

applying to the pellets an enteric coating comprising an enteric coating polymer, in an amount that provides a weight gain of enteric coating polymer of from about 12% to about 22% relative to the weight of the uncoated pellet.

114. A method of preparing a formulation comprising (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline hydrochloride, the method comprising steps of:

providing pellets comprising (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline hydrochloride; and

applying to the pellets an enteric coating, wherein the coating degrades after administration of the formulation, such that the (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline hydrochloride is released such that a C_{max} of (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline occurs between about 4 and about 8 hours after administration to a subject.

115. The method of claim 114, wherein the coating achieves a dissolution profile characterized by less than 30% release of (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline hydrochloride after 2 hours.

116. A formulation comprising (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline hydrochloride, wherein the formulation provides a blood serum level of (9aR, 12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-*h*]quinoline hydrochloride that is characterized by a maximum peak, followed by a secondary peak of lesser value.

117. The formulation of claim 116, wherein the (9a*R*, 12a*S*)-4,5,6,7,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[*c*][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinoline hydrochloride is present in an enteric coated form.

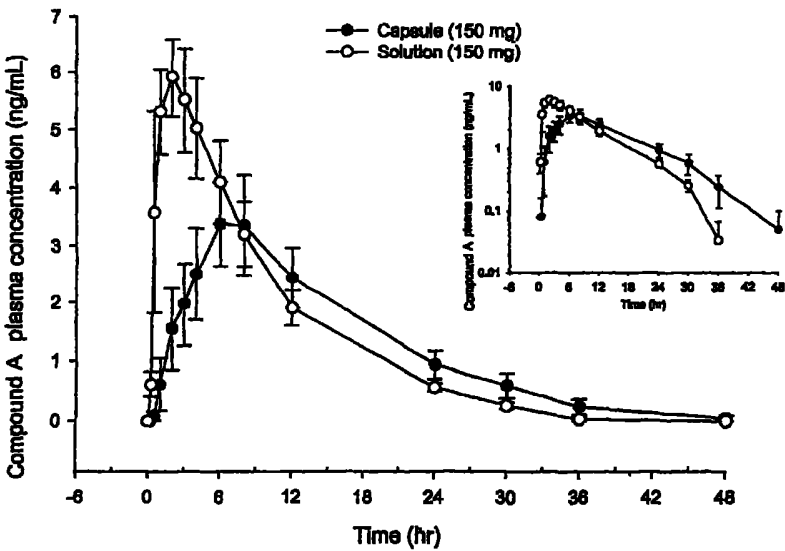
118. A formulation comprising (9a*R*, 12a*S*)-4,5,6,7,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[*c*][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinoline hydrochloride, wherein the formulation provides release of (9a*R*, 12a*S*)-4,5,6,7,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[*c*][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinoline hydrochloride at a pH of greater than about 5.

119. A formulation comprising (9a*R*, 12a*S*)-4,5,6,7,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[*c*][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinoline hydrochloride, wherein the release of (9a*R*, 12a*S*)-4,5,6,7,9a,10,11,12,12a-decahydrocyclopenta[*c*][1,4]diazepino[6,7,1-*ij*]quinoline hydrochloride after administration to a subject is delayed.

11/29/06

Figure 1

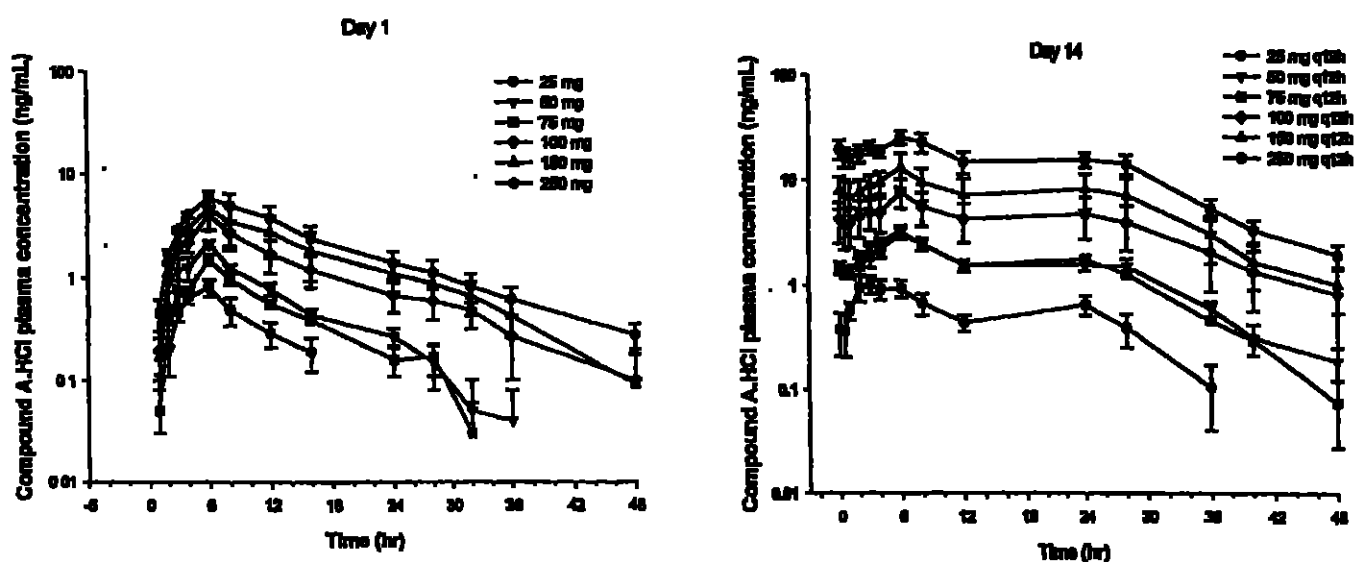
Compound A plasma concentration (mean $\pm$ SEM) vs time profiles in healthy young subjects receiving a single oral dose of 150 mg Compound A as capsule or solution



90991
91

Figure 2
Compound A·HCl plasma concentration (mean $\pm$ SEM) vs. time profiles in healthy subjects receiving single and multiple (q12h) oral doses of 25, 50, 75, 100, 150 or 250 mg Compound A·HCl

Logarithmic Scale



Linear Scale

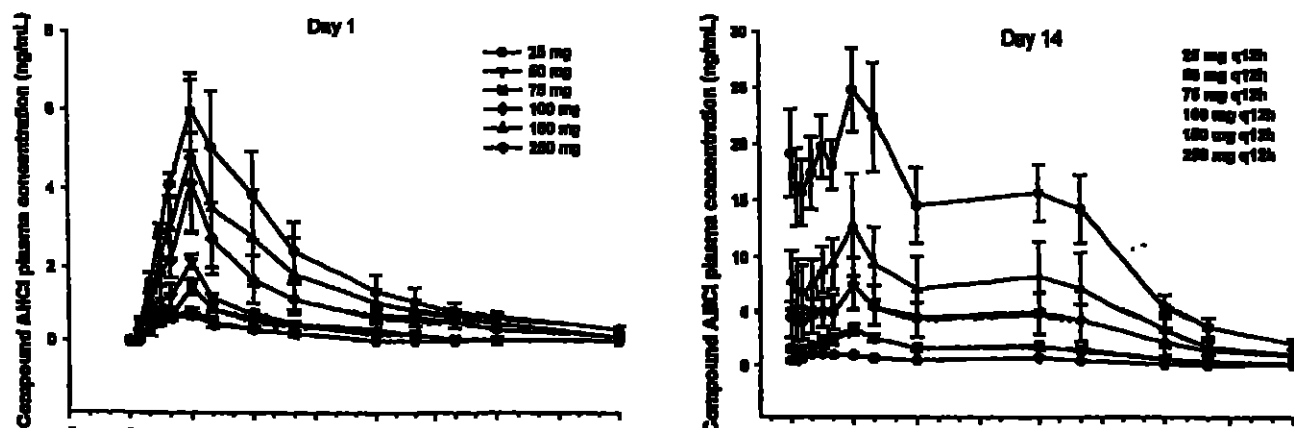
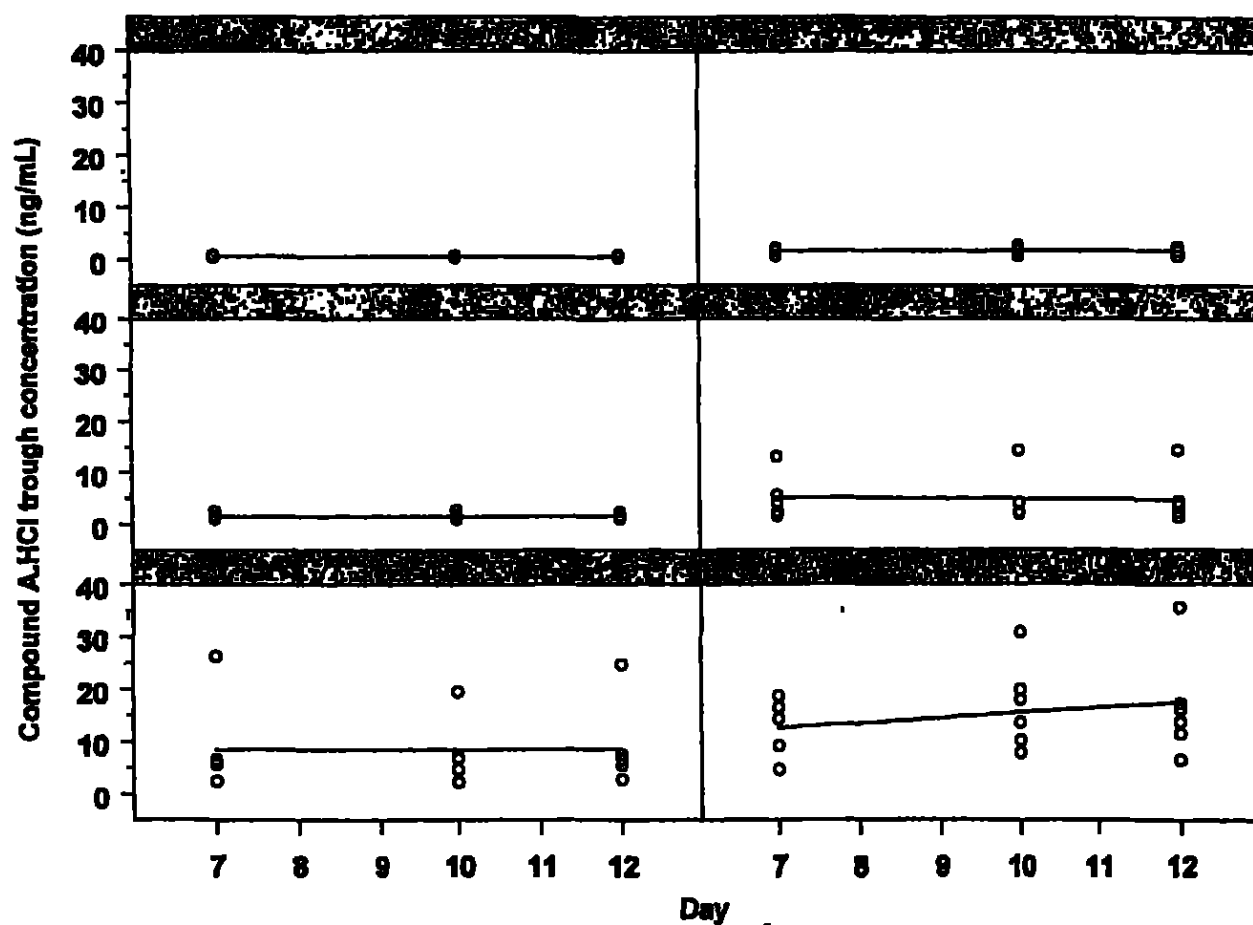


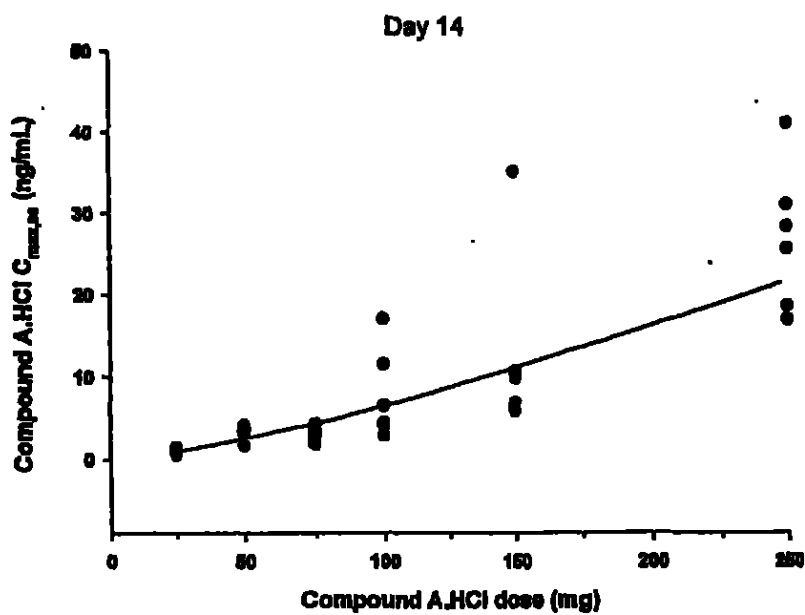
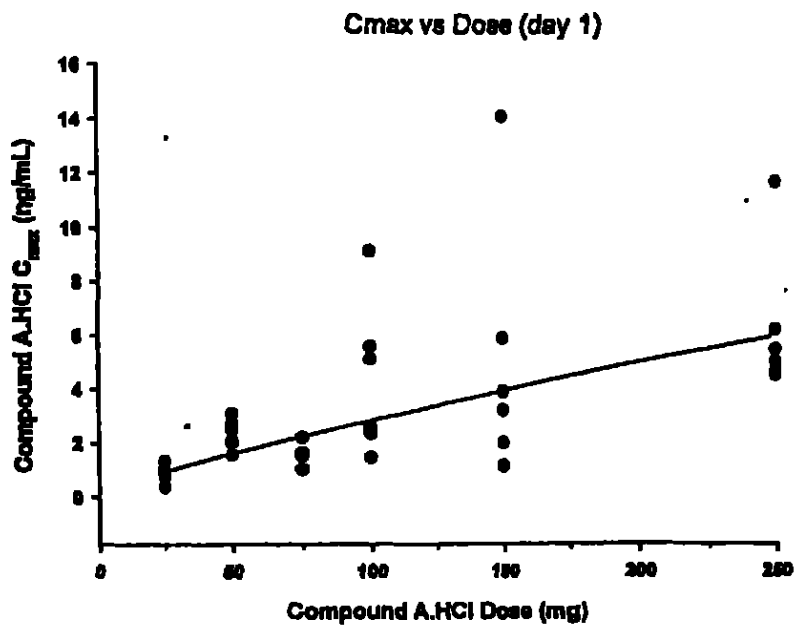
Figure 3
Compound A·HCl trough plasma concentrations in healthy subjects
receiving multiple (q12h) oral doses of 25, 50, 75, 100, 150 or
250 mg Compound A·HCl



~~nnnq3~~

93

Figure 4A
Relationship between Compound A·HCl C_{max} and dose in healthy young subjects receiving single and multiple (q12h) oral doses of 25, 50, 75, 100, 150, or 250 mg Compound A·HCl



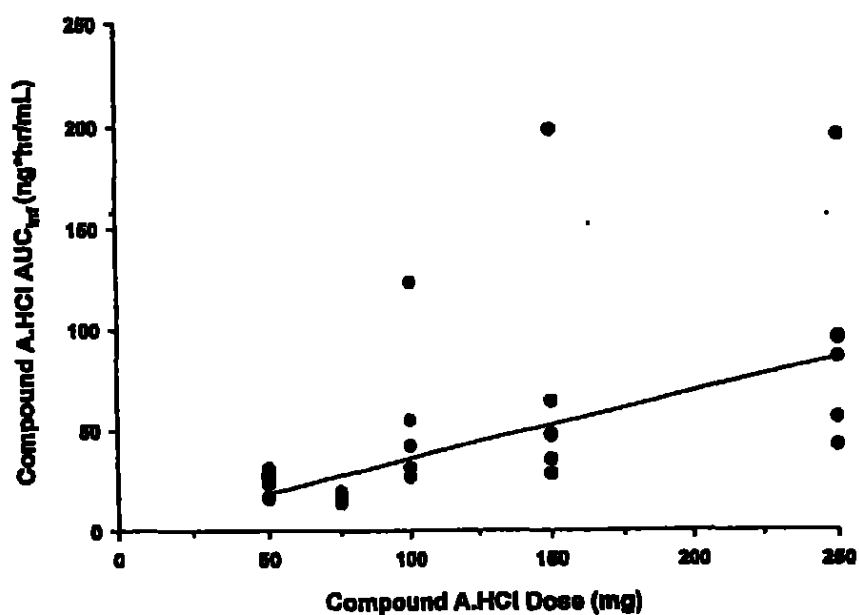
94

nanq4

Figure 4B

Relationship between Compound A.HCl AUC and dose in healthy young subjects receiving single and multiple (q12h) oral doses of 25, 50, 75, 100, 150, or 250 mg Compound A.HCl

Dose vs AUC - day 1



Day 14

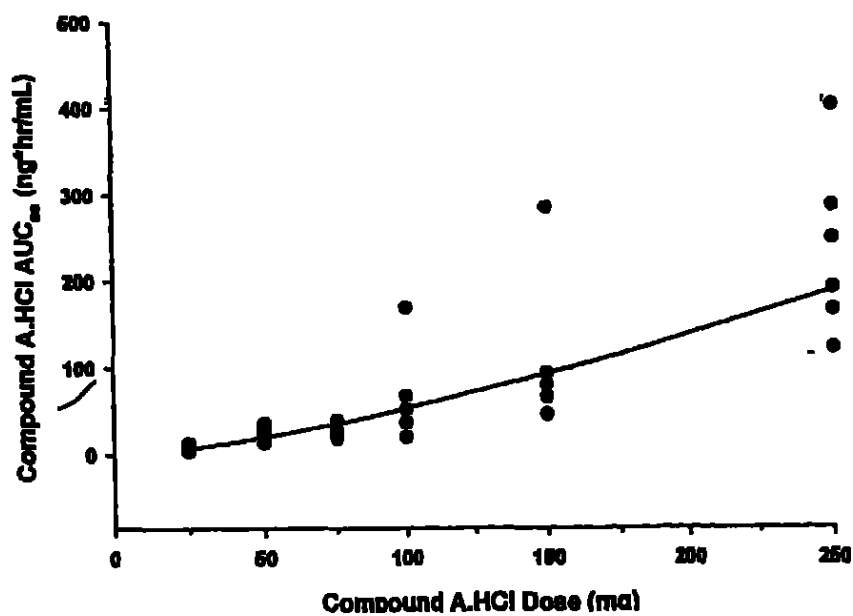
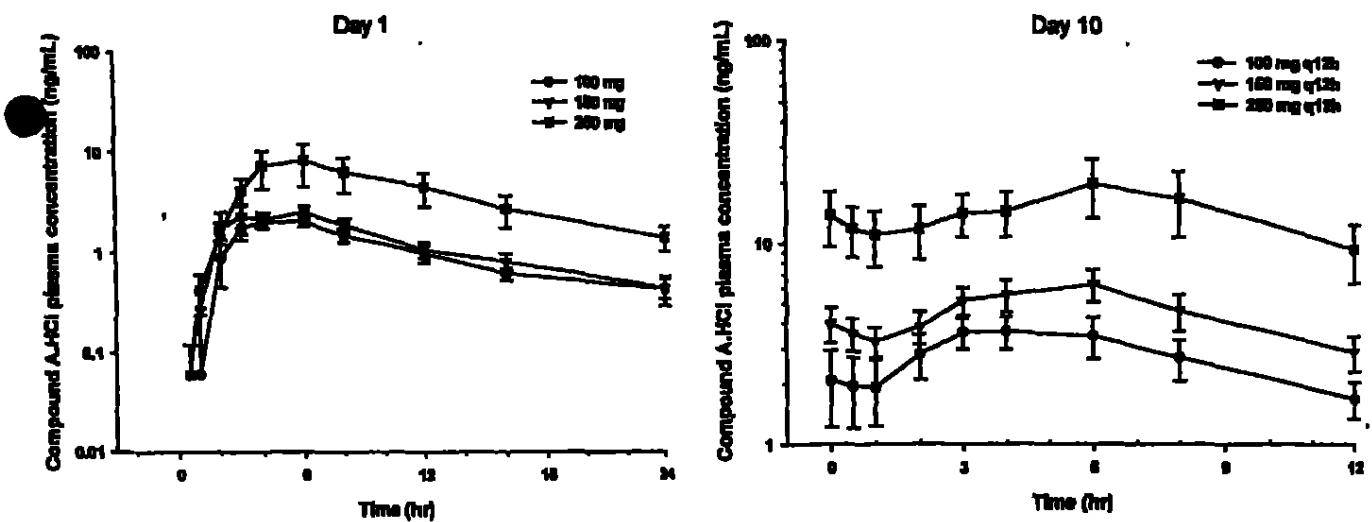


Figure 5
Compound A'HCl plasma concentration (mean $\pm$ SEM) vs. time profiles in
schizophrenic patients receiving single and multiple (q12h)
oral doses of 100, 150 or 250 mg Compound A'HCl

Logarithmic Scale



Linear scale

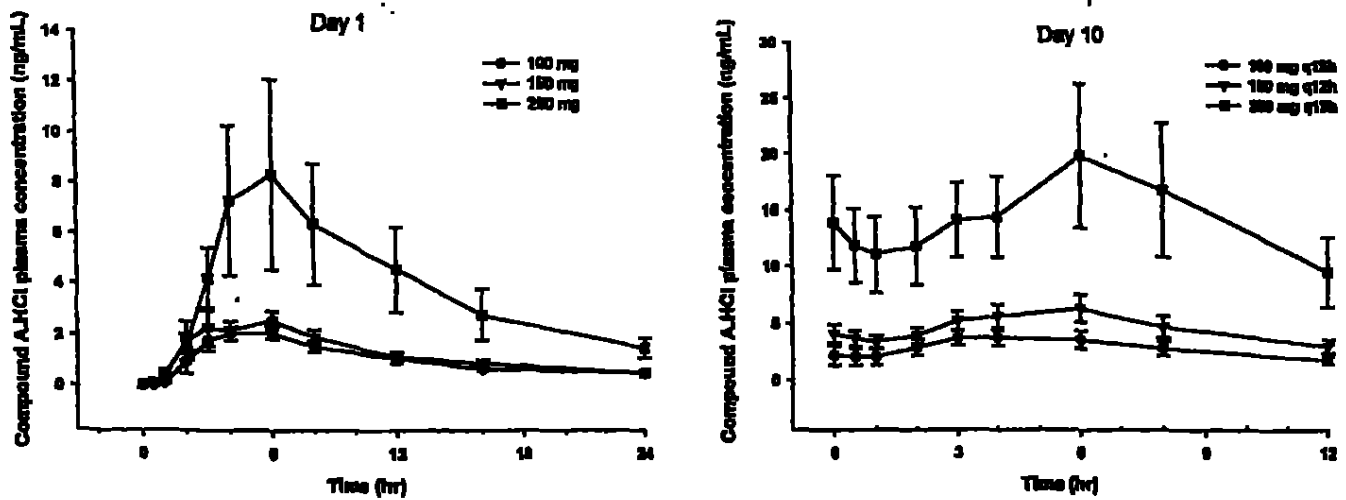
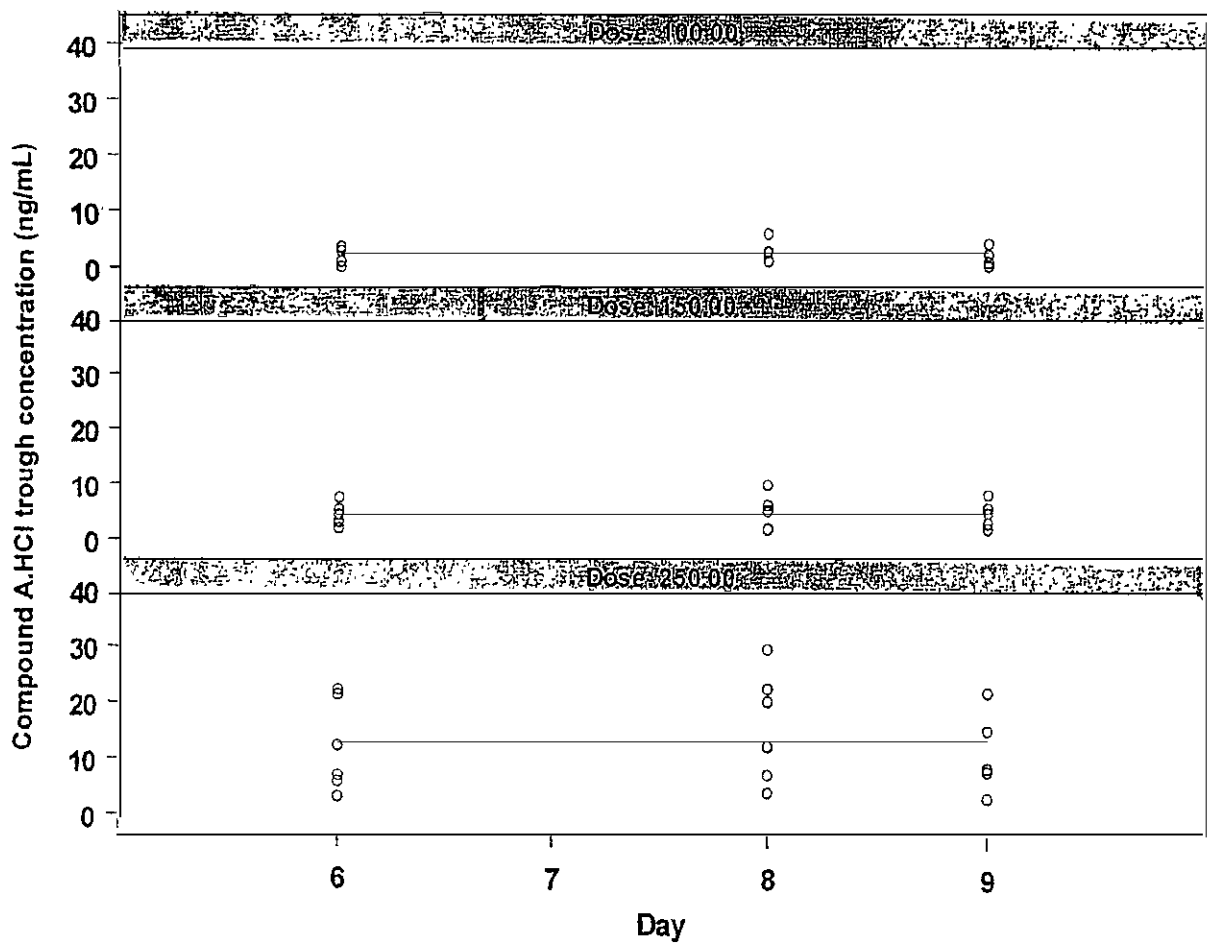


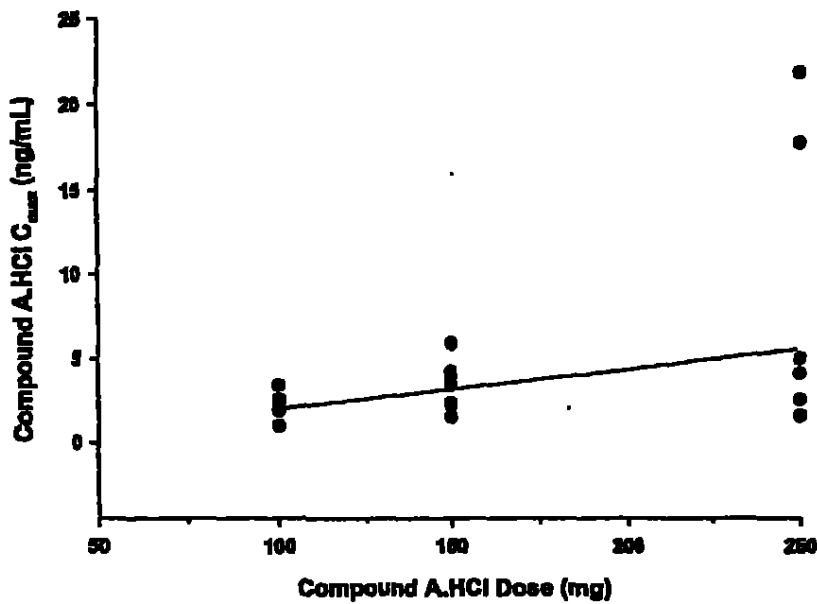
Figure 6
Compound A·HCl trough plasma concentrations in schizophrenic patients receiving multiple (q12h) oral doses of 100, 150 or 250 mg Compound A·HCl



nr 97 97

Figure 7A
Relationship between Compound A.HCl C_{max} and dose in schizophrenic patients receiving single and multiple (q12h) oral doses of 100, 150, or 250 mg Compound A.HCl

Day 1



Day 10

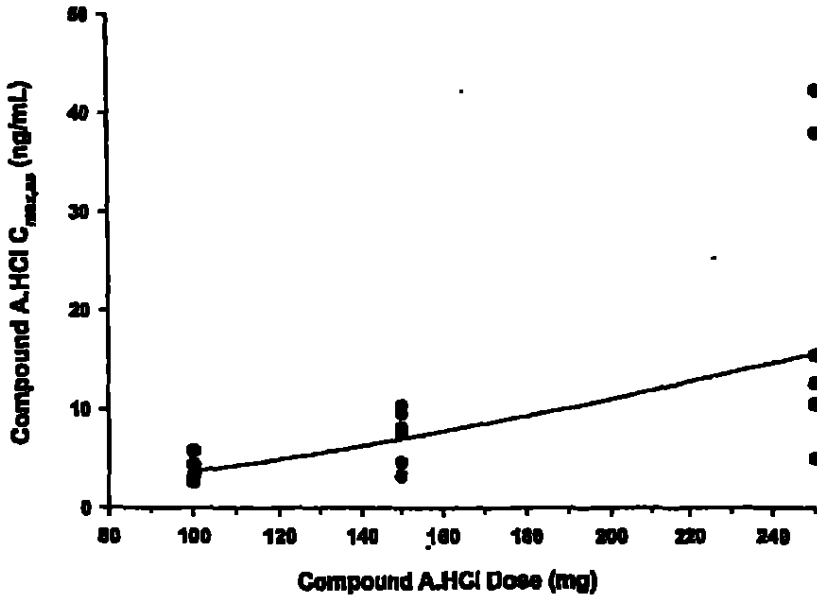
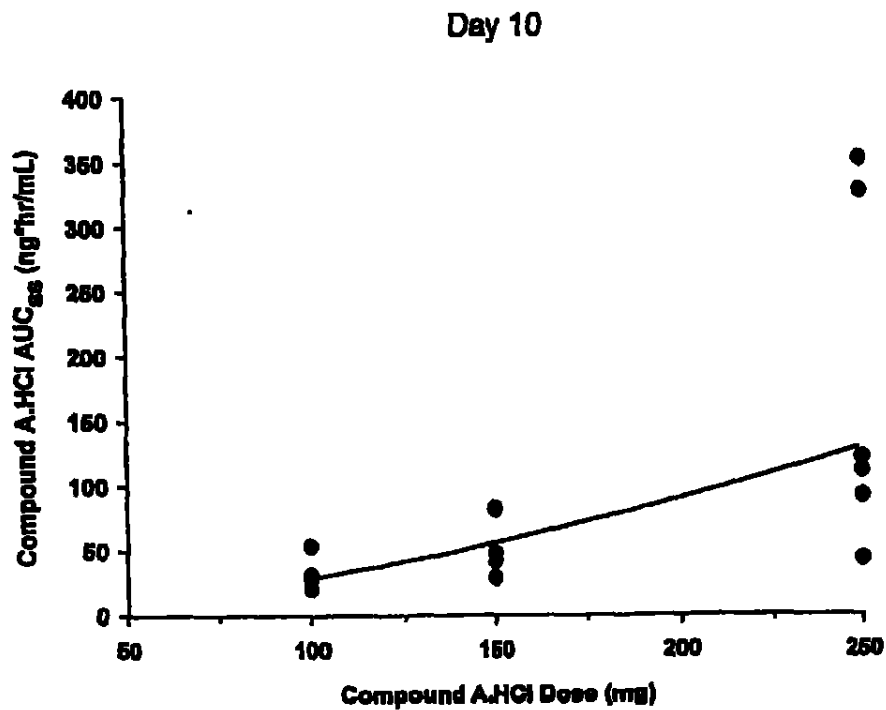
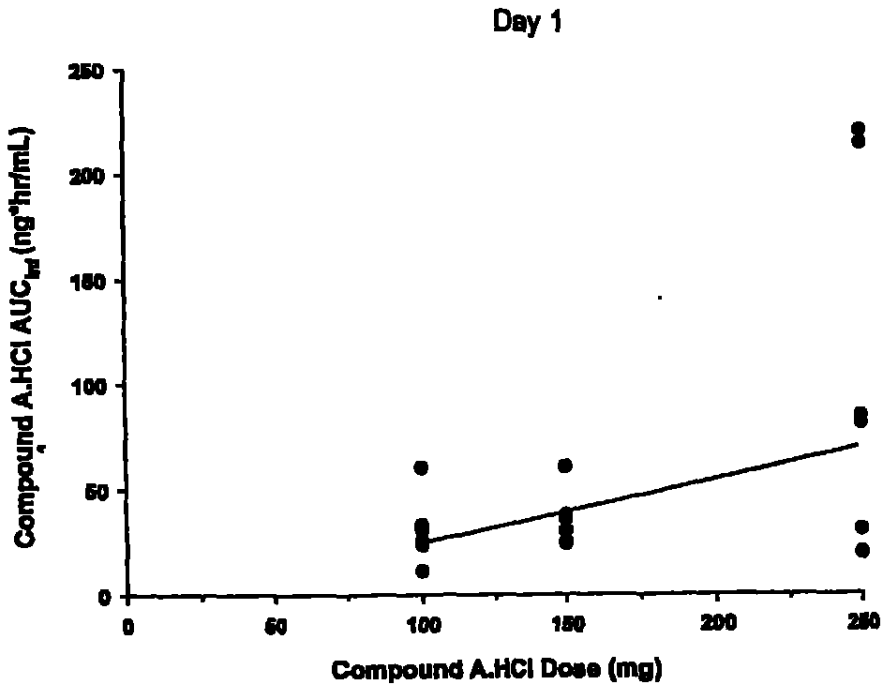


Figure 7B

Relationship between Compound A·HCl AUC and dose in schizophrenic patients receiving single and multiple (q12h) oral doses of 100, 150, or 250 mg Compound A·HCl



FORMULACIONES DE DERIVADOS DE [1,4]DIAZEPINO[6,7,1-**I]QUINOLINA****CAMPO DE LA INVENCION**

5

La presente invención se refiere a formulaciones de dosificación sólidas de derivados de [1,4-diazepino[6,7,1-ij]quinolina, y procedimientos para su fabricación. En algunas modalidades particulares, la presente invención provee formulaciones novedosas del agente antipsicótico y

10 antiobesidad clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina (clorhidrato del compuesto A).

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

15

La esquizofrenia afecta a aproximadamente 5 millones de personas. En la actualidad, los tratamientos más generalizados para la esquizofrenia son los antipsicóticos "atípicos", los cuales combinan el antagonismo del receptor de dopamina (D2) con el antagonismo del receptor

20 de serotonina (5-HT_{2A}). A pesar de los avances reportados en eficacia y riesgo de efectos secundarios de los antipsicóticos atípicos sobre los antipsicóticos típicos, los compuestos no tratan adecuadamente todos los síntomas de la esquizofrenia, y van acompañados de efectos secundarios problemáticos que incluyen aumento de peso (Allison D. B., *et. al.*, *Am. J. Psychiatry*, 156: 1686-

25 1696, 1999; Masand, P. S., *Exp. Opin. Pharmacother.* 1: 377-389, 2000; Whitaker, R., *Spectrum Life Sciences, Decision Resources.* 2: 1-9, 2000). Antipsicóticos novedosos que sean efectivos para tratar los trastornos del humor o los deterioros cognitivos en la esquizofrenia sin que produzcan

aumento de peso, representarían un avance significativo en el tratamiento de la esquizofrenia.

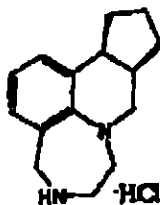
Los agonistas y agonistas parciales de 5-HT_{2c} representan un procedimiento terapéutico novedoso hacia el tratamiento de la esquizofrenia.

- 5 Varias líneas de evidencia apoyan una función para el agonismo del receptor de 5-HT_{2c} como un tratamiento de la esquizofrenia. Estudios con antagonistas de 5-HT_{2c} sugieren que estos compuestos incrementan los niveles sinápticos de dopamina, y pueden ser efectivos en modelos animales de enfermedad de Parkinson (Di Matteo, V., *et. al.*, *Neuropharmacology* 37: 265-272, 1998; Fox, S. H. *et. al.*, *Experimental Neurology* 151: 35-49, 1998). Puesto que los síntomas positivos de la esquizofrenia se asocian con niveles incrementados de dopamina, compuestos con acciones opuestas a aquellas de los antagonistas de 5-HT_{2c}, tales como los agonistas y agonistas parciales de 5-HT_{2c}, deben reducir los niveles de dopamina sináptica. Estudios recientes han demostrado que los agonistas de 5-HT_{2c} disminuyen los niveles de dopamina en la corteza prefrontal y *nucleus accumbens* (Millan, M. J. *et. al.*, *Neuropharmacology* 37: 953-955, 1998; Di Matteo, V., *et. al.*, *Neuropharmacology* 38: 1195-1205, 1999; Di Giovanni, G., *et. al.*, *Synapse* 35: 53-01, 2000), regiones del cerebro que se piensa median efectos antipsicóticos críticos de fármacos tales como la clozapina. En contraste, los agonistas de 5-HT_{2c} no disminuyen los niveles de dopamina en el cuerpo estriado, la región del cerebro más estrechamente asociada con los efectos secundarios extrapiramidales. Además, un estudio reciente demuestra que los agonistas de 5-HT_{2c} disminuyen el accionamiento en el área tegmental ventral (VTA), pero no en la sustancia negra. Los efectos diferenciales de los agonistas de 5-HT_{2c} en la vía mesolímbica respecto a la vía nigroestriada, sugiere que los agonistas de 5-HT_{2c} tendrán selectividad límbica, y será menos probable que produzcan efectos secundarios extrapiramidales

asociados con los antipsicóticos típicos.

Los antipsicóticos atípicos se unen con alta afinidad a los receptores de 5-HT_{2c}, y funcionan como agonistas del receptor de 5-HT_{2c} o agonistas inversos. El aumento de peso es un efecto secundario problemático asociado con antipsicóticos atípicos tales como la clozapina y la olanzapina, y se ha sugerido que el agonismo de 5-HT_{2c} es responsable del aumento de peso incrementado. A la inversa, se sabe que la estimulación del receptor de 5-HT_{2c} resulta en ración alimenticia y peso corporal disminuidos (Walsh *et. al.*, *Psychopharmacology* 124: 57-73, 1996; Cowen, P. J. *et. al.*, *Human Psychopharmacology* 10: 385-391, 1995; Rosenzweig-Lipson, S., *et. al.*, resumen de ASPET 2000). Como resultado, será menos probable que los agonistas y agonistas parciales de 5-HT_{2c} produzcan los incrementos de peso corporal asociados con los antipsicóticos atípicos comunes. Por supuesto, los agonistas y agonistas parciales de 5-HT_{2c} son de gran interés para el tratamiento de la obesidad, un trastorno médico caracterizado por un exceso de grasa corporal o tejido adiposo, y asociado con co-morbididades tales como diabetes tipo II, enfermedad cardiovascular, hipertensión, hiperlipidemia, apoplejía, osteoartritis, apnea del sueño, enfermedad de la vesícula biliar, gota, algunos cánceres, algunos tipos de infertilidad y mortalidad temprana.

El compuesto clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina (clorhidrato del compuesto A):



Clorhidrato del compuesto A

es un agonista de 5-HT_{2c} potente. Véase la solicitud de patente de E.U.A. No. de serie 10/422,524, presentada en abril 24 de 2003, y la

solicitud internacional WO 03/091250, cada una de las cuales se incorpora en su totalidad en la presente como referencia. El compuesto A puede ser también efectivo en el tratamiento de trastornos del humor o los deterioros cognitivos asociados con la esquizofrenia.

5 Dada la importancia de compuestos tales como el compuesto A como agentes farmacéuticos, puede verse que formulaciones efectivas para su suministro son de gran importancia. Esta invención está dirigida a estas finalidades, así como otras finalidades importantes.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

10

En un aspecto, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden un compuesto de fórmula I como se describe en la presente, de preferencia clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-

15 ij]quinolina (clorhidrato del compuesto A), en una forma con recubrimiento entérico. En otras modalidades, la presente invención provee dichas composiciones que incluyen además un componente de liberación sostenida, que puede incluir uno o más excipientes para el control de la liberación.

En algunas modalidades, la presente invención provee
20 composiciones farmacéuticas que comprenden:

a) una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente farmacológico activo que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso de la composición farmacéutica;

b) un componente llenador que comprende de aproximadamente
25 10% a aproximadamente 80% en peso de la composición farmacéutica;

c) un componente de recubrimiento de sellado opcional que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5% en peso de la composición farmacéutica;

d) un componente de recubrimiento entérico que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20% en peso de la composición farmacéutica;

e) un componente deslizante opcional que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20% en peso de la composición farmacéutica;

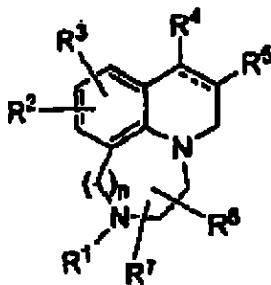
f) un componente plastificador opcional que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la composición farmacéutica;

g) un componente neutralizador opcional que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1.5% en peso de la composición farmacéutica;

h) un componente de agente tensioactivo opcional que comprende de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 1.0% en peso de la composición farmacéutica; y

i) un componente lubricante opcional que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5.0% en peso de la composición farmacéutica;

en donde el agente farmacológico activo tiene la fórmula I:



I

en donde:

R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoilo de 2 a 6 átomos de carbono o carboarilalcoxi de 7 a 11 átomos de carbono;

R^2 y R^3 son cada uno, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, carboxamido, carboalcoxi de 2 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcansulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono, alcansulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono por porción alquilo, perfluoroalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoioli de 2 a 6 átomos de carbono, alcanoioli de 2 a 6 átomos de carbono, aroilo de 6 a 8 átomos de carbono, aroilo de 5 a 7 átomos de carbono, un grupo alquilarilo de C_6 a C_{13} que tiene de 5 a 7 átomos de carbono en la porción aroilo, un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros o un grupo alquilheteroarilo de 6 a 13 miembros que tiene de 5 a 7 miembros en la porción heteroarilo, en donde cualquier sustituyente R^2 o R^3 que tenga una porción aroilo o heteroarilo, puede ser sustituido opcionalmente en la porción aroilo o heteroarilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 o un grupo alcoxi de C_1 - C_6 ;

R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R^4 y R^5 , considerados en conjunto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman una porción cíclica seleccionada de un cicloalcano de 4 a 8 átomos de carbono, cicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, alcano bicíclico unido por puentes de 5 a 10 átomos de carbono, alqueno bicíclico unido por puentes de 5 a 10 átomos de carbono, pirano o tiopirano en el cual el átomo de azufre es oxidado opcionalmente hasta el sulfóxido o sulfona, en donde la porción cíclica formada por R^4 y R^5 puede ser sustituida opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 o un grupo alcoxi de C_1 - C_6 ;

R^6 y R^7 son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

n es 1 ó 2; y

una línea de puntos representa un doble enlace opcional;

5 o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno, halógeno, ciano, perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcansulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilo de 5 a 7 átomos de carbono. En algunas otras modalidades, R^2 es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo o trifluorometilo. En otras modalidades, R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcansulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilo de 5 a 7 átomos de carbono.

En algunas otras modalidades, R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo o trifluorometilo. En otras modalidades, R^4 y R^5 se consideran de preferencia en conjunto, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar una porción cicloalcano o cicloalqueno de 5 a 8 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono son sustituidos opcionalmente por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En otras modalidades, R^4 y R^5 se consideran de preferencia en conjunto, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar una porción cicloalcano de 5 a 7 átomos de carbono. En algunas modalidades, R^6 y R^7 son cada uno hidrógeno. En otras modalidades, n es 1. En algunas otras modalidades, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, trifluorometilo, fenilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, R^1 , R^6 y R^7 son cada uno hidrógeno, n es 1, y R^4 y R^5 ,

considerados en conjunto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano. En algunas modalidades particularmente preferidas, el agente farmacológico activo es el compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de preferencia el clorhidrato del compuesto A.

En algunas modalidades:

el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso, o de aproximadamente 20% a aproximadamente 22% en peso, o de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso, de la composición farmacéutica;

el componente llenador comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% en peso, o de aproximadamente 60% a aproximadamente 66% en peso, o de aproximadamente 40% a aproximadamente 70% en peso, o de aproximadamente 40% a aproximadamente 50% en peso, de la composición farmacéutica;

el componente de recubrimiento de sellado opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% en peso, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% en peso, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% en peso, o de aproximadamente 2% a aproximadamente 3% en peso, de la composición farmacéutica;

el componente de recubrimiento entérico comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso, o de aproximadamente 8% a aproximadamente 12% en peso, o de aproximadamente 12% a aproximadamente 16% en peso, o de aproximadamente 8% a aproximadamente 16% en peso, o de aproximadamente 9% a aproximadamente 11% en peso, o de

aproximadamente 9.6% a aproximadamente 10.6% en peso, o de aproximadamente 10.0% a aproximadamente 10.2% en peso, de la composición farmacéutica;

5 el componente deslizante opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1% en peso, o de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 0.3% en peso, o de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 3% en peso, de la composición farmacéutica;

10 el componente plastificador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1.5% en peso, o de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 1.0% en peso, o de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 2.0% en peso, de la composición farmacéutica;

15 el componente neutralizador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.8% en peso, o de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.3% en peso, o de aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.3% en peso, de la composición farmacéutica;

20 el componente de agente tensioactivo opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.05% en peso, o de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.025% en peso, o de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.3% en peso, de la composición farmacéutica; y

25 el componente lubricante opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% en peso, o de aproximadamente 2.5% a aproximadamente 3.5% en peso, o de aproximadamente 2% a aproximadamente 3.5% en peso, de la composición farmacéutica.

En algunas otras modalidades:

- 5 a) el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 80% en peso de la composición farmacéutica, o de aproximadamente 30% a aproximadamente 45% en peso de la composición farmacéutica, o de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% en peso de la composición farmacéutica, o de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% en peso de la composición farmacéutica;
- 10 b) el componente llenador comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% en peso de la composición farmacéutica, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso de la composición farmacéutica;
- 15 c) el componente de recubrimiento de sellado opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% en peso de la composición farmacéutica;
- d) el componente de recubrimiento entérico comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la composición farmacéutica;
- 20 e) el componente deslizante opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la composición farmacéutica;
- f) el componente plastificador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1.5% en peso de la composición farmacéutica;
- 25 g) el componente neutralizador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.8% en peso de la composición farmacéutica;
- h) el componente de agente tensioactivo opcional, cuando está

presente, comprende de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.05% en peso de la composición farmacéutica; y

- i) el componente lubricante opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% en peso de la
5 composición farmacéutica.

En algunas modalidades, cada uno del componente deslizante, el componente plastificador, el componente neutralizador, el componente de agente tensioactivo y el componente lubricante está presente en la formulación.

- 10 En algunas modalidades, el componente llenador incluye uno o más de celulosa microcristalina, lactosa, almidón, carboximetilcelulosa, goma de celulosa, polietilenglicol, celulosas sustituidas, etilcelulosa, carboxietilcelulosa, hidroxietilcelulosas, fosfatos de calcio, fosfato dicálcico anhidro, aluminosilicatos de metal, aluminometasilicato de magnesio (por
15 ejemplo, Neusilin®), azúcar o compuestos que contienen carbohidratos, manitol, sacarosa, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, fosfatos de metal, carbonatos de metal y carbonato de magnesio. En algunas modalidades preferidas, el llenador incluye celulosa microcristalina.

- En algunas modalidades, el componente de recubrimiento de
20 sellado opcional, cuando está presente, incluye uno o más de Opadry® II Clear, otros materiales de recubrimiento Opadry®, Kollicoat®, maltodextrina, Pure-Cote®, Pharmacoat®, u otro recubrimiento basado en celulosa o almidón.

- En algunas modalidades, el componente de recubrimiento entérico incluye uno o más de copolímero de metacrilato, en donde el
25 copolímero tiene un grupo funcional a un pH que es aniónico, tal como polímero seco Eudragit® L30D-55, o catiónico, tales como los copolímeros de metacrilato de aminoalquilo Eudragit®, o en donde el copolímero no tiene grupo funcional, es decir, es independiente del pH y de esta manera es

neutro, tal como Eudragit® NE 30 D/40 D; un copolímero de ácido metacrílico tal como Acryl-EZE®; un sistema de recubrimiento entérico que contiene HPMC, tal como Spectrablend™; CAP; HPMCP; un polímero acrílico tal como Eastacryl®, u otro recubrimiento basado en acrilato, metacrilato o ftalato de acetato de celulosa. En algunas modalidades preferidas, el componente de recubrimiento entérico incluye el polímero seco Eudragit® L30D-55. En dichas modalidades, el copolímero, polímero o sistema de recubrimiento puede estar en una variedad de formas tales como gránulos, una sustancia sólida, una dispersión o una solución orgánica.

10 En algunas modalidades, el componente deslizante opcional, cuando está presente, incluye uno o más de monoglicéridos y diglicéridos, talco, dióxido de silicio, ácido esteárico, almidón, celulosa pulverizada, lactosa, estearatos, fosfatos de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, silicatos y aerogeles de dióxido de silicio. En algunas modalidades preferidas, el deslizante incluye monoglicéridos y diglicéridos, por ejemplo, Imwitor® 900K.

 En algunas modalidades, el componente plastificador opcional, cuando está presente, incluye uno o más de citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, sorbitol, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, ftalato de dibutilo, citrato de trietilo y trietanolamina. En algunas modalidades preferidas, el componente plastificador incluye citrato de trietilo.

 En algunas modalidades, el componente neutralizador opcional, cuando está presente, incluye uno o más de NaOH, KOH y NH₄OH. En algunas modalidades preferidas, el componente plastificador incluye NaOH.

 En algunas modalidades, el componente de agente tensioactivo opcional, cuando está presente, incluye uno o más de polisorbato 80, lauril sulfato de sodio, palmitato de sacarosa, poloxámero, docusato sódico y

ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán, estearatos de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sacarosa y ésteres de ácido graso de sorbitán. En algunas modalidades preferidas, el componente de agente tensioactivo incluye polisorbato 80.

5 En algunas modalidades, el componente lubricante opcional, cuando está presente, incluye uno o más de talco, estearatos metálicos, dióxido de silicio, estearil fumarato de sodio, ésteres de ácido graso, ácidos grasos, alcoholes grasos, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafinas, aceites vegetales hidrogenados, leucina, polietilenglicoles, lauril sulfatos
10 metálicos, sílice tal como Aerosil® 200, y cloruro de sodio. En algunas modalidades preferidas, el componente lubricante incluye talco.

 En algunas modalidades, el agente farmacológico activo comprende el compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de preferencia el clorhidrato del compuesto A, el componente llenador
15 incluye celulosa microcristalina; el componente de recubrimiento de sellado incluye Opadry® II clear; el componente de recubrimiento entérico incluye polímero seco Eudragit® L30D-55; el componente deslizante incluye monoglicéridos y diglicéridos; el componente plastificador incluye citrato de trietilo; el componente neutralizador incluye NaOH; el componente de agente
20 tensioactivo incluye polisorbato 80; y el componente lubricante incluye talco.

 En algunas modalidades de cada una de las composiciones anteriores, la composición comprende una pluralidad de pellas con recubrimiento entérico. En algunas de dichas modalidades, las pellas con recubrimiento entérico están presentes en una cápsula.

25 La presente invención provee además procedimientos para preparar las composiciones farmacéuticas descritas, que comprenden:

 a) preparar pellas no recubiertas que comprenden dicho llenador y dicho agente farmacológico activo;

b) aplicar opcionalmente un sub-recubrimiento a las pellas no recubiertas; y

c) aplicar un recubrimiento entérico a las pellas.

En algunas modalidades, los procedimientos comprenden
5 además el paso de:

d) llenar una cápsula con dichas pellas para lograr una dosis predeterminada del compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de preferencia clorhidrato del compuesto A.

En algunas modalidades, el paso (a) incluye:

10 i) mezclar el llenador y el agente farmacológico activo para formar una mezcla;

ii) granular en húmedo la mezcla para formar un granulado; y

iii) extruir y esferonizar el granulado.

En algunas modalidades, el paso (c) incluye:

15 i) preparar una suspensión que comprenda dicho recubrimiento entérico, dicho plastificador, dicho neutralizador y dicho agente tensioactivo; y

ii) pulverizar dicha suspensión sobre dichas pellas.

La invención provee también productos de los procedimientos descritos en la presente.

20 En algunas modalidades, la invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de pellas con recubrimiento entérico, dichas pellas comprendiendo:

a) un agente farmacológico activo que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 22% en peso de la composición
25 farmacéutica;

b) un componente llenador que comprende de aproximadamente 60% a aproximadamente 66% en peso de la composición farmacéutica;

c) un componente de recubrimiento de sellado opcional que

comprende, cuando está presente, de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% en peso de la composición farmacéutica;

d) un componente de recubrimiento entérico que comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 12% en peso de la composición farmacéutica;

e) un componente deslizante opcional que comprende, cuando está presente, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 0.3% en peso de la composición farmacéutica;

f) un componente plastificador opcional que comprende, cuando está presente, de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 1.0% en peso de la composición farmacéutica;

g) un componente neutralizador opcional que comprende, cuando está presente, de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.3% en peso de la composición farmacéutica;

h) un componente de agente tensioactivo opcional que comprende, cuando está presente, de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.025% en peso de la composición farmacéutica; y

i) un componente lubricante opcional que comprende, cuando está presente, de aproximadamente 2.5% a aproximadamente 3.5% en peso de la composición farmacéutica;

en donde:

el agente farmacológico activo comprende el compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de preferencia clorhidrato del compuesto A;

el componente llenador comprende celulosa microcristalina;

el componente de recubrimiento de sellado, cuando está presente, comprende Opadry® II Clear;

el componente de recubrimiento entérico comprende un

copolímero metacrílico tal como Eudragit® L30D-55;

el componente deslizante, cuando está presente, comprende monoglicéridos y diglicéridos;

5 el componente plastificador, cuando está presente, comprende citrato de trietilo;

el componente neutralizador, cuando está presente, comprende NaOH;

el componente de agente tensioactivo, cuando está presente, comprende polisorbato 80; y

10 el componente lubricante, cuando está presente, comprende talco.

En algunas modalidades, cada uno de dichos componentes (c), (e), (f), (g), (h) e (i) está presente.

En algunas modalidades de cada una de las composiciones
15 farmacéuticas y procedimientos anteriores, la composición contiene de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 5.0 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 3.0 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 1.5 mg a
aproximadamente 2.5 mg de agente farmacológico activo, o de
20 aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 22.5 mg a aproximadamente 27.5 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 24.0 mg a aproximadamente 26.0 mg de agente farmacológico activo, o de
aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de agente
25 farmacológico activo, o de aproximadamente 65 mg a aproximadamente 85 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg de agente

farmacológico activo, o de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 72 mg a aproximadamente 76 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 110 mg de agente
5 farmacológico activo.

En algunas otras modalidades, la composición contiene de aproximadamente 50.0 mg a aproximadamente 750.0 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 50.0 mg a aproximadamente 200.0 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 100.0 mg a
10 aproximadamente 175.0 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 125.0 mg a aproximadamente 175.0 mg de agente farmacológico activo.

En algunas otras modalidades, la composición contiene de aproximadamente 100.0 mg a aproximadamente 750.0 mg de agente
15 farmacológico activo, o de aproximadamente 150.0 mg a aproximadamente 750.0 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 200.0 mg a aproximadamente 750.0 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 300.0 mg a aproximadamente 750.0 mg de agente farmacológico activo. En algunas modalidades, la composición contiene
20 aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg,
25 aproximadamente 700 mg o aproximadamente 750 mg de agente farmacológico activo.

En algunas modalidades de cada una de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, las composiciones pueden incluir

además un componente de liberación sostenida. En algunas modalidades, el componente de liberación sostenida es un recubrimiento que está dispuesto entre el componente de recubrimiento de sellado opcional y el componente de recubrimiento entérico. En algunas modalidades, el recubrimiento de liberación sostenida comprende un excipiente para el control de la liberación, por ejemplo, uno o más de gelatina, laca, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), ftalato de acetato de celulosa (CAP), copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), behenato de glicerilo, parafina o cera de carnauba.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

La figura 1 muestra la concentración media en plasma del compuesto A contra perfiles de tiempo después de la administración de una sola dosis de 150 mg del compuesto A como una solución, en comparación con una forma de dosificación entérica de conformidad con la invención.

La figura 2 muestra la concentración de clorhidrato del compuesto A en plasma (media $\pm$ SEM) contra perfiles de tiempo en sujetos sanos que reciben dosis orales individuales y múltiples (cada 12 horas) de 25, 50, 75, 100, 150 ó 250 mg de clorhidrato del compuesto A.

La figura 3 muestra las concentraciones de clorhidrato del compuesto A en plasma en sujetos sanos que reciben dosis orales múltiples (cada 12 horas) de 25, 50, 75, 100, 150 ó 250 mg de clorhidrato del compuesto A.

La figura 4A muestra la relación entre la C_{max} de clorhidrato del compuesto A y la dosis en sujetos jóvenes sanos que reciben dosis orales individuales y múltiples (cada 12 horas) de 25, 50, 75, 100, 150 ó 250 mg de

clorhidrato del compuesto A.

La figura 4B muestra la relación entre el AUC de clorhidrato del compuesto A y la dosis en sujetos jóvenes sanos que reciben dosis orales individuales y múltiples (cada 12 horas) de 25, 50, 75, 100, 150 ó 250 mg de clorhidrato del compuesto A.

La figura 5 muestra la concentración de clorhidrato del compuesto A en plasma (media $\pm$ SEM) contra perfiles de tiempo en pacientes esquizofrénicos que reciben dosis orales individuales y múltiples (cada 12 horas) de 100, 150 ó 250 mg de clorhidrato del compuesto A.

La figura 6 muestra las concentraciones de clorhidrato del compuesto A en plasma en pacientes esquizofrénicos que reciben dosis orales múltiples (cada 12 horas) de 100, 150 ó 250 mg de clorhidrato del compuesto A.

La figura 7A muestra la relación entre la $C_{m\acute{a}x}$ de clorhidrato del compuesto A y la dosis en pacientes esquizofrénicos que reciben dosis orales individuales y múltiples (cada 12 horas) de 100, 150 ó 250 mg de clorhidrato del compuesto A.

La figura 7B muestra la relación entre el AUC de clorhidrato del compuesto A y la dosis en pacientes esquizofrénicos que reciben dosis orales individuales y múltiples (cada 12 horas) de 100, 150 ó 250 mg de clorhidrato del compuesto A.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

Durante la prueba de toxicología temprana, se notó una reacción emética al clorhidrato del compuesto A en perros, cuando se les administró a los perros como una suspensión oral. Se desarrollaron cápsulas con recubrimiento entérico que retardaban la liberación del fármaco. Se encontró

que esta formulación mejoraba la tolerabilidad, y permitía mayor dosificación en estudios de toxicología con perros. Para estudios clínicos en humanos, se desarrollaron pellas con recubrimiento entérico que brindaban ventajas sobre las cápsulas con recubrimiento entérico para flexibilidad de la dosis y liberación más uniforme en el tracto intestinal.

De esta manera, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden derivados de [1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina, y en particular el agente antipsicótico y antiobesidad compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de preferencia el clorhidrato del compuesto A. En algunas modalidades preferidas, las composiciones de la invención son formulaciones de liberación retardada. En algunas de dichas modalidades, la liberación retardada se logra con un recubrimiento entérico. En algunas modalidades, la composición incluye pellas con recubrimiento entérico.

En una modalidad, la presente invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden:

a) una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente farmacológico activo que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso de la composición farmacéutica;

b) un componente llenador que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso de la composición farmacéutica;

c) un componente de recubrimiento de sellado opcional que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5% en peso de la composición farmacéutica;

d) un componente de recubrimiento entérico que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20% en peso de la composición farmacéutica;

e) un componente deslizante opcional que comprende de

aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20% en peso de la composición farmacéutica;

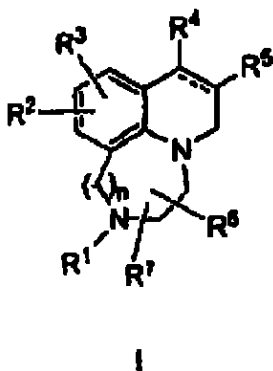
f) un componente plastificador opcional que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la composición farmacéutica;

g) un componente neutralizador opcional que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1.5% en peso de la composición farmacéutica;

h) un componente de agente tensioactivo opcional que comprende de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 1.0% en peso de la composición farmacéutica; y

i) un componente lubricante opcional que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5.0% en peso de la composición farmacéutica;

en donde el agente farmacológico activo tiene la fórmula I:



en donde:

R¹ es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanilo de 2 a 6 átomos de carbono o carboarilalcoxi de 7 a 11 átomos de carbono;

R² y R³ son cada uno, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno, carboxamido, carboalcoxi de 2 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a 6 átomos de carbono, ciano, alcansulfonamido de 1 a 6

átomos de carbono, alcansulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 1 a 6 átomos de carbono, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a 6 átomos de carbono por porción alquilo, perfluoroalcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoioli de 2 a 6 átomos de carbono, alcanoioli de 2 a 6 átomos de carbono, aroilo de 6 a 8 átomos de carbono, arilo de 5 a 7 átomos de carbono, un grupo alquilarilo de C_6 a C_{13} que tiene de 5 a 7 átomos de carbono en la porción arilo, un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros o un grupo alquilheteroarilo de 6 a 13 miembros que tiene de 5 a 7 miembros en la porción heteroarilo, en donde cualquier sustituyente R^2 o R^3 que tenga una porción arilo o heteroarilo, puede ser sustituido opcionalmente en la porción arilo o heteroarilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 o un grupo alcoxi de C_1 - C_6 ;

R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, o R^4 y R^5 , considerados en conjunto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman una porción cíclica seleccionada de un cicloalcano de 4 a 8 átomos de carbono, cicloalqueno de 4 a 8 átomos de carbono, alcano bicíclico unido por puentes de 5 a 10 átomos de carbono, alqueno bicíclico unido por puentes de 5 a 10 átomos de carbono, pirano o tiopirano en el cual el átomo de azufre es oxidado opcionalmente hasta el sulfóxido o sulfona, en donde la porción cíclica formada por R^4 y R^5 puede ser sustituida opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 o un grupo alcoxi de C_1 - C_6 ;

R^6 y R^7 son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono;

n es 1 ó 2; y

una línea de puntos representa un doble enlace opcional;

o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

En algunas modalidades, R^2 es hidrógeno, halógeno, ciano, perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcansulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilo de 5 a 7 átomos de carbono. En algunas otras modalidades, R^2 es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo o trifluorometilo. En otras modalidades, R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcansulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilo de 5 a 7 átomos de carbono.

En algunas otras modalidades, R^3 es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo o trifluorometilo. En otras modalidades, R^4 y R^5 se consideran de preferencia en conjunto, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar una porción cicloalcano o cicloalqueno de 5 a 8 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono son sustituidos opcionalmente por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono. En otras modalidades, R^4 y R^5 se consideran de preferencia en conjunto, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar una porción cicloalcano de 5 a 7 átomos de carbono. En algunas modalidades, R^6 y R^7 son cada uno hidrógeno. En otras modalidades, n es 1. En algunas otras modalidades, R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, trifluorometilo, fenilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, R^1 , R^6 y R^7 son cada uno hidrógeno, n es 1, y R^4 y R^5 , considerados en conjunto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano.

En algunas modalidades particularmente preferidas, el agente farmacológico activo es el compuesto A, o una sal farmacéuticamente

aceptable del mismo, de preferencia el clorhidrato del compuesto A.

En algunas modalidades:

el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso, o de aproximadamente 20% a aproximadamente 22% en peso, o de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% en peso, o de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso, de la composición farmacéutica;

el componente llenador comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% en peso, o de aproximadamente 60% a aproximadamente 66% en peso, o de aproximadamente 40% a aproximadamente 70% en peso, o de aproximadamente 40% a aproximadamente 50% en peso, de la composición farmacéutica;

el componente de recubrimiento de sellado opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% en peso, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% en peso, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% en peso, o de aproximadamente 2% a aproximadamente 3% en peso, de la composición farmacéutica;

el componente de recubrimiento entérico comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso, o de aproximadamente 8% a aproximadamente 12% en peso, o de aproximadamente 12% a aproximadamente 16% en peso, o de aproximadamente 8% a aproximadamente 16% en peso, o de aproximadamente 9% a aproximadamente 11% en peso, o de aproximadamente 9.6% a aproximadamente 10.6% en peso, o de aproximadamente 10.0% a aproximadamente 10.2% en peso, de la composición farmacéutica;

el componente deslizante opcional, cuando está presente,

comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1% en peso, o de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 0.3% en peso, o de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 3% en peso, de la composición farmacéutica;

5 el componente plastificador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1.5% en peso, o de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 1.0% en peso, o de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 2.0% en peso, de la composición farmacéutica;

10 el componente neutralizador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.8% en peso, o de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.3% en peso, o de aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.3% en peso, de la composición farmacéutica;

15 el componente de agente tensioactivo opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.05% en peso, o de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.025% en peso, o de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.3% en peso, de la composición farmacéutica; y

20 el componente lubricante opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% en peso, o de aproximadamente 2.5% a aproximadamente 3.5% en peso, o de aproximadamente 2% a aproximadamente 3.5% en peso, de la composición farmacéutica.

25 En algunas otras modalidades:

a) el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 80% en peso de la composición farmacéutica, o de aproximadamente 30% a aproximadamente 45% en peso

de la composición farmacéutica, o de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% en peso de la composición farmacéutica, o de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% en peso de la composición farmacéutica;

5 b) el componente llenador comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% en peso de la composición farmacéutica, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso de la composición farmacéutica;

 c) el componente de recubrimiento de sellado opcional, cuando
10 está presente, comprende de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% en peso de la composición farmacéutica;

 d) el componente de recubrimiento entérico comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la composición farmacéutica;

15 e) el componente deslizante opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la composición farmacéutica;

 f) el componente plastificador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1.5% en peso de
20 la composición farmacéutica;

 g) el componente neutralizador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.8% en peso de la composición farmacéutica;

 h) el componente de agente tensioactivo opcional, cuando está
25 presente, comprende de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.05% en peso de la composición farmacéutica; y

 i) el componente lubricante opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% en peso de la

nn105 112

composición farmacéutica.

En algunas modalidades, cada uno del componente deslizante, el componente plastificador, el componente neutralizador, el componente de agente tensioactivo y el componente lubricante está presente en la
5 formulación.

En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas y los procedimientos de la presente, la composición contiene de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 5.0 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 3.0
10 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 1.5 mg a aproximadamente 2.5 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 22.5 mg a aproximadamente 27.5 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 24.0 mg a
15 aproximadamente 26.0 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 65 mg a aproximadamente 85 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg de agente farmacológico activo, o de
20 aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 72 mg a aproximadamente 76 mg de agente farmacológico activo.

En algunas otras modalidades, la composición contiene de
25 aproximadamente 50.0 mg a aproximadamente 750.0 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 50.0 mg a aproximadamente 200.0 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 100.0 mg a aproximadamente 175.0 mg de agente farmacológico activo, o de

aproximadamente 125.0 mg a aproximadamente 175.0 mg de agente farmacológico activo.

En algunas otras modalidades, la composición contiene de aproximadamente 100.0 mg a aproximadamente 750.0 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 150.0 mg a aproximadamente 750.0 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 200.0 mg a aproximadamente 750.0 mg de agente farmacológico activo, o de aproximadamente 300.0 mg a aproximadamente 750.0 mg de agente farmacológico activo. En algunas modalidades, la composición contiene aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg o aproximadamente 750 mg de agente farmacológico activo.

En algunas modalidades de cada una de las composiciones anteriores, la composición comprende una pluralidad de pellas con recubrimiento entérico. En algunas de dichas modalidades, las pellas con recubrimiento entérico están presentes en una cápsula.

La presente invención provee además procedimientos para preparar las composiciones farmacéuticas descritas, que comprenden:

- a) preparar pellas no recubiertas que comprenden dicho llenador y dicho agente farmacológico activo;
- b) aplicar opcionalmente un sub-recubrimiento a las pellas no recubiertas; y
- c) aplicar un recubrimiento entérico a las pellas.

En algunas modalidades, los procedimientos comprenden

no 127 113

además el paso de:

d) llenar una cápsula con dichas pellas para lograr una dosis predeterminada del compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de preferencia clorhidrato del compuesto A.

5 En algunas modalidades, el paso (a) incluye:

i) mezclar el llenador y el agente farmacológico activo para formar una mezcla;

ii) granular en húmedo la mezcla para formar un granulado; y

iii) extruir y esferonizar el granulado.

10 En algunas modalidades, el paso (c) incluye:

i) preparar una suspensión que comprenda dicho recubrimiento entérico, dicho plastificador, dicho neutralizador y dicho agente tensioactivo; y

ii) pulverizar dicha suspensión sobre dichas pellas.

La invención provee también productos de los procedimientos descritos en la presente.

En algunas modalidades, la invención provee composiciones farmacéuticas que comprenden una pluralidad de pellas con recubrimiento entérico que contienen una composición como se describe en la presente. En algunas modalidades, las pellas comprenden:

20 a) un agente farmacológico activo que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 22% en peso de la composición farmacéutica;

b) un componente llenador que comprende de aproximadamente 60% a aproximadamente 66% en peso de la composición farmacéutica;

25 c) un componente de recubrimiento de sellado opcional que comprende, cuando está presente, de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% en peso de la composición farmacéutica;

d) un componente de recubrimiento entérico que comprende de

aproximadamente 8% a aproximadamente 12% en peso de la composición farmacéutica;

e) un componente deslizante opcional que comprende, cuando está presente, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 0.3% en peso de la composición farmacéutica;

f) un componente plastificador opcional que comprende, cuando está presente, de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 1.0% en peso de la composición farmacéutica;

g) un componente neutralizador opcional que comprende, cuando está presente, de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.3% en peso de la composición farmacéutica;

h) un componente de agente tensioactivo opcional que comprende, cuando está presente, de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.025% en peso de la composición farmacéutica; y

i) un componente lubricante opcional que comprende, cuando está presente, de aproximadamente 2.5% a aproximadamente 3.5% en peso de la composición farmacéutica;

en donde:

el agente farmacológico activo comprende el compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, de preferencia clorhidrato del compuesto A;

el componente llenador comprende celulosa microcristalina;

el componente de recubrimiento de sellado, cuando está presente, comprende Opadry® II Clear;

el componente de recubrimiento entérico comprende un copolímero metacrílico tal como Eudragit® L30D-55;

el componente deslizante, cuando está presente, comprende monoglicéridos y diglicéridos;

el componente plastificador, cuando está presente, comprende citrato de trietilo;

el componente neutralizador, cuando está presente, comprende NaOH;

5 el componente de agente tensioactivo, cuando está presente, comprende polisorbato 80; y

el componente lubricante, cuando está presente, comprende talco.

En algunas modalidades de las composiciones farmacéuticas

10 que comprenden una pluralidad de pellas con recubrimiento entérico descritas anteriormente, el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 80% en peso de la composición farmacéutica, o de aproximadamente 30% a aproximadamente 45% en peso de la composición farmacéutica, o de aproximadamente 50% a

15 aproximadamente 70% en peso de la composición farmacéutica, o de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% en peso de la composición farmacéutica; el componente llenador comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% en peso de la composición farmacéutica, o de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso de la composición

20 farmacéutica; el componente de recubrimiento de sellado opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% en peso de la composición farmacéutica; el componente de recubrimiento entérico comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la composición farmacéutica; el componente deslizante opcional,

25 cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la composición farmacéutica; el componente plastificador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1.5% en peso de la composición

farmacéutica; el componente neutralizador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.8% en peso de la composición farmacéutica; el componente de agente tensioactivo opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.05% en peso de la composición farmacéutica; y el componente lubricante opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% en peso de la composición farmacéutica.

En algunas modalidades, cada uno de dichos componentes (c), (e), (f), (g), (h) e (i) está presente.

En algunas modalidades, y en particular en algunas modalidades que tienen menos de aproximadamente 30%, o menos de aproximadamente 25% de llenador, puede ser ventajoso incluir además un aglutinante en la pella, para facilitar la cohesión de las pellas. Puede usarse cualquiera de los muchos aglutinantes conocidos para formulaciones farmacéuticas, por ejemplo, y sin limitación, HPMC y polivinilpirrolidona. Otros ejemplos de aglutinantes adecuados pueden encontrarse, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, citado más adelante. El aglutinante puede estar presente en cualquier cantidad efectiva, por ejemplo, hasta aproximadamente 5% en peso de la composición farmacéutica.

En algunas modalidades de cada una de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, las composiciones pueden incluir además un componente de liberación sostenida. En general, el componente de liberación sostenida es un recubrimiento que causa la liberación sostenida del agente farmacológico activo. En algunas modalidades, el recubrimiento de liberación sostenida está dispuesto entre el componente de recubrimiento de sellado opcional y el componente de recubrimiento entérico. En general, el recubrimiento de liberación sostenida incluye uno o más excipientes para el

control de la liberación. Cualquiera de la amplia variedad de dichos materiales conocidos en la técnica, es conveniente. Ejemplos de excipientes adecuados para el control de la liberación, incluyen uno o más de gelatina, laca, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC),
5 ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), ftalato de acetato de celulosa (CAP), copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), behenato de glicerilo, parafina o cera de carnauba. Otros ejemplos de excipientes adecuados para el control de la liberación pueden encontrarse en *Remington's Pharmaceutical Sciences*,
10 citado anteriormente.

Se entenderá que los porcentajes en peso expuestos para los componentes de las composiciones farmacéuticas descritas en la presente, son los porcentajes que cada componente comprenderá de una composición farmacéutica final, sin referencia a una cápsula. En algunas modalidades, las
15 composiciones de la invención incluyen o están compuestas de pellas con recubrimiento entérico. En algunas de dichas modalidades, una dosificación deseada para la composición puede lograrse llenando una cápsula o vehículo de suministro similar con una cantidad deseada de las pellas con recubrimiento entérico. En algunos casos, en donde se desean bajas
20 dosificaciones, puede añadirse un llenador adicional a las pellas activas con recubrimiento entérico para incrementar el peso de llenado de la cápsula. Puede usarse cualquier llenador conveniente útil en las técnicas farmacéuticas. Un ejemplo no limitativo de dicho llenador adicional, son esferas de azúcar inertes.

25 En general, los agentes farmacológicos activos pueden estar presentes en de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso de la composición farmacéutica. En algunas modalidades, el agente farmacológico activo está presente en de aproximadamente 15% a

aproximadamente 25% en peso de la composición farmacéutica, o de aproximadamente 20% a aproximadamente 22% en peso de la composición farmacéutica, o de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso de la composición farmacéutica. En algunas otras modalidades, el agente farmacológico activo está presente en de aproximadamente 30% a aproximadamente 80% en peso de la composición farmacéutica, o de aproximadamente 30% a aproximadamente 45% en peso de la composición farmacéutica, o de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% en peso de la composición farmacéutica, o de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% en peso de la composición farmacéutica. En algunas modalidades, el agente farmacológico activo comprende el compuesto A, o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

El componente llenador comprende en general de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso, de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% en peso, o de aproximadamente 60% a aproximadamente 66% en peso, o de aproximadamente 40% a aproximadamente 50% en peso, de la composición farmacéutica. En algunas otras modalidades, el componente llenador comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 30%, o de 10% a aproximadamente 20% de la composición farmacéutica. El componente llenador puede incluir cualquier compuesto llenador útil para obtener preparaciones farmacéuticas. Ejemplos de llenadores adecuados incluyen uno o más de celulosa microcristalina, lactosa, almidón, carboximetilcelulosa, goma de celulosa, polietilenglicol, otras celulosas sustituidas, por ejemplo, etilcelulosa, carboxietilcelulosa, hidroxietilcelulosas, fosfatos de calcio tales como fosfato dicálcico anhidro, aluminosilicatos de metal tales como aluminometasilicato de magnesio (por ejemplo, Neusilin®), compuestos que contienen azúcar o carbohidratos, tales como manitol, sacarosa,

maltodextrina, sorbitol, almidón y xilitol, así como fosfatos de metal y carbonatos de metal, por ejemplo, carbonato de magnesio. Otros materiales llenadores adecuados pueden encontrarse, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, decimoséptima edición, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 1985, cita que se incorpora en su totalidad en la presente como referencia. En algunas modalidades preferidas, el llenador es celulosa microcristalina.

En general, las composiciones farmacéuticas de la invención son formulaciones de liberación retardada. En algunas modalidades, la liberación retardada se logra por medio de un componente de recubrimiento entérico (un recubrimiento gastro-resistente), que previene la liberación del agente farmacológico activo hasta el intestino delgado. De esta manera, en algunas modalidades, el componente de recubrimiento entérico provee la liberación del agente farmacológico activo a un pH mayor que el presente en el estómago (es decir, un pH mayor de aproximadamente 1 a aproximadamente 2), y de preferencia a un pH adecuado para proveer la liberación del agente farmacológico activo en el intestino delgado (por ejemplo, un pH de por lo menos aproximadamente 5; por ejemplo, un pH de aproximadamente 5 a aproximadamente 7).

En algunas modalidades, un recubrimiento de sellado (es decir, un sub-recubrimiento) se aplica opcionalmente primero, el cual provee una superficie más uniforme antes del recubrimiento entérico. En algunas modalidades, el recubrimiento de sellado es esencialmente un recubrimiento de liberación instantánea, es decir, no retarda significativamente la liberación de los contenidos bajo el recubrimiento. Una variedad de recubrimientos de sellado adecuados se conocen en la técnica y pueden usarse. Ejemplos no limitativos de dichos recubrimientos de sellado incluyen uno o más de Opadry® II Clear, otros materiales de recubrimiento Opadry® (disponibles de

Colorcon), Kollicoat® (grados IR, IR White o Protect, disponibles de BASF), maltodextrina y Pure-Cote® (disponibles de Grain Processing Corp., Muscatine, Iowa), Pharmacoat® (un polímero tipo hidroxipropilmetilcelulosa disponible de Shin-Etsu Chemical Co., Ltd., New York, NY), y otros

5 recubrimientos basados en celulosa o almidón. Otros ejemplos pueden encontrarse en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, citado anteriormente. En algunas modalidades preferidas, el componente de recubrimiento de sellado incluye Opadry® II clear. En general, el componente de recubrimiento de sellado opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente

10 0.01% a aproximadamente 5%, de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3%, o de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% en peso, o de aproximadamente 2% a aproximadamente 3% en peso, de la composición farmacéutica.

En general, el componente de recubrimiento entérico comprende

15 de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20% en peso, o de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso, o de aproximadamente 8% a aproximadamente 12% en peso, o de aproximadamente 12% a aproximadamente 16% en peso, o de aproximadamente 9% a aproximadamente 11% en peso, o de

20 aproximadamente 9.6% a aproximadamente 10.6% en peso, o de aproximadamente 10.0% a aproximadamente 10.2% en peso, de la composición farmacéutica. El componente de recubrimiento entérico puede incluir cualquier recubrimiento entérico útil en las técnicas farmacéuticas.

Típicamente, el recubrimiento entérico contiene uno o más

25 polímeros que sirven para impartir las características de liberación entérica del recubrimiento. Ejemplos de componentes de recubrimiento entérico adecuados (recubrimientos gastro-resistentes), incluyen ftalato de acetato de celulosa (CAP) (por ejemplo, Aquacoat® CPD), ftalato de acetato de polivinilo

co-procesado (PVAP) (por ejemplo, Suretetic), trimelitato de acetato de celulosa (CAT), copolímeros metacrílicos (tales como los polímeros tipo Eudragit® de Röhm America, LLC, Piscataway, NJ, un subsidiario de Röhm GmbH & Co. KG, Alemania, una división de Degussa AG), tales como

5 polímero seco Eudragit® L30D-55, que es una dispersión de copolímeros metacrílicos con un grupo funcional aniónico a un pH que es ácido carboxílico (30% de sólidos), Acryl-EZE® (Colorcon, West Point, PA), que es un copolímero tipo C de ácido metacrílico, Eastacryl® (Eastman Chemical Company, Kingsport, TN), que es una dispersión acuosa de polímero acrílico,

10 ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), succinato de acetato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCAS), y otros recubrimientos entéricos que contienen HPMC, tales como Spectrablend™ (Sensient Pharmaceutical Technologies, South Plainfield, NJ). Otros ejemplos pueden encontrarse en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, citado anteriormente. En algunas

15 modalidades más preferidas, el componente de recubrimiento entérico incluye polímero seco Eudragit® L30D-55. En algunas modalidades el recubrimiento se aplica, de modo que se logra un aumento de peso del polímero entérico (por ejemplo, polímero seco Eudragit® L30D-55) de aproximadamente 12% a aproximadamente 22%, respecto al peso de la pella no recubierta.

20 En general, el componente deslizante opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 2% en peso, de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1% en peso, o de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 0.3% en peso, o de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 3% en peso, de la composición

25 farmacéutica. El deslizante puede ser cualquiera de los conocidos en la técnica. Ejemplos no limitativos incluyen uno o más de monoglicéridos y diglicéridos, talco, dióxido de silicio, ácido esteárico, almidón, celulosa pulverizada, lactosa, estearatos, fosfatos de calcio, carbonato de magnesio,

óxido de magnesio, silicatos y aerogeles de dióxido de silicio. Otros ejemplos pueden encontrarse en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, citado anteriormente. En algunas modalidades preferidas, el deslizante incluye monoglicéridos y diglicéridos, por ejemplo, Imwitor® 900K.

5 En general, el componente plastificador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1.5% en peso, o de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 1.0% en peso, o de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 2.0% en peso, de la composición
10 farmacéutica. Una variedad de plastificadores son útiles en las composiciones descritas en la presente. Ejemplos no limitativos incluyen uno o más de citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, sorbitol, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, ftalato de dibutilo, citrato de trietilo y trietanolamina. Otros ejemplos de
15 plastificadores adecuados pueden encontrarse en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, citado anteriormente. En algunas modalidades preferidas, el componente plastificador incluye citrato de trietilo.

 En general, el componente neutralizador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1.5%,
20 de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.8%, o de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.3% en peso, o de aproximadamente 0.003% a aproximadamente 0.3% en peso, de la composición farmacéutica. Puede usarse cualquier compuesto neutralizador adecuado para las técnicas farmacéuticas. Ejemplos no limitativos incluyen
25 uno o más de NaOH, KOH y NH₄OH. Otros ejemplos de agentes tensioactivos adecuados pueden encontrarse en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, citado anteriormente. En algunas modalidades preferidas, el componente neutralizador incluye NaOH.

En general, el componente de agente tensioactivo opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 1.0%, de 0.005% a aproximadamente 0.5% en peso, o de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.025% en peso, o de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.3% en peso, de la composición farmacéutica. Puede usarse una variedad de agentes tensioactivos como se conocen en la técnica. Ejemplos no limitativos incluyen uno o más de polisorbato 80, lauril sulfato de sodio, palmitato de sacarosa, poloxámero, docusato sódico y ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán, estearatos de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sacarosa y ésteres de ácido graso de sorbitán. Otros ejemplos de agentes tensioactivos adecuados pueden encontrarse en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, citado anteriormente. En algunas modalidades preferidas, el componente de agente tensioactivo incluye polisorbato 80.

En general, el componente lubricante opcional comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5.0% en peso, de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% en peso, o de aproximadamente 2.5% a aproximadamente 3.5% en peso, o de aproximadamente 2.0% a aproximadamente 3.5% en peso, de la composición farmacéutica. Una variedad de lubricantes se conocen en la técnica, y pueden usarse en las presentes composiciones. Ejemplos no limitativos de lubricantes adecuados incluyen uno o más de talco, estearatos metálicos, dióxido de silicio, estearil fumarato de sodio, ésteres de ácido graso, ácidos grasos, alcoholes grasos, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafinas, aceites vegetales hidrogenados, leucina, polietilenglicoles, lauril sulfatos metálicos, sílice tal como Aerosil® 200, y cloruro de sodio. Otros ejemplos de lubricantes adecuados pueden encontrarse en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, citado anteriormente. En algunas modalidades preferidas, el componente

lubricante incluye talco.

Las formulaciones descritas en la presente pueden incluir cualquier forma oral usada convencionalmente, incluyendo tabletas, pellas, cápsulas, formas bucales, trociscos, pastillas y líquidos orales, suspensiones, y similares. Se prefieren las cápsulas. Cápsulas o tabletas que contengan la presente formulación, pueden combinarse también con mezclas de otros compuestos activos o llenadores inertes y/o diluyentes, tales como los almidones (por ejemplo, almidón de maíz, papa o tapioca), azúcares, agentes edulcorantes artificiales, celulosas pulverizadas tales como celulosas cristalina y microcristalina, harinas, gelatinas, gomas, etc., farmacéuticamente aceptables. En algunas modalidades preferidas, las formulaciones están contenidas en cápsulas.

Pueden prepararse formulaciones de tableta por medio de métodos de compresión convencionales, y pueden usarse diluyentes o llenadores, agentes aglutinantes, lubricantes, desintegrantes o agentes de suspensión o estabilización farmacéuticamente aceptables incluyendo, pero no limitados a, estearato de magnesio, ácido esteárico, talco, lauril sulfato de sodio, celulosa microcristalina, carboximetilcelulosa de calcio, polivinilpirrolidona, gelatina, ácido algínico, goma de acacia, goma de xantano, citrato de sodio, silicatos complejos, carbonato de calcio, glicina, dextrina, sacarosa, sorbitol, fosfato dicálcico, sulfato de calcio, lactosa, caolín, manitol, cloruro de sodio, talco, almidones secos y azúcar pulverizada.

Recubrimientos de película adicionales útiles con las presentes formulaciones se conocen en la técnica, y consisten en general de un polímero (usualmente un tipo de polímero celulósico), un colorante y un plastificador. Ingredientes adicionales tales como agentes mojantes, azúcares, sabores, aceites y lubricantes pueden incluirse en las formulaciones de recubrimiento de película para impartir ciertas características al recubrimiento

de película. Las composiciones y formulaciones de la presente pueden también combinarse y procesarse como un sólido, y pueden ponerse entonces en una forma de cápsula, tal como una cápsula de gelatina.

Como se apreciará, algunos componentes de las formulaciones de la invención pueden poseer funciones múltiples. En algunos de dichos casos, la función de un componente determinado puede considerarse como singular, aún cuando sus propiedades puedan permitir funcionalidad múltiple.

Las composiciones farmacéuticas y sistemas de excipiente de la presente pueden contener también un antioxidante o una mezcla de antioxidantes, tal como ácido ascórbico. Otros antioxidantes que pueden usarse incluyen ascorbato de sodio y palmitato de ascorbilo, opcionalmente en conjunto con una cantidad de ácido ascórbico. Un ejemplo de escala para los antioxidantes es de hasta aproximadamente 15% en peso, por ejemplo, de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 15% en peso, de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 15% en peso, o de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% en peso. En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas sustancialmente no contienen antioxidante.

Numerosos varios excipientes, formas de dosificación, agentes de dispersión, y similares, que son adecuados para su uso con relación a las dispersiones sólidas de la invención se conocen en la técnica, y se describen, por ejemplo, en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, citado anteriormente.

En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas que contienen clorhidrato del compuesto A, y formas de dosificación que incluyen las mismas, descritas en la presente, proveen cantidades terapéuticamente eficaces de clorhidrato del compuesto A a pacientes que necesitan de las mismas. Los expertos en la técnica reconocerán que dichas dosificaciones pueden ser provistas por una forma de dosificación individual o unitaria de la

invención, o por la administración de dichas formas de dosificación múltiples.

Por ejemplo, en algunas modalidades, se trata a los pacientes con una dosificación total en 24 horas, de aproximadamente 350 mg a aproximadamente 400 mg de clorhidrato del compuesto A, administrado de

5 preferencia en dos dosificaciones de aproximadamente 175 mg a aproximadamente 200 mg, dos veces al día. Dichas dosificaciones pueden

lograrse administrando una forma de dosificación individual de la invención, es decir, una forma de dosificación que contenga o que consista de una composición de la invención, que contenga la dosis deseada de clorhidrato del

10 compuesto A. En forma alternativa, puede usarse una pluralidad de dichas formas de dosificación que en conjunto contengan la dosificación deseada.

Por ejemplo, pueden usarse dos formas de dosificación de la invención que contengan 100 mg cada una, para lograr una dosis de 200 mg de clorhidrato del compuesto A.

15 En algunas modalidades, las formulaciones de la invención proveen la liberación entérica del agente farmacológico activo, de preferencia clorhidrato del compuesto A. En algunas modalidades, la liberación de clorhidrato del compuesto A es efectiva para proveer:

un perfil de concentración media en plasma para el clorhidrato
20 del compuesto A en pacientes humanos con esquizofrenia, que tenga un AUC_{ss} medio de aproximadamente $33.23 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL} \pm 20\%$ para una dosificación de 100 mg de clorhidrato del compuesto A, o un valor medio de AUC respectivo casi proporcional al mismo para una dosis total diferente de 100 mg; o

25 un perfil de concentración media en plasma para el clorhidrato del compuesto A en pacientes humanos con esquizofrenia, que tenga un AUC_{ss} medio de aproximadamente $54.88 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL} \pm 20\%$ para una dosificación de 150 mg de clorhidrato del compuesto A, o un valor medio de

AUC respectivo casi proporcional al mismo para una dosis total diferente de 150 mg; o

un perfil de concentración media en plasma para el clorhidrato del compuesto A en pacientes humanos con esquizofrenia, que tenga un

5 AUCss medio de aproximadamente $173.49 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL} \pm 20\%$ para una dosificación de 250 mg de clorhidrato del compuesto A, o un valor medio de AUC respectivo casi proporcional al mismo para una dosis total diferente de 250 mg; o

un perfil de concentración media en plasma para el clorhidrato

10 del compuesto A en humanos sanos, que tenga un AUCss medio de aproximadamente $8.73 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL} \pm 20\%$ para una dosificación de 25 mg de clorhidrato del compuesto A, o un valor medio de AUC respectivo casi proporcional al mismo para una dosis total diferente de 25 mg; o

un perfil de concentración media en plasma para el clorhidrato

15 del compuesto A en humanos sanos, que tenga un AUCss medio de aproximadamente $26.49 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL} \pm 20\%$ para una dosificación de 50 mg de clorhidrato del compuesto A, o un valor medio de AUC respectivo casi proporcional al mismo para una dosis total diferente de 50 mg; o

un perfil de concentración media en plasma para el clorhidrato

20 del compuesto A en humanos sanos, que tenga un AUCss medio de aproximadamente $24.95 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL} \pm 20\%$ para una dosificación de 75 mg de clorhidrato del compuesto A, o un valor medio de AUC respectivo casi proporcional al mismo para una dosis total diferente de 75 mg; o

un perfil de concentración media en plasma para el clorhidrato

25 del compuesto A en humanos sanos, que tenga un AUCss medio de aproximadamente $62.76 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL} \pm 20\%$ para una dosificación de 100 mg de clorhidrato del compuesto A, o un valor medio de AUC respectivo casi proporcional al mismo para una dosis total diferente de 100 mg; o

un perfil de concentración media en plasma para el clorhidrato del compuesto A en humanos sanos, que tenga un AUC_{ss} medio de aproximadamente 109.50 hr*ng/mL $\pm$ 20% para una dosificación de 150 mg de clorhidrato del compuesto A, o un valor medio de AUC respectivo casi
5 proporcional al mismo para una dosis total diferente de 150 mg; o

un perfil de concentración media en plasma para el clorhidrato del compuesto A en humanos sanos, que tenga un AUC_{ss} medio de aproximadamente 234.75 hr*ng/mL $\pm$ 20% para una dosificación de 250 mg de clorhidrato del compuesto A, o un valor medio de AUC respectivo casi
10 proporcional al mismo para una dosis total diferente de 250 mg; o

un T_{máx} de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6.5 horas en un humano sano o en un paciente con esquizofrenia.

En algunas otras modalidades, la invención provee formas de dosificación unitaria que comprenden de aproximadamente 2 a
15 aproximadamente 150 mg de clorhidrato del compuesto A, la forma de dosificación proveyendo una C_{máx} de compuesto A entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 horas después de la administración a un sujeto.

En algunas otras modalidades, la invención provee formas de dosificación unitaria de un medicamento, que comprenden clorhidrato del
20 compuesto A, y un recubrimiento degradable caracterizado porque el recubrimiento se degrada de modo que menos de 30% del compuesto A es liberado después de 2 horas.

En algunas otras modalidades, la invención provee formas de dosificación unitaria de un medicamento que tiene una dosificación uniforme
25 de clorhidrato del compuesto A, la forma de dosificación estando caracterizada por un perfil de disolución tras la administración oral en el cual el clorhidrato del compuesto A es liberado de modo que una C_{máx} de compuesto A ocurre entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 horas

después de la administración a un sujeto. En algunas de dichas modalidades, la forma de dosificación comprende una pluralidad de pellas con recubrimiento entérico.

En algunas otras modalidades, la invención provee un producto
5 extruido recubierto que comprende clorhidrato del compuesto A y un
aglutinante o llenador, caracterizado porque cuando se formula en una forma
de dosificación unitaria logra la liberación de clorhidrato del compuesto A, de
modo que una $C_{máx}$ de compuesto A ocurre entre aproximadamente 4 y
aproximadamente 8 horas después de la administración a un sujeto. En
10 algunas de dichas modalidades, el llenador o aglutinante se selecciona del
grupo que consiste o que comprende uno o más de celulosa microcristalina,
lactosa, almidón, carboximetilcelulosa, goma de celulosa, polietilenglicol,
celulosas sustituidas, etilcelulosa, carboxietilcelulosa, hidroxietilcelulosas,
fosfatos de calcio, fosfato dicálcico anhidro, aluminosilicatos de metal,
15 aluminometasilicato de magnesio (Neusilin®), compuestos que contienen
azúcar o carbohidratos, manitol, sacarosa, maltodextrina, sorbitol, almidón,
xilitol, fosfatos de metal, carbonato de metal y carbonato de magnesio, de
preferencia celulosa microcristalina.

En algunas otras modalidades, la invención provee métodos para
20 preparar una formulación que comprende clorhidrato del compuesto A, el
método comprendiendo los pasos de:

proveer pellas que comprendan clorhidrato del compuesto A; y
aplicar a las pellas un recubrimiento entérico que comprenda un
polímero de recubrimiento entérico, en una cantidad que provea un aumento
25 de peso del polímero de recubrimiento entérico de aproximadamente 12% a
aproximadamente 22% respecto al peso de la pella no recubierta.

En algunas otras modalidades, la invención provee métodos para
preparar una formulación que comprende clorhidrato del compuesto A, el

método comprendiendo los pasos de:

proveer pellas que comprendan clorhidrato del compuesto A; y

5 aplicar a las pellas un recubrimiento entérico, en donde el recubrimiento se degrada después de la administración de la formulación, de modo que el clorhidrato del compuesto A es liberado de modo que una $C_{\text{máx}}$ de compuesto A ocurre entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 horas después de la administración a un sujeto. En algunas de dichas modalidades, el recubrimiento logra un perfil de disolución caracterizado por menos de 30% de liberación de clorhidrato del compuesto A después de 2 horas.

10 Como se discute más adelante, tras la administración de las formulaciones de la invención, un valor máximo secundario menor se observó a aproximadamente 24 a 28 horas después de la administración en estado estable. Por consiguiente, en algunas modalidades, las formulaciones de la invención proveen niveles de clorhidrato del compuesto A en suero y sangre
15 que se caracterizan por un valor máximo, seguido de un valor máximo secundario de menor valor.

Los valores de " $C_{\text{máx}}$ ", " $T_{\text{máx}}$ " y "AUC" reportados en la presente, a menos que se indique que son valores "medios", se refieren a los valores observados en un paciente individual. Además, los valores de $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$ y
20 AUC, a menos que se indique de otra manera, pueden ser valores observados en estado estable cuando se dosifica a intervalos regulares (por ejemplo, cada 12 horas) por días múltiples (por ejemplo, administración de dosis múltiples), o valores para una administración de dosis individual. En algunas modalidades, las formulaciones de la invención proveen características de liberación para
25 agentes farmacológicos activos, por ejemplo, clorhidrato del compuesto A, que concuerdan con uno o más de los parámetros de cinética descritos más adelante, por ejemplo, $C_{\text{máx}}$, $T_{\text{máx}}$ y AUC. Se pretende que dichas modalidades de la invención incluyan valores para estos parámetros que sean $\pm 20\%$ de los

valores descritos en los cuadros y figuras de la presente.

Alquilo, como se usa en la presente, se refiere a una cadena de hidrocarburo alifática e incluye, pero no está limitada a, cadenas rectas y ramificadas tales como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo, t-butilo, n-pentilo, isopentilo, neopentilo, n-hexilo e isohexilo. Alquilo inferior se refiere a alquilo que tiene de 1 a 3 átomos de carbono.

Alcanamido, como se usa en la presente, se refiere al grupo $R-C(=O)-NH-$, en donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

Alcanol, como se usa en la presente, se refiere al grupo $R-C(=O)-$, en donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

Alcanoiloxi, como se usa en la presente, se refiere al grupo $R-C(=O)-O-$, en donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

Alcansulfonamido, como se usa en la presente, se refiere al grupo $R-S(O)_2-NH-$, en donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Alcansulfonilo, como se usa en la presente, se refiere al grupo $R-S(O)_2-$, en donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Alcoxi, como se usa en la presente, se refiere al grupo $R-O-$, en donde R es un grupo alquilo de 1 a 6 átomos de carbono.

Arilo, como se usa en la presente, se refiere a un anillo monocarbocíclico aromático de 5 a 7 miembros, tal como fenilo. Heteroarilo significa un anillo monocíclico aromático que contiene carbono de 5 a 7 miembros que tiene de uno a dos heteroátomos que pueden ser independientemente nitrógeno, oxígeno o azufre.

Aroilo, como se usa en la presente, se refiere al grupo $Ar-C(=O)-$, en donde Ar es arilo como se definió anteriormente. Por ejemplo, una porción aroilo de C_6 a C_8 se refiere al grupo $Ar-C(=O)-$, en donde Ar es un anillo carbocíclico aromático de 5 a 7 miembros.

Alquilarilo, como se usa en la presente, se refiere al grupo -R-Ar, en donde Ar es arilo como se definió anteriormente, y R es una porción alquilo que tiene de a 1 a 6, de preferencia de 1 a 4, y más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono. Ejemplos de grupos alquilarilo incluyen bencilo, fenetilo, 3-fenilpropilo y 4-fenilbutilo. Alquilheteroarilo, como se usa en la presente, se refiere al grupo -R-hetAr, en donde hetAr es heteroarilo como se definió anteriormente, y R es una porción alquilo que tiene de 1 a 6, de preferencia de 1 a 4, y más preferiblemente de 1 a 3 átomos de carbono.

Carboxamido, como se usa en la presente, se refiere al grupo $\text{NH}_2\text{-C(=O)-}$.

Carboalcoxi, como se usa en la presente, se refiere al grupo R-O-C(=O)- , en donde R es un grupo alquilo de 1 a 5 átomos de carbono.

Carboarilalcoxi, como se usa en la presente, se refiere al grupo Ar-Ra-O-C(=O)- , en donde Ar es arilo como se definió anteriormente, y Ra es un grupo alquilo inferior de 1 a 3 átomos de carbono.

Las composiciones farmacéuticas de esta invención pueden usarse para el tratamiento de trastornos mentales, que incluyen trastornos psicóticos tales como esquizofrenia que incluye de tipo paranoide, tipo desorganizado, tipo catatónico y tipo indiferenciado, trastorno esquizofreniforme, trastorno esquizoafectivo, trastorno alucinatorio, trastorno psicótico inducido por sustancias y trastorno psicótico de otra manera no especificado; psicosis inducida por L-DOPA; psicosis asociada con demencia de Alzheimer; psicosis asociada con enfermedad de Parkinson; psicosis asociada con enfermedad del cuerpo de Lewy; trastornos bipolares tales como trastorno bipolar I, trastorno bipolar II y trastorno ciclotímico; trastornos depresivos tales como trastorno depresivo mayor, trastorno distímico, trastorno del humor inducido por sustancias y trastorno depresivo de otra manera no especificado; episodios del humor tales como episodio depresivo

mayor, episodio maníaco, episodio mixto y episodio hipomaniaco; trastornos de ansiedad tales como ataque de pánico, agorafobia, trastorno de pánico, fobia específica, fobia social, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de estrés post-traumático, trastorno de estrés agudo, trastorno de ansiedad

5 generalizado, trastorno de ansiedad por separación, trastorno de ansiedad inducido por sustancias y trastorno de ansiedad otra manera no especificado; trastornos de ajuste tales como trastornos de ajuste con ansiedad y/o humor deprimido; trastornos de déficit intelectual, tales como demencia, enfermedad de Alzheimer y déficit de memoria; trastornos de la alimentación (por ejemplo,

10 hiperfagia, bulimia o anorexia nerviosa), y combinaciones de estos trastornos mentales que pueden estar presentes en un mamífero. Por ejemplo, trastornos del humor tales como trastornos depresivos o trastornos bipolares acompañan con frecuencia a trastornos psicóticos tales como la esquizofrenia. Una descripción más completa de los trastornos mentales mencionados

15 anteriormente, pueden encontrarse en el Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4a. edición, Washington, DC, American Psychiatric Association (1994).

Las composiciones farmacéuticas de la presente invención son también de interés para el tratamiento de epilepsia; migrañas; disfunción

20 sexual; trastornos del sueño; trastornos gastrointestinales tales como mal funcionamiento de la motilidad gastrointestinal; y obesidad, con sus comorbilidades consecuentes consecuentes que incluyen diabetes tipo II, enfermedad cardiovascular, hipertensión, hiperlipidemia, apoplejía, osteoartritis, apnea del sueño, enfermedad de la vesícula biliar, gota, algunos

25 cánceres, algunos tipos de infertilidad y mortalidad temprana. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse también para tratar deficiencias del sistema nervioso central asociadas, por ejemplo, con trauma, apoplejía y lesiones de la médula espinal. Las

composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden usarse por lo tanto para mejorar o inhibir más degradación de la actividad del sistema nervioso central durante o después de la enfermedad o trauma en cuestión. Incluidos en estas mejoras, son el mantenimiento o mejora en las aptitudes motoras y de movilidad, control, coordinación y fuerza.

De esta manera, la presente invención provee métodos para tratar cada una de las enfermedades enlistadas anteriormente en un mamífero, de preferencia en un humano, los métodos comprendiendo proveer una cantidad terapéuticamente efectiva de una composición farmacéutica de esta invención al mamífero que necesita de la misma. Por "tratamiento", como se usa en la presente, se entiende aliviar, inhibir, prevenir, mejorar y/o relevar parcialmente o completamente el trastorno. Por ejemplo, el término "tratamiento", como se usa en la presente, incluye aliviar, inhibir o relevar parcialmente o completamente la condición en cuestión.

Se pretende que los materiales, métodos y ejemplos presentados en la presente sean ilustrativos, y no se pretende que limiten el alcance de la invención. Todas las publicaciones, solicitudes de patente, patentes y otras referencias mencionadas en la presente, se incorporan en su totalidad en la presente como referencia.

20

EJEMPLOS

Como se apreciará, las cantidades óptimas de los varios constituyentes de las composiciones descritas en la presente pueden variar con los parámetros de procesamiento elegidos para la preparación de las composiciones. No se pretende que los ejemplos provistos en la presente limiten la invención en respecto alguno.

124
nº 129**EJEMPLO 1****5 Preparación de cápsulas con recubrimiento entérico que contienen**
clorhidrato del compuesto A

Se prepararon cápsulas de alta dosis obteniendo una granulación de 97.75% de clorhidrato del compuesto A que contenía

10 crospovidona a 2% y estearato de magnesio a 0.25%. Se prepararon cápsulas de baja concentración añadiendo lactosa como un diluyente. Las granulaciones se obtuvieron por medio del procedimiento de granulación en húmedo. Se recubrieron cápsulas en un recipiente de recubrimiento usando un sub-recubrimiento Clear Opadry® seguido de una dispersión acuosa de

15 Eudragit®. El recubrimiento se aplicó a una temperatura del lecho de aproximadamente 30 a 35°C, hasta que el % de aumento de peso del polímero Eudragit® fuese suficiente para prevenir la liberación de la sustancia de fármaco en ácido, y de liberación completa en aproximadamente 60 minutos en regulador de pH de pH 6.8. Se prepararon manualmente pequeños

20 lotes usando un solvente.

EJEMPLO 2**Preparación de cápsulas que contienen pellas con recubrimiento**
entérico de clorhidrato del compuesto A

25

Estas formulaciones consistían de esferas (pellas) que contenían clorhidrato del compuesto A que contenía un sub-recubrimiento, y un recubrimiento entérico. Las tres concentraciones de las cápsulas se

prepararon a partir de una existencia común de las pellas con recubrimiento entérico (aproximadamente 20% en p/p de clorhidrato del compuesto A), ajustando los pesos de llenado. Se añadieron esferas de azúcar inertes a las pellas activas con recubrimiento entérico para las cápsulas de 2 mg para
5 llevar el peso de llenado total en la escala del peso de llenado de cápsulas de 25 y 75 mg.

Preparación de pellas con recubrimiento entérico de clorhidrato del compuesto A

10 Se prepararon pellas no recubiertas de clorhidrato del compuesto A a 25%, usando el procedimiento de extrusión/esferonización. Las pellas no recubiertas de clorhidrato del compuesto A a 25% consistían de la sustancia de fármaco clorhidrato del compuesto A a 25% y celulosa microcristalina (MCC) a 75%. Se usó agua USP (Farmacopea de los Estados Unidos) para
15 obtener la granulación húmeda de clorhidrato del compuesto A a 25% con MCC. Se usaron los procedimientos de extrusión y esferonización siguientes para preparar los núcleos.

Las pellas no recubiertas de clorhidrato del compuesto A a 25%, se prepararon de acuerdo al siguiente procedimiento:

20 1. Se mezclaron celulosa microcristalina (75%) y clorhidrato del compuesto A (25%), por 5 minutos.

2. La mezcla se granulo con agua purificada USP para formar una masa húmeda adecuada para extrusión.

25 3. La granulación se extruyó usando un esferonizador/extrusor Nica™ con un tamiz de 1.0 mm.

4. El producto extruido se esferonizó usando el esferonizador/extrusor Nica™. El tiempo de esferonización aproximado fue de 5 minutos.

no 51 123

5. Las pellas se secaron en un desecador de lecho fluido con una temperatura de entrada de 50°C ± 5°C, hasta un contenido de humedad de 3 a 4% puesto a prueba en un Computrac a 100°C.

Una granulometría representativa de pellas no recubiertas de clorhidrato del compuesto A a 25% preparadas por medio del procedimiento anterior, se muestra en el cuadro 1 siguiente:

CUADRO 1

10		% en p/p
	Pellas > 1000 µ	3.3
	Pellas < 600 µ	7.5
	Pellas dentro de la fracción de tamaño de 600-1000 µ	85.0
	Pérdidas durante el procesamiento	4.2

15 Preparación de pellas con recubrimiento entérico de clorhidrato del compuesto A a 20%

El nivel de recubrimiento entérico de pellas de clorhidrato del compuesto A a 25%, se eligió de diferentes niveles de recubrimiento que dan protección completa ante el ácido, y tienen el menor nivel de recubrimiento. Se determinó que en la capa de recubrimiento entérico, 14% del aumento de peso del polímero seco Eudragit® podría brindar protección completa del fármaco ante el ácido, y liberar entonces el fármaco en la fase de regulador de pH, siendo liberado casi 100% del fármaco después de 2 horas en regulador de pH de pH 6.8.

25 Se usó prueba de disolución en el procedimiento para asegurar que se aplicara recubrimiento suficiente a las pellas para brindar protección ante la disolución por el ácido, y concluir la liberación en regulador de pH de pH 6.8.

1) Sub-recubrimiento de pellas no recubiertas

Se aplicó un sub-recubrimiento sobre pellas activas usando Opadry II Clear antes de que se aplicara la capa de recubrimiento entérica. Se usó un sub-recubrimiento para dar una superficie uniforme a las pellas antes del recubrimiento entérico. La dispersión de Eudragit® se formuló con monoestearato de glicerilo (Imwitor®) para proveer buena lubricación a la dispersión sin el uso de talco, el cual tiende a obstruir las toberas de pulverización y es no uniforme en la dispersión. Se preparó la siguiente formulación:

10 Solución de recubrimiento de sellado (5.0% en p/p de sólido):

Se usó la solución de 5.0% en p/p de Opadry II Clear Y-19-7483 en el recubrimiento de sellado inicial. La preparación de 1 kg de la solución de recubrimiento de sellado, se muestra a continuación:

	Ingrediente	Cantidad
15	Opadry® II Clear Y-19-7483	50.00 g
	Agua purificada, USP/BP/EP	950.00 g

Procedimiento:

1. Se puso agua purificada, USP/BP/EP, en un recipiente adecuado equipado con un mezclador de bajo esfuerzo cortante (tipo Lightnin) o un mezclador adecuado.

2. Se añadió Opadry II Clear Y-19-7483 en pequeños incrementos al remolino creado en el agua purificada, USP/BP/EP, por la agitación moderada en el paso 1.

3. La agitación de la mezcla del paso 2 se continuó por un mínimo de 1 hora, o hasta que todo el Opadry® II Clear quedara disuelto.

4. La solución del paso 3 se llevó al peso teórico total con agua purificada, USP/BP/EP, de ser necesario.

5. La solución se almacenó en un contenedor bien encerrado a

temperatura ambiente, esperando su uso. La solución se usó dentro de 24 horas cuando se almacenó a temperatura ambiente. La solución puede almacenarse a 2°C – 10°C por 84 horas.

Se usaron los siguientes parámetros de recubrimiento para el
5 recubrimiento de sellado inicial:

	Objetivo
Temperatura del aire de entrada (°C)	42
Temperatura del aire de descarga (°C)	32
Volumen de aire (M ³ /H)	70
Aire de atomización (bars)	1-1.5
10 Proporción de pulverización (mL/min)	8-10
Temperatura del aire de secado de la descarga final (°C)	42

2) Aplicación del recubrimiento entérico a las pellas

Después del sub-recubrimiento, una capa de aproximadamente
15 14% de recubrimiento entérico (14.81% en p/p de sólido basado en el peso del polímero seco) se aplicó sobre las pellas. La formulación de la solución de recubrimiento y los parámetros de recubrimiento se enlistan a continuación:

Preparación de la dispersión de recubrimiento entérico (14.81% en p/p de sólido)
20

A. Preparación de la dispersión de Imwitor® 900K

La fórmula para 200 g de la dispersión de Imwitor® 900K, es la siguiente:

Ingrediente	Cantidad
Imwitor® 900K	20.00 g
Citrato de trietilo	20.00 g
Tween 80, grado vegetal	0.80 g
25 Agua purificada, USP/BP/EP c.s. a	200.00 g

Procedimiento:

- 5
- 10
- 15
- 20
- 25
- 30
- 35
- 40
- 45
- 50
- 55
- 60
- 65
- 70
- 75
- 80
- 85
- 90
- 95
- 100
- 105
- 110
- 115
- 120
- 125
- 130
- 135
- 140
- 145
- 150
- 155
- 160
- 165
- 170
- 175
- 180
- 185
- 190
- 195
- 200
- 205
- 210
- 215
- 220
- 225
- 230
- 235
- 240
- 245
- 250
- 255
- 260
- 265
- 270
- 275
- 280
- 285
- 290
- 295
- 300
- 305
- 310
- 315
- 320
- 325
- 330
- 335
- 340
- 345
- 350
- 355
- 360
- 365
- 370
- 375
- 380
- 385
- 390
- 395
- 400
- 405
- 410
- 415
- 420
- 425
- 430
- 435
- 440
- 445
- 450
- 455
- 460
- 465
- 470
- 475
- 480
- 485
- 490
- 495
- 500
- 505
- 510
- 515
- 520
- 525
- 530
- 535
- 540
- 545
- 550
- 555
- 560
- 565
- 570
- 575
- 580
- 585
- 590
- 595
- 600
- 605
- 610
- 615
- 620
- 625
- 630
- 635
- 640
- 645
- 650
- 655
- 660
- 665
- 670
- 675
- 680
- 685
- 690
- 695
- 700
- 705
- 710
- 715
- 720
- 725
- 730
- 735
- 740
- 745
- 750
- 755
- 760
- 765
- 770
- 775
- 780
- 785
- 790
- 795
- 800
- 805
- 810
- 815
- 820
- 825
- 830
- 835
- 840
- 845
- 850
- 855
- 860
- 865
- 870
- 875
- 880
- 885
- 890
- 895
- 900
- 905
- 910
- 915
- 920
- 925
- 930
- 935
- 940
- 945
- 950
- 955
- 960
- 965
- 970
- 975
- 980
- 985
- 990
- 995
- 1000
- 1005
- 1010
- 1015
- 1020
- 1025
- 1030
- 1035
- 1040
- 1045
- 1050
- 1055
- 1060
- 1065
- 1070
- 1075
- 1080
- 1085
- 1090
- 1095
- 1100
- 1105
- 1110
- 1115
- 1120
- 1125
- 1130
- 1135
- 1140
- 1145
- 1150
- 1155
- 1160
- 1165
- 1170
- 1175
- 1180
- 1185
- 1190
- 1195
- 1200
- 1205
- 1210
- 1215
- 1220
- 1225
- 1230
- 1235
- 1240
- 1245
- 1250
- 1255
- 1260
- 1265
- 1270
- 1275
- 1280
- 1285
- 1290
- 1295
- 1300
- 1305
- 1310
- 1315
- 1320
- 1325
- 1330
- 1335
- 1340
- 1345
- 1350
- 1355
- 1360
- 1365
- 1370
- 1375
- 1380
- 1385
- 1390
- 1395
- 1400
- 1405
- 1410
- 1415
- 1420
- 1425
- 1430
- 1435
- 1440
- 1445
- 1450
- 1455
- 1460
- 1465
- 1470
- 1475
- 1480
- 1485
- 1490
- 1495
- 1500
- 1505
- 1510
- 1515
- 1520
- 1525
- 1530
- 1535
- 1540
- 1545
- 1550
- 1555
- 1560
- 1565
- 1570
- 1575
- 1580
- 1585
- 1590
- 1595
- 1600
- 1605
- 1610
- 1615
- 1620
- 1625
- 1630
- 1635
- 1640
- 1645
- 1650
- 1655
- 1660
- 1665
- 1670
- 1675
- 1680
- 1685
- 1690
- 1695
- 1700
- 1705
- 1710
- 1715
- 1720
- 1725
- 1730
- 1735
- 1740
- 1745
- 1750
- 1755
- 1760
- 1765
- 1770
- 1775
- 1780
- 1785
- 1790
- 1795
- 1800
- 1805
- 1810
- 1815
- 1820
- 1825
- 1830
- 1835
- 1840
- 1845
- 1850
- 1855
- 1860
- 1865
- 1870
- 1875
- 1880
- 1885
- 1890
- 1895
- 1900
- 1905
- 1910
- 1915
- 1920
- 1925
- 1930
- 1935
- 1940
- 1945
- 1950
- 1955
- 1960
- 1965
- 1970
- 1975
- 1980
- 1985
- 1990
- 1995
- 2000
- 2005
- 2010
- 2015
- 2020
- 2025
- 2030
- 2035
- 2040
- 2045
- 2050
- 2055
- 2060
- 2065
- 2070
- 2075
- 2080
- 2085
- 2090
- 2095
- 2100
- 2105
- 2110
- 2115
- 2120
- 2125
- 2130
- 2135
- 2140
- 2145
- 2150
- 2155
- 2160
- 2165
- 2170
- 2175
- 2180
- 2185
- 2190
- 2195
- 2200
- 2205
- 2210
- 2215
- 2220
- 2225
- 2230
- 2235
- 2240
- 2245
- 2250
- 2255
- 2260
- 2265
- 2270
- 2275
- 2280
- 2285
- 2290
- 2295
- 2300
- 2305
- 2310
- 2315
- 2320
- 2325
- 2330
- 2335
- 2340
- 2345
- 2350
- 2355
- 2360
- 2365
- 2370
- 2375
- 2380
- 2385
- 2390
- 2395
- 2400
- 2405
- 2410
- 2415
- 2420
- 2425
- 2430
- 2435
- 2440
- 2445
- 2450
- 2455
- 2460
- 2465
- 2470
- 2475
- 2480
- 2485
- 2490
- 2495
- 2500
- 2505
- 2510
- 2515
- 2520
- 2525
- 2530
- 2535
- 2540
- 2545
- 2550
- 2555
- 2560
- 2565
- 2570
- 2575
- 2580
- 2585
- 2590
- 2595
- 2600
- 2605
- 2610
- 2615
- 2620
- 2625
- 2630
- 2635
- 2640
- 2645
- 2650
- 2655
- 2660
- 2665
- 2670
- 2675
- 2680
- 2685
- 2690
- 2695
- 2700
- 2705
- 2710
- 2715
- 2720
- 2725
- 2730
- 2735
- 2740
- 2745
- 2750
- 2755
- 2760
- 2765
- 2770
- 2775
- 2780
- 2785
- 2790
- 2795
- 2800
- 2805
- 2810
- 2815
- 2820
- 2825
- 2830
- 2835
- 2840
- 2845
- 2850
- 2855
- 2860
- 2865
- 2870
- 2875
- 2880
- 2885
- 2890
- 2895
- 2900
- 2905
- 2910
- 2915
- 2920
- 2925
- 2930
- 2935
- 2940
- 2945
- 2950
- 2955
- 2960
- 2965
- 2970
- 2975
- 2980
- 2985
- 2990
- 2995
- 3000
- 3005
- 3010
- 3015
- 3020
- 3025
- 3030
- 3035
- 3040
- 3045
- 3050
- 3055
- 3060
- 3065
- 3070
- 3075
- 3080
- 3085
- 3090
- 3095
- 3100
- 3105
- 3110
- 3115
- 3120
- 3125
- 3130
- 3135
- 3140
- 3145
- 3150
- 3155
- 3160
- 3165
- 3170
- 3175
- 3180
- 3185
- 3190
- 3195
- 3200
- 3205
- 3210
- 3215
- 3220
- 3225
- 3230
- 3235
- 3240
- 3245
- 3250
- 3255
- 3260
- 3265
- 3270
- 3275
- 3280
- 3285
- 3290
- 3295
- 3300
- 3305
- 3310
- 3315
- 3320
- 3325
- 3330
- 3335
- 3340
- 3345
- 3350
- 3355
- 3360
- 3365
- 3370
- 3375
- 3380
- 3385
- 3390
- 3395
- 3400
- 3405
- 3410
- 3415
- 3420
- 3425
- 3430
- 3435
- 3440
- 3445
- 3450
- 3455
- 3460
- 3465
- 3470
- 3475
- 3480
- 3485
- 3490
- 3495
- 3500
- 3505
- 3510
- 3515
- 3520
- 3525
- 3530
- 3535
- 3540
- 3545
- 3550
- 3555
- 3560
- 3565
- 3570
- 3575
- 3580
- 3585
- 3590
- 3595
- 3600
- 3605
- 3610
- 3615
- 3620
- 3625
- 3630
- 3635
- 3640
- 3645
- 3650
- 3655
- 3660
- 3665
- 3670
- 3675
- 3680
- 3685
- 3690
- 3695
- 3700
- 3705
- 3710
- 3715
- 3720
- 3725
- 3730
- 3735
- 3740
- 3745
- 3750
- 3755
- 3760
- 3765
- 3770
- 3775
- 3780
- 3785
- 3790
- 3795
- 3800
- 3805
- 3810
- 3815
- 3820
- 3825
- 3830
- 3835
- 3840
- 3845
- 3850
- 3855
- 3860
- 3865
- 3870
- 3875
- 3880
- 3885
- 3890
- 3895
- 3900
- 3905
- 3910
- 3915
- 3920
- 3925
- 3930
- 3935
- 3940
- 3945
- 3950
- 3955
- 3960
- 3965
- 3970
- 3975
- 3980
- 3985
- 3990
- 3995
- 4000
- 4005
- 4010
- 4015
- 4020
- 4025
- 4030
- 4035
- 4040
- 4045
- 4050
- 4055
- 4060
- 4065
- 4070
- 4075
- 4080
- 4085
- 4090
- 4095
- 4100
- 4105
- 4110
- 4115
- 4120
- 4125
- 4130
- 4135
- 4140
- 4145
- 4150
- 4155
- 4160
- 4165
- 4170
- 4175
- 4180
- 4185
- 4190
- 4195
- 4200
- 4205
- 4210
- 4215
- 4220
- 4225
- 4230
- 4235
- 4240
- 4245
- 4250
- 4255
- 4260
- 4265
- 4270
- 4275
- 4280
- 4285
- 4290
- 4295
- 4300
- 4305
- 4310
- 4315
- 4320
- 4325
- 4330
- 4335
- 4340
- 4345
- 4350
- 4355
- 4360
- 4365
- 4370
- 4375
- 4380
- 4385
- 4390
- 4395
- 4400
- 4405
- 4410
- 4415
- 4420
- 4425
- 4430
- 4435
- 4440
- 4445
- 4450
- 4455
- 4460
- 4465
- 4470
- 4475
- 4480
- 4485
- 4490
- 4495
- 4500
- 4505
- 4510
- 4515
- 4520
- 4525
- 4530
- 4535
- 4540
- 4545
- 4550
- 4555
- 4560
- 4565
- 4570
- 4575
- 4580
- 4585
- 4590
- 4595
- 4600
- 4605
- 4610
- 4615
- 4620
- 4625
- 4630
- 4635
- 4640
- 4645
- 4650
- 4655
- 4660
- 4665
- 4670
- 4675
- 4680
- 4685
- 4690
- 4695
- 4700
- 4705
- 4710
- 4715
- 4720
- 4725
- 4730
- 4735
- 4740
- 4745
- 4750
- 4755
- 4760
- 4765
- 4770
- 4775
- 4780
- 4785
- 4790
- 4795
- 4800
- 4805
- 4810
- 4815
- 4820
- 4825
- 4830
- 4835
- 4840
- 4845
- 4850
- 4855
- 4860
- 4865
- 4870
- 4875
- 4880
- 4885
- 4890
- 4895
- 4900
- 4905
- 4910
- 4915
- 4920
- 4925
- 4930
- 4935
- 4940
- 4945
- 4950
- 4955
- 4960
- 4965
- 4970
- 4975
- 4980
- 4985
- 4990
- 4995
- 5000
- 5005
- 5010
- 5015
- 5020
- 5025
- 5030
- 5035
- 5040
- 5045
- 5050
- 5055
- 5060
- 5065
- 5070
- 5075
- 5080
- 5085
- 5090
- 5095
- 5100
- 5105
- 5110
- 5115
- 5120
- 5125
- 5130
- 5135
- 5140
- 5145
- 5150
- 5155
- 5160
- 5165
- 5170
- 5175
- 5180
- 5185
- 5190
- 5195
- 5200
- 5205
- 5210
- 5215
- 5220
- 5225
- 5230
- 5235
- 5240
- 5245
- 5250
- 5255
- 5260
- 5265
- 5270
- 5275
- 5280
- 5285
- 5290
- 5295
- 5300
- 5305
- 5310
- 5315
- 5320
- 5325
- 5330
- 5335
- 5340
- 5345
- 5350
- 5355
- 5360
- 5365
- 5370
- 5375
- 5380
- 5385
- 5390
- 5395
- 5400
- 5405
- 5410
- 5415
- 5420
- 5425
- 5430
- 5435
- 5440
- 5445
- 5450
- 5455
- 5460
- 5465
- 5470
- 5475
- 5480
- 5485
- 5490
- 5495
- 5500
- 5505
- 5510
- 5515
- 5520
- 5525
- 5530
- 5535
- 5540
- 5545
- 5550
- 5555
- 5560
- 5565
- 5570
- 5575
- 5580
- 5585
- 5590
- 5595
- 5600
- 5605
- 5610
- 5615
- 5620
- 5625
- 5630
- 5635
- 5640
- 5645
- 5650
- 5655
- 5660
- 5665
- 5670
- 5675
- 5680
- 5685
- 5690
- 5695
- 5700
- 5705
- 5710
- 5715
- 5720
- 5725
- 5730
- 5735
- 5740
- 5745
- 5750
- 5755
- 5760
- 5765
- 5770
- 5775
- 5780
- 5785
- 5790
- 5795
- 5800
- 5805
- 5810
- 5815
- 5820
- 5825
- 5830
- 5835
- 5840
- 5845
- 5850
- 5855
- 5860
- 5865
- 5870
- 5875
- 5880
- 5885
- 5890
- 5895
- 5900
- 5905
- 5910
- 5915
- 5920
- 5925
- 5930
- 5935
- 5940
- 5945
- 5950
- 5955
- 5960
- 5965
- 5970
- 5975
- 5980
- 5985
- 5990
- 5995
- 6000
- 6005
- 6010
- 6015
- 6020
- 6025
- 6030
- 6035
- 6040
- 6045
- 6050
- 6055
- 6060
- 6065
- 6070
- 6075
- 6080
- 6085
- 6090
- 6095
- 6100
- 6105
- 6110
- 6115
- 6120
- 6125
- 6130
- 6135
- 6140
- 6145
- 6150
- 6155
- 6160
- 6165
- 6170
- 6175
- 6180
- 6185
- 6190
- 6195
- 6200
- 6205
- 6210
- 6215
- 6220
- 6225
- 6230
- 6235
- 6240
- 6245
- 6250
- 6255
- 6260
- 6265
- 6270
- 6275
- 6280
- 6285
- 6290
- 6295
- 6300
- 6305
- 6310
- 6315
- 6320
- 6325
- 6330
- 6335
- 6340
- 6345
- 6350
- 6355
- 6360
- 6365
- 6370
- 6375
- 6380
- 6385
- 6390
- 6395
- 6400
- 6405
- 6410
- 6415
- 6420
- 6425
- 6430
- 6435
- 6440
- 6445
- 6450
- 6455
- 6460
- 6465
- 6470
- 6475
- 6480
- 6485
- 6490
- 6495
- 6500
- 6505
- 6510
- 6515
- 6520
- 6525
- 6530
- 6535
- 6540
- 6545
- 6550
- 6555
- 6560
- 6565
- 6570
- 6575
- 6580
- 6585
- 6590
- 6595
- 6600
- 6605
- 6610
- 6615
- 6620
- 6625
- 6630
- 6635
- 6640
- 6645
- 6650
- 6655
- 6660
- 6665
- 6670
- 6675
- 6680
- 6685
- 6690
- 6695
- 6700
- 6705
- 6710
- 6715
- 6720
- 6725
- 6730
- 6735
- 6740
- 6745
- 6750
- 6755
- 6760
- 6765
- 6770
- 6775
- 6780
- 6785
- 6790
- 6795
- 6800
- 6805
- 6810
- 6815
- 6820
- 6825
- 6830
- 6835
- 6840
- 6845
- 6850
- 6855
- 6860
- 6865
- 6870
- 6875
- 6880
- 6885
- 6890
- 6895
- 6900
- 6905
- 6910
- 6915
- 6920
- 6925

3. Se añadió solución de hidróxido de sodio a 1N, NF, a la suspensión del paso 2 gradualmente para ajustar el pH a 5.45.

4. Se llevó la suspensión del paso 3 hasta el peso teórico total con agua purificada, USP/BP/EP, de ser necesario, y se mezcló por un mínimo de 30 minutos hasta lograr una mezcla uniforme completa.

5. La mezcla se almacenó bajo agitación a temperatura ambiente hasta 48 horas antes de que se iniciara el procedimiento de pulverización.

6. La mezcla se tamizó manualmente a través de un tamiz de 180 micras antes de su uso.

10

Parámetros de recubrimiento para el recubrimiento entérico

Lo siguiente muestra los parámetros de recubrimiento objetivo para el procedimiento de recubrimiento entérico:

		Objetivo
15	Temperatura del aire de entrada (°C)	32
	Temperatura del aire de descarga (°C)	25
	Volumen de aire (M ³ /H)	70
	Aire de atomización (bars)	1-1.5
	Proporción de pulverización (mL/min)	8-10
	Temperatura del aire de secado de la descarga final (°C)	30

La formulación de las pellas con recubrimiento entérico de clorhidrato del compuesto A de 2, 25, 75 y 100 mg, se muestra a continuación en el cuadro 2:

CUADRO 2

25	Ingredientes de las pellas	Concentración de 2 mg	Concentración de 25 mg	Concentración de 75 mg	Concentración de 100 mg
	Clorhidrato del compuesto A	2.0	25.0	75.0	100.0
	MCC	6.04	75.0	225.0	122.2
	Agua purificada	-	-	-	-
	Recubrimiento de sellado				
	Opadry® II Clear	0.16	2.0	6.0	6.7
	Agua purificada	-	-	-	-
	Recubrimiento entérico				

5

10

15 La función de los excipientes usados en la formulación de pellas con recubrimiento entérico de clorhidrato del compuesto A de 2, 25, 75 y 100 mg, se enlista en el cuadro 3 siguiente:

CUADRO 3

20

25

Ingrediente	% en p/p	Funcionalidad
Clorhidrato del compuesto A	21.05	Ingrediente activo
MCC	63.16	Llenador
Opadry® II Clear	1.68	Recubrimiento de sellado
Polímero seco Eudragit L30D-55	10.11	Recubrimiento entérico
Monoglicéridos y diglicéridos	0.20	Deslizante
Citrato de trietilo	0.71	Plastificador
NaOH	0.17	Neutralizador
Polisorbato 80	0.01	Agente tensioactivo
Talco	2.91	Lubricante
Agua purificada	c.s.	Vehículo

EJEMPLO 3

**Preparación de cápsulas que contienen pellas con recubrimiento
entérico de clorhidrato del compuesto A con concentración de 75, 100,**

5

125 y 150 mg

Se usó el procedimiento del ejemplo 2, con la diferencia de que las pellas no recubiertas contenían clorhidrato del compuesto A a 45% y celulosa microcristalina (MCC) a 55%. El recubrimiento de las pellas se llevó a cabo como en el ejemplo 2 (la misma formulación aplicada al mismo aumento de peso), pero conteniendo monoglicéridos y diglicéridos a 1%. Las cápsulas se llenaron entonces a una dosificación de 150 mg. Si se desea, pueden llenarse las cápsulas a otras dosificaciones, por ejemplo, 75 mg, 100 mg o 125 mg.

15

EJEMPLO 4

**Preparación de cápsulas que contienen pellas con recubrimiento
entérico de clorhidrato del compuesto A con concentración de 200, 300,
500 y 750 mg**

20

Se usa el procedimiento del ejemplo 2, con la diferencia de que las pellas no recubiertas contenían clorhidrato del compuesto A a 80% y celulosa microcristalina (MCC) a 20%. El recubrimiento de las pellas se lleva a cabo como en el ejemplo 2 (la misma formulación aplicada al mismo aumento de peso), pero conteniendo monoglicéridos y diglicéridos a 1%. Las cápsulas se llenan entonces a dosificaciones de 200 mg, 300 mg, 500 mg o 750 mg.

25

EJEMPLO 5

Comparación de formulaciones entérica y de solución oral

Se administró el compuesto A (150 mg) a seis sujetos jóvenes sanos en la forma de una solución oral y como cápsulas entéricas de 150 mg, después de un ayuno la noche anterior de 10 horas. Tras la administración oral, el compuesto A fue absorbido más rápidamente de la solución en comparación con la formulación de cápsula con recubrimiento entérico (150 mg, en ayuno), con un $T_{máx}$ medio de 2.3 horas (contra $T_{máx}$ medio = 7.0 horas para la cápsula). Como puede verse de la figura 1, la $C_{máx}$ del compuesto A fue aproximadamente 1.8 veces mayor con la solución en comparación con la cápsula ($C_{máx}$ media con la solución = 7.5 ng/mL contra $C_{máx}$ media para la cápsula = 4.1 ng/mL, $p < 0.05$). Se encontró que el $t_{1/2}$ de eliminación del compuesto A es de aproximadamente 6.6 horas. No hubo diferencia significativa en AUC, CL/F, Vz/F y $t_{1/2}$ del compuesto A con las dos diferentes formulaciones ($p > 0.05$).

Estos resultados muestran que aunque la $C_{máx}$ para las cápsulas entéricas fue menor, proveyendo por lo tanto un potencial reducido para efectos secundarios GI, la biodisponibilidad de las dos formulaciones es equivalente. En conclusión, la solución no se comporta significativamente diferente de la cápsula en términos de exposición y depuración.

EJEMPLO 6

Administración de cápsulas con recubrimiento entérico que contienen clorhidrato del compuesto A, a sujetos sanos

25

Se administraron dosis múltiples ascendentes de 25, 50, 75, 100, 150 y 250 mg de clorhidrato del compuesto A como régimen de dos veces al día (cada 12 horas) por 14 días en grupos de 8 sujetos sanos (6 con

ingrediente activo y 2 con placebo). Se obtuvieron muestras de sangre para análisis de clorhidrato del compuesto A en los días 1 y 14 dentro de 2 horas de la administración del artículo de prueba y a varios puntos de tiempo de 0.5 a 48 horas después de la administración del artículo de prueba. Se
5 administraron oralmente dosis después de un ayuno la noche anterior de por lo menos 10 horas en estos 2 días. Sin embargo, se colectaron muestras de PK en los días 7, 10 y 12 para evaluar si se había alcanzado el estado estable.

Un total de 48 sujetos aportaron datos farmacocinéticos para
10 este análisis. Parámetros farmacocinéticos para clorhidrato del compuesto A después de dosis individuales y múltiples, se muestran en los cuadros 4A y 4B, respectivamente. La figura 2 muestra la concentración media en plasma de clorhidrato del compuesto A contra perfiles de tiempo en los días 1 y 14. La figura 3 muestra los niveles de clorhidrato del compuesto A en los días 7, 10 y
15 12 a varios niveles de dosis. Las figuras 4A y 4B muestran la relación entre la $C_{\text{máx}}$ contra la dosis y el AUC contra la dosis, respectivamente.

Después de la administración de dosis individuales y múltiples, el clorhidrato del compuesto A fue absorbido de la formulación con recubrimiento entérico con un $T_{\text{máx}}$ medio variando de 4 a 6 horas. El $t_{1/2}$ de eliminación
20 media de clorhidrato del compuesto A en los pacientes, fue de 8 a 11 horas (dosis individual) y de 6 a 8 horas (dosis múltiples).

Un valor máximo secundario menor se observó a aproximadamente 24 a 28 horas en el día 14 en la mayoría de los sujetos en todos los grupos de dosis.

25 Se describió la relación entre la $C_{\text{máx}}$ de clorhidrato del compuesto A contra la dosis y el AUC contra la dosis, usando la ecuación: $C_{\text{máx}}$ o $AUC = a \cdot (\text{dosis})^b$. El clorhidrato del compuesto A exhibió proporcionalidad de la dosis aproximadamente lineal sobre la escala de dosis

de 25 a 150 mg cada 12 horas para la dosis individual, y C_{máx} y AUC en estado estable. Sin embargo, se observaron ligeros incrementos más que proporcionales en C_{máx} y AUC en estado estable a la dosis de 250 mg cada 12 horas (incremento de aproximadamente 2^{1.4} veces en AUC para un incremento de 2 veces en la dosis, incremento de aproximadamente 2^{1.3} veces en la C_{máx} para un incremento de 2 veces en la dosis), siendo C/F en estado estable 54 a 60% menor a la dosis de 250 mg cada 12 horas en comparación con los grupos de dosis menor. Evaluaciones gráficas de la proporcionalidad de la dosis, se muestran en las figuras 4A y 4B.

10

15

CUADRO 4A

Parámetros farmacocinéticos de clorhidrato del compuesto A en sujetos sanos que reciben una dosis oral individual de 25, 50, 75, 100, 150 ó 250 mg de clorhidrato del compuesto A

20

25

Día	Dosis (mg)		C _{máx} (ng/mL)	T _{máx} (hr)	t _{1/2} (hr)	AUC _{0-∞} (ng*hr/mL)
1.00	25	Media	0.87	5.2	-	-
		SD	0.32	1.3	-	-
		CV%	36.6	25.7	-	-
		Media geométrica	0.81	5.0	-	-
	50	Media	2.35	5.3	10.73	23.52
		SD	0.56	1.6	5.89	6.16
		CV%	23.9	30.6	54.9	26.2
		Media geométrica	2.29	5.0	9.69	22.80
	75	Media	1.60	5.5	8.22	16.94
		SD	0.38	1.2	2.32	2.20
		CV%	24.0	22.3	28.2	13.0
		Media geométrica	1.56	5.3	7.93	16.81

no 161 130

5

10

CUADRO 4B

Parámetros farmacocinéticos de clorhidrato del compuesto A en sujetos sanos que reciben dosis orales múltiples (cada 12 horas) de 25, 50, 75, 100, 150 o 250 mg de clorhidrato del compuesto A

15

20

25

Día	Dosis (mg)		C _{máx} (ng/mL)	T _{máx} (hr)	t _{1/2} (hr)	*AUC _{ss} (ng*hr/mL)
14.00	25	Media	1.22	4.0	6.35	8.73
		SD	0.37	1.9	1.20	3.71
		CV%	30.5	46.8	18.9	42.6
		Media geométrica	1.16	3.7	6.25	8.00
	50	Media	3.39	5.7	7.64	26.49
		SD	0.86	0.8	1.10	7.70
		CV%	25.4	14.4	14.4	29.1
		Media geométrica	3.27	5.6	7.58	25.32
	75	Media	3.05	6.3	6.45	24.95
		SD	0.94	0.8	1.05	7.50
		CV%	31.0	12.9	16.4	30.0
		Media geométrica	2.92	6.3	6.38	24.15
14.00	100	Media	7.81	5.5	7.86	62.76
		SD	5.48	1.2	1.77	53.99
		CV%	70.2	22.3	22.5	86.0
		Media geométrica	6.45	5.3	7.72	49.18
	150	Media	13.06	5.2	7.04	109.50
		SD	10.93	1.3	0.80	87.16
		CV%	83.7	25.7	11.4	79.6
		Media geométrica	10.69	5.0	7.00	90.70

5

EJEMPLO 7**Administración de cápsulas con recubrimiento entérico que contienen**
10 **clorhidrato del compuesto A, a pacientes esquizofrénicos**

Se administraron dosis múltiples ascendentes de 100, 150 y 250 mg de clorhidrato del compuesto A como régimen de dos veces al día (cada 12 horas) por 10 días en grupos de 8 pacientes esquizofrénicos (6 con
15 ingrediente activo y 2 con placebo). Se obtuvieron muestras de sangre para análisis de clorhidrato del compuesto A en el día 1 dentro de 2 horas de la administración del artículo de prueba y en varios puntos de tiempo de 0.5 a 24 horas después de la administración del artículo de prueba. En el día 10, se
colectaron muestras de sangre hasta 12 horas después de la administración
20 de la dosis. Se administraron oralmente las dosis después de un ayuno la noche anterior de por lo menos 10 horas en estos 2 días. Sin embargo, se colectaron muestras de PK en los días 6, 8 y 9 para evaluar si se había alcanzado el estado estable.

Los parámetros farmacocinéticos para el clorhidrato del
25 compuesto A después de dosis individuales y múltiples, se muestran en los cuadros 5A y 5B, respectivamente. La figura 5 muestra la concentración media en plasma de clorhidrato del compuesto A contra perfiles de tiempo en los días 1 y 10. La figura 6 muestra los niveles de clorhidrato del compuesto A

en los días 6, 8 y 9 a varios niveles de dosis. Las figuras 7A y 7B muestran la relación entre la $C_{máx}$ contra la dosis y el AUC contra la dosis, respectivamente. Una comparación de los parámetros farmacocinéticos en estado estable de clorhidrato del compuesto A entre sujetos sanos y pacientes 5 esquizofrénicos, se muestra en el cuadro 8.

Después de la administración de dosis individuales y múltiples a pacientes esquizofrénicos, el clorhidrato del compuesto A fue absorbido de la formulación con recubrimiento entérico, variando el $T_{máx}$ medio de 4 a 5 horas. El $t_{1/2}$ de eliminación media de clorhidrato del compuesto A en los pacientes 10 fue 8 a 10 horas después de la administración de la dosis individual. El $t_{1/2}$ de eliminación después de administración de dosis múltiples no pudo calcularse con precisión, puesto que las muestras se colectaron sólo por hasta 24 horas.

Se describió la relación entre la $C_{máx}$ de clorhidrato del compuesto A contra la dosis y el AUC contra las dosis, usando la ecuación: 15 $C_{máx}$ o AUC = $a \cdot (\text{dosis})^b$. La $C_{máx}$ y el AUC en estado estable parecieron incrementarse en una forma más que proporcional a la dosis de 250 mg cada 12 horas (incremento de aproximadamente $2^{1.8}$ veces en el AUC y la $C_{máx}$ para un incremento de 2 veces en la dosis). La desviación de 1 en el valor del exponente fue causada principalmente por 2 pacientes (datos aberrantes), 20 quienes tuvieron concentraciones muy altas en plasma en este grupo de dosis. La relación entre la dosis y la exposición fue aproximadamente lineal después de excluir estos dos pacientes con datos aberrantes del análisis. Evaluaciones gráficas de la proporcionalidad de la dosis se muestran en las figuras 7A y 7B. Estos resultados de proporcionalidad de la dosis son 25 consistentes con los resultados de los sujetos sanos, en donde se observaron incrementos más que proporcionales en la exposición después de dosis orales múltiples de 250 mg. Se observaron también signos similares de no linealidad en el estudio de dosis ascendente individual después de dosis orales

individuales de 500 mg de clorhidrato del compuesto A. No hubo diferencia significativa en el t_{max} o $t_{1/2}$ de clorhidrato del compuesto A al nivel de dosis de 250 mg cada 12 horas.

No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de clorhidrato del compuesto A en los sujetos sanos y los pacientes esquizofrénicos.

CUADRO 5A
Parámetros farmacocinéticos de clorhidrato del compuesto A en
pacientes con esquizofrenia que reciben una dosis oral individual de
100, 150 ó 250 mg de clorhidrato del compuesto A

Día	Dosis (mg)		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$t_{1/2}$ (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng*hr/mL)
1.00	100	N	6	6	6	6
		Media	2.21	4.8	8.93	30.68
		SD	0.81	1.3	2.69	16.37
		CV%	36.6	27.5	30.2	53.5
	150	Media geométrica	2.07	4.7	8.67	27.13
		N	7	7	7	7
		Media	3.37	4.8	9.49	35.60
		SD	1.49	1.8	2.30	12.38
		CV%	44.1	39.7	24.2	34.7
	250	Media geométrica	3.09	4.2	9.25	34.04
		N	6	6	6	6
		Media	8.89	5.0	8.04	108.80
		SD	8.75	2.0	2.56	88.91
20		CV%	98.4	40.0	31.8	81.7
		Media geométrica	5.71	4.7	7.74	76.09

CUADRO 5B
Parámetros farmacocinéticos de clorhidrato del compuesto A en
pacientes con esquizofrenia que reciben dosis orales múltiples (cada 12
horas) de 100, 150 ó 250 mg de clorhidrato del compuesto A

Día	Dosis (mg)		C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	* AUC_{ss} (ng*hr/mL)
10.00	100	N	4	4	4
		Media	4.00	4.8	33.23
		SD	1.39	1.5	14.20
		CV%	34.7	31.6	42.7
	150	Media geométrica	3.82	4.6	31.19
		N	6	6	6
		Media	7.21	4.3	54.88
		SD	2.79	1.4	22.01

5

***AUC_{ss} es AUC₀₋₁₂**

NC = no calculado, ya que un sujeto tuvo concentraciones máximas en
10 **tiempo = 0.**

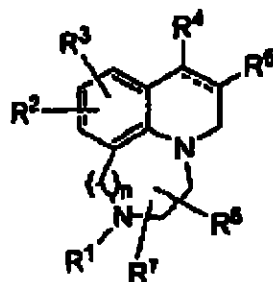
Se pretende que cada una de las patentes, solicitudes y publicaciones impresas, incluyendo libros mencionados en este documento de patente, se incorporen en su totalidad en la presente como referencia.

15 **Esta solicitud reclama beneficio de prioridad de la solicitud provisional de E.U.A. No. de serie 60/625,280, presentada el 5 de noviembre de 2004, cuya descripción completa se incorpora en su totalidad en la presente como referencia.**

Como los expertos en la técnica apreciarán, pueden hacerse
20 **varios cambios y modificaciones a las modalidades preferidas de la invención sin que se aparten del espíritu de la invención. Se pretende que dichas desviaciones estén dentro del alcance de la invención.**

NOVEDAD DE LA INVENCION**REIVINDICACIONES**

- 5 1.- Una composición farmacéutica, que comprende: a) una cantidad farmacéuticamente efectiva de un agente farmacológico activo que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso de la composición farmacéutica; b) un componente llenador que comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 80% en peso de la composición farmacéutica; c) un componente de recubrimiento de sellado opcional que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5% en peso de la composición farmacéutica; d) un componente de recubrimiento entérico que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20% en peso de la composición farmacéutica; e) un componente deslizante opcional que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 20% en peso de la composición farmacéutica; f) un componente plastificador opcional que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 3% en peso de la composición farmacéutica; g) un componente neutralizador opcional que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1.5% en peso de la composición farmacéutica; h) un componente de agente tensioactivo opcional que comprende de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 1.0% en peso de la composición farmacéutica; e i) un componente lubricante opcional que comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 5.0% en peso de la composición farmacéutica; en donde el agente farmacológico activo tiene la fórmula I:



133
no es

en donde: R^1 es hidrógeno, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanoilo de 2
5 a 6 átomos de carbono o carboarilalcoxi de 7 a 11 átomos de carbono; R^2 y R^3
son cada uno, independientemente, hidrógeno, hidroxilo, alquilo de 1 a 6
átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, halógeno,
carboxamido, carboalcoxi de 2 a 6 átomos de carbono, perfluoroalquilo de 1 a
6 átomos de carbono, ciano, alcansulfonamido de 1 a 6 átomos de carbono,
10 alcansulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcanamido de 1 a 6 átomos de
carbono, amino, alquilamino de 1 a 6 átomos de carbono, dialquilamino de 1 a
6 átomos de carbono por porción alquilo, perfluoroalcoxi de 1 a 6 átomos de
carbono, alcanoioli de 2 a 6 átomos de carbono, alcanoilo de 2 a 6 átomos de
carbono, aroilo de 6 a 8 átomos de carbono, arilo de 5 a 7 átomos de carbono,
15 un grupo alquilarilo de C_6 a C_{13} que tiene de 5 a 7 átomos de carbono en la
porción arilo, un grupo heteroarilo de 5 a 7 miembros o un grupo
alquilheteroarilo de 6 a 13 miembros que tiene de 5 a 7 miembros en la
porción heteroarilo, en donde cualquier sustituyente R^2 o R^3 que tenga una
porción arilo o heteroarilo, puede ser sustituido opcionalmente en la porción
20 arilo o heteroarilo con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente
de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C_1 - C_6 o un grupo alcoxi de C_1 -
 C_6 ; R^4 y R^5 son, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de
carbono, o R^4 y R^5 , considerados en conjunto con los átomos de carbono a los
cuales están unidos, forman una porción cíclica seleccionada de un
25 cicloalcano de 4 a 8 átomos de carbono, cicloalqueno de 4 a 8 átomos de
carbono, alcano bicíclico unido por puentes de 5 a 10 átomos de carbono,
alqueno bicíclico unido por puentes de 5 a 10 átomos de carbono, pirano o
tiopirano en el cual el átomo de azufre es oxidado opcionalmente hasta el

sulfóxido o sulfona, en donde la porción cíclica formada por R⁴ y R⁵ puede ser sustituida opcionalmente con 1 a 3 sustituyentes seleccionados independientemente de un átomo de halógeno, un grupo alquilo de C₁-C₆ o un grupo alcoxi de C₁-C₆; R⁶ y R⁷ son cada uno, independientemente, hidrógeno o alquilo de 1 a 6 átomos de carbono; n es 1 ó 2; y una línea de puntos representa un doble enlace opcional; o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.

2.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque R² es hidrógeno, halógeno, ciano, perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcansulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilo de 5 a 7 átomos de carbono.

3.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque R² es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo o trifluorometilo.

4.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada además porque R³ es hidrógeno, halógeno, ciano, perfluoroalquilo de 1 a 3 átomos de carbono, alquilo de 1 a 6 átomos de carbono, alcoxi de 1 a 6 átomos de carbono, alcanilo de 2 a 6 átomos de carbono, alcansulfonilo de 1 a 6 átomos de carbono o arilo de 5 a 7 átomos de carbono.

5.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizada además porque R³ es hidrógeno, halógeno, ciano, alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, fenilo o trifluorometilo.

6.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada además porque R⁴ y R⁵ se consideran en conjunto, junto con los átomos de carbono a los cuales están

unidos, para formar una porción cicloalcano o cicloalqueno de 5 a 8 átomos de carbono, en donde uno o más de los átomos de carbono son sustituidos opcionalmente por alquilo de 1 a 4 átomos de carbono.

7.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada además porque R^4 y R^5 se consideran en conjunto, junto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, para formar una porción cicloalcano de 5 a 7 átomos de carbono.

8.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizada además porque R^6 y R^7 son cada uno hidrógeno.

9.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizada además porque n es 1.

10.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque R^2 y R^3 se seleccionan independientemente de hidrógeno, halo, trifluorometilo, fenilo o alcoxi de 1 a 3 átomos de carbono, R^1 , R^6 y R^7 son cada uno hidrógeno, n es 1, y R^4 y R^5 , considerados en conjunto con los átomos de carbono a los cuales están unidos, forman ciclopentano, ciclohexano o cicloheptano.

11.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque dicho agente farmacológico activo es clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina.

12.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada además porque a) el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 15% a aproximadamente 25% en peso de la composición farmacéutica; b) el componente llenador comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% en peso de la composición farmacéutica; c) el

componente de recubrimiento de sellado opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% en peso de la composición farmacéutica; d) el componente de recubrimiento entérico comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la
5 composición farmacéutica; e) el componente deslizante opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 1% en peso de la composición farmacéutica; f) el componente plastificador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1.5% en peso de la composición farmacéutica; g) el
10 componente neutralizador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.8% en peso de la composición farmacéutica; h) el componente de agente tensioactivo opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.05% en peso de la composición farmacéutica; e i) el componente lubricante
15 opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% en peso de la composición farmacéutica.

13.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada además porque a) el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 20% a
20 aproximadamente 22% en peso de la composición farmacéutica; b) el componente llenador comprende de aproximadamente 60% a aproximadamente 66% en peso de la composición farmacéutica; c) el componente de recubrimiento de sellado opcional comprende, cuando está presente, de aproximadamente 1% a aproximadamente 2% en peso de la
25 composición farmacéutica; d) el componente de recubrimiento entérico comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 12% en peso de la composición farmacéutica; e) el componente deslizante opcional comprende, cuando está presente, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 0.3%

en peso de la composición farmacéutica; f) el componente plastificador opcional comprende, cuando está presente, de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 1.0% en peso de la composición farmacéutica; g) el componente neutralizador opcional comprende, cuando está presente, de aproximadamente 0.05% a aproximadamente 0.3% en peso de la composición farmacéutica; h) el componente de agente tensioactivo opcional comprende, cuando está presente, de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.025% en peso de la composición farmacéutica; e i) el componente lubricante opcional comprende, cuando está presente, de aproximadamente 2.5% a aproximadamente 3.5% en peso de la composición farmacéutica.

14.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizada además porque a) el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 40% en peso de la composición farmacéutica; b) el componente llenador comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 50% en peso de la composición farmacéutica; c) el componente de recubrimiento de sellado opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 2% a aproximadamente 3% en peso de la composición farmacéutica; d) el componente de recubrimiento entérico comprende de aproximadamente 12% a aproximadamente 16% en peso de la composición farmacéutica; e) el componente deslizante opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 3% en peso de la composición farmacéutica; f) el componente plastificador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 2.0% en peso de la composición farmacéutica; g) el componente neutralizador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.3% en peso de la composición farmacéutica; h) el componente de agente tensioactivo opcional, cuando está

presente, comprende de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.3% en peso de la composición farmacéutica; e i) el componente lubricante opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 2.0% a aproximadamente 3.5% en peso de la composición farmacéutica.

5 15.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizada además porque cada uno del componente deslizando, el componente plastificador, el componente neutralizador, el componente de agente tensioactivo y el componente lubricante, está presente.

10 16.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada además porque el componente llenador comprende uno o más de celulosa microcristalina, lactosa, almidón, carboximetilcelulosa, goma de celulosa, polietilenglicol, celulosas sustituidas, etilcelulosa, carboxietilcelulosa, hidroxietilcelulosas, fosfatos de calcio, fosfato
15 dicálcico anhidro, aluminosilicatos de metal, aluminometasilicato de magnesio, azúcar o compuestos que contienen carbohidratos, manitol, sacarosa, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, fosfatos de metal, carbonatos de metal y carbonato de magnesio.

 17.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera
20 de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizada además porque el componente llenador comprende celulosa microcristalina.

 18.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada además porque el componente de recubrimiento entérico comprende uno o más de un copolímero metacrílico,
25 copolímero de ácido metacrílico, un sistema de recubrimiento entérico que contiene HPMC, CAP, HPMCP, un polímero acrílico u otro recubrimiento basado en acrilato, metacrilato o ftalato de acetato de celulosa.

 19.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera

de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizada además porque el componente de recubrimiento entérico comprende un copolímero metacrílico con un grupo funcional aniónico.

20.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera
5 de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada además porque el componente deslizante, cuando está presente, comprende uno o más de monoglicéridos y diglicéridos, talco, dióxido de silicio, ácido esteárico, almidón, celulosa pulverizada, lactosa, estearatos, fosfatos de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, silicatos y aerogeles de dióxido de silicio.

10 21.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 19, caracterizada además porque el componente deslizante comprende monoglicéridos y diglicéridos.

22.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada además porque el componente
15 plastificador comprende uno o más de citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, sorbitol, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, ftalato de dibutilo, citrato de trietilo y trietanolamina.

23.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera
20 de las reivindicaciones 1 a 21, caracterizada además porque el componente plastificador comprende citrato de trietilo.

24.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizada además porque el componente neutralizador comprende uno o más de NaOH, KOH y NH₄OH.

25 25.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 23, caracterizada además porque el componente plastificador comprende NaOH.

26.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera

de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizada además porque el componente de agente tensioactivo comprende uno o más de polisorbato 80, lauril sulfato de sodio, palmitato de sacarosa, poloxámero, docusato sódico y ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán, estearatos de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sacarosa y ésteres de ácido graso de sorbitán.

27.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 25, caracterizada además porque el componente de agente tensioactivo comprende polisorbato 80.

28.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizada además porque el componente lubricante comprende uno o más de talco, estearatos metálicos, dióxido de silicio, estearil fumarato de sodio, ésteres de ácido graso, ácidos grasos, alcoholes grasos, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafinas, aceites vegetales hidrogenados, leucina, polietilenglicoles, lauril sulfatos metálicos, sílice y cloruro de sodio.

29.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 27, caracterizada además porque el componente lubricante comprende talco.

30.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizada además porque el componente llenador comprende uno o más de celulosa microcristalina, lactosa, almidón, carboximetilcelulosa, goma de celulosa, polietilenglicol, celulosas sustituidas, etilcelulosa, carboxietilcelulosa, hidroxietilcelulosas, fosfatos de calcio, fosfato dicálcico anhidro, aluminosilicatos de metal, aluminometasilicato de magnesio, azúcar o compuestos que contienen carbohidratos, manitol, sacarosa, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, fosfatos de metal, carbonatos de metal y carbonato de magnesio; el componente de recubrimiento entérico comprende uno o más de un copolímero metacrílico, copolímero tipo C de

ácido metacrílico, un sistema de recubrimiento entérico que contiene HPMC, CAP, HPMCP, un polímero acrílico u otro recubrimiento basado en acrilato, metacrilato o ftalato de acetato de celulosa; el componente deslizante opcional, cuando está presente, comprende uno o más de monoglicéridos y 5 diglicéridos, talco, dióxido de silicio, ácido esteárico, almidón, celulosa pulverizada, lactosa, estearatos, fosfatos de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, silicatos y aerogeles de dióxido de silicio; el componente plastificador opcional, cuando está presente, comprende uno o más de citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, 10 sorbitol, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltriethyl, ftalato de dibutilo, citrato de trietilo y trietanolamina; el componente neutralizador opcional, cuando está presente, comprende uno o más de NaOH, KOH y NH₄OH; el componente de agente tensioactivo opcional, cuando está presente, comprende uno o más de polisorbato 80, lauril sulfato 15 de sodio, palmitato de sacarosa, poloxámero, docusato sódico y ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán, estearatos de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sacarosa y ésteres de ácido graso de sorbitán; y el componente lubricante opcional, cuando está presente, comprende uno o más de talco, estearatos metálicos, dióxido de silicio, estearil fumarato de sodio, 20 ésteres de ácido graso, ácidos grasos, alcoholes grasos, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafinas, aceites vegetales hidrogenados, leucina, polietilenglicoles, lauril sulfatos metálicos, Aerosil® 200 y cloruro de sodio.

31.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizada además porque el componente 25 llenador comprende celulosa microcristalina; el componente de recubrimiento entérico comprende un copolímero metacrílico con un grupo aniónico funcional; el componente deslizante opcional, cuando está presente, comprende monoglicéridos y diglicéridos; el componente plastificador

opcional, cuando está presente, comprende citrato de trietilo; el componente neutralizador opcional, cuando está presente, comprende NaOH; el componente de agente tensioactivo opcional, cuando está presente, comprende polisorbato 80; y el componente lubricante, cuando está presente, comprende talco.

32.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, caracterizada además porque la composición contiene de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 5.0 mg de agente farmacológico activo.

33.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, caracterizada además porque la composición contiene de aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 3.0 mg de agente farmacológico activo.

34.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, caracterizada además porque la composición contiene de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg de agente farmacológico activo.

35.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, caracterizada además porque la composición contiene de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de agente farmacológico activo.

36.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, caracterizada además porque la composición contiene de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg de agente farmacológico activo.

37.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, caracterizada además porque la composición contiene de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg de agente

nº 177

farmacológico activo.

38.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 31, caracterizada además porque la composición contiene de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg de agente farmacológico activo.

39.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 38, caracterizada además porque la composición comprende una pluralidad de pellas con recubrimiento entérico.

40.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 39, caracterizada además porque dichas pellas con recubrimiento entérico están presentes en una cápsula.

41.- Un procedimiento para preparar una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de pellas con recubrimiento entérico, dichas pellas comprendiendo una composición de conformidad con la reivindicación 11, el procedimiento comprendiendo: a) preparar pellas no recubiertas que comprenden dicho llenador y dicho agente farmacológico activo; b) aplicar opcionalmente un sub-recubrimiento a las pellas no recubiertas; y c) aplicar un recubrimiento entérico a las pellas.

42.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 41, caracterizado porque comprende el paso de: d) llenar una cápsula con dichas pellas hasta lograr una dosis predeterminada de clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina.

43.- El procedimiento de conformidad con la reivindicación 41 ó 42, caracterizado además porque dicho paso a) comprende: i) mezclar dicho llenador y dicho agente farmacológico activo para formar una mezcla; ii) granular en húmedo la mezcla para formar un granulado; y iii) extruir y esferonizar el granulado.

44.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 43, caracterizado además porque dicho paso (c) comprende: i) preparar una suspensión que comprende dicho recubrimiento entérico, dicho plastificador, dicho neutralizador y dicho agente tensioactivo; y
5 ii) pulverizar dicha suspensión sobre dichas pellas.

45.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 44, caracterizado además porque la composición contiene de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 5.0 mg de agente farmacológico activo.

10 46.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 44, caracterizado además porque la composición contiene de aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 3.0 mg de agente farmacológico activo.

15 47.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 44, caracterizado además porque la composición contiene de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg de agente farmacológico activo.

20 48.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 44, caracterizado además porque la composición contiene de aproximadamente 24.0 mg a aproximadamente 26.0 mg de agente farmacológico activo.

25 49.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 44, caracterizado además porque la composición contiene de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de agente farmacológico activo.

50.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 44, caracterizado además porque la composición contiene de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg de agente

farmacológico activo.

51.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 44, caracterizado además porque la composición contiene de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg de agente farmacológico activo.

52.- El procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 44, caracterizado además porque la composición contiene de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg de agente farmacológico activo.

53.- El producto del procedimiento de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 41 a 52.

54.- Una composición farmacéutica que comprende una pluralidad de pellas con recubrimiento entérico, dichas pellas comprendiendo:

a) un agente farmacológico activo que comprende de aproximadamente 20% a aproximadamente 40% en peso de la composición farmacéutica; b) un componente llenador que comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 70% en peso de la composición farmacéutica; c) un componente de recubrimiento de sellado opcional que, cuando está presente, comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 3% en peso de la composición farmacéutica; d) un componente de recubrimiento entérico que comprende de aproximadamente 8% a aproximadamente 16% en peso de la composición farmacéutica; e) un componente deslizante opcional que, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 3% en peso de la composición farmacéutica; f) un componente plastificador opcional que, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 2.0% en peso de la composición farmacéutica; g) un componente neutralizador opcional que, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.03% a aproximadamente 0.3% en peso de la composición

farmacéutica; h) un componente de agente tensioactivo opcional que, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.001% a aproximadamente 0.3% en peso de la composición farmacéutica; e i) un componente lubricante opcional que, cuando está presente, comprende de aproximadamente 2.0% a aproximadamente 3.5% en peso de la composición farmacéutica; en donde el agente farmacológico activo comprende clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina.

55.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 54, caracterizada además porque: el componente llenador comprende celulosa microcristalina; el componente de recubrimiento entérico comprende un copolímero metacrílico con un grupo aniónico funcional; el componente deslizante, cuando está presente, comprende monoglicéridos y diglicéridos; el componente plastificador, cuando está presente, comprende citrato de trietilo; el componente neutralizador, cuando está presente, comprende NaOH; el componente de agente tensioactivo, cuando está presente, comprende polisorbato 80; y el componente lubricante, cuando está presente, comprende talco.

56.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 54 ó 55, caracterizada además porque cada uno de dichos componentes (c), (e), (f), (g), (h) e (i) está presente en dicha composición.

57.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 54 a 56, caracterizada además porque la composición contiene de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 5.0 mg de agente farmacológico activo.

58.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 54 a 56, caracterizada además porque contiene de aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 3.0 mg de agente

farmacológico activo.

59.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 54 a 56, caracterizada además porque contiene de aproximadamente 20 mg a aproximadamente 30 mg de agente farmacológico activo.

60.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 54 a 56, caracterizada además porque contiene de aproximadamente 24.0 mg a aproximadamente 26.0 mg de agente farmacológico activo.

10 61.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 54 a 56, caracterizada además porque contiene de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 100 mg de agente farmacológico activo.

15 62.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 54 a 56, caracterizada además porque contiene de aproximadamente 70 mg a aproximadamente 80 mg de agente farmacológico activo.

20 63.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 54 a 56, caracterizada además porque contiene de aproximadamente 75 mg a aproximadamente 125 mg de agente farmacológico activo.

25 64.- La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 54 a 56, caracterizada además porque contiene de aproximadamente 90 mg a aproximadamente 110 mg de agente farmacológico activo.

65.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además porque: a) el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 30% a aproximadamente 45% en

peso de la composición farmacéutica; b) el componente llenador comprende de aproximadamente 40% a aproximadamente 60% en peso de la composición farmacéutica; c) el componente de recubrimiento de sellado opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.5% a

5 aproximadamente 3% en peso de la composición farmacéutica; d) el componente de recubrimiento entérico comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la composición farmacéutica; e) el componente deslizante opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la composición

10 farmacéutica; f) el componente plastificador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1.5% en peso de la composición farmacéutica; g) el componente neutralizador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.8% en peso de la composición farmacéutica; h) el componente de agente

15 tensioactivo opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.05% en peso de la composición farmacéutica; e i) el componente lubricante opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% en peso de la composición farmacéutica.

20 66.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además porque: a) el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 50% a aproximadamente 70% en peso de la composición farmacéutica; b) el componente llenador comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso de la

25 composición farmacéutica; c) el componente de recubrimiento de sellado opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% en peso de la composición farmacéutica; d) el componente de recubrimiento entérico comprende de aproximadamente 5% a

aproximadamente 15% en peso de la composición farmacéutica; e) el componente deslizante opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la composición farmacéutica; f) el componente plastificador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1.5% en peso de la composición farmacéutica; g) el componente neutralizador opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.8% en peso de la composición farmacéutica; h) el componente de agente tensioactivo opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.05% en peso de la composición farmacéutica; e i) el componente lubricante opcional, cuando está presente, comprende de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% en peso de la composición farmacéutica.

67.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además porque: a) el agente farmacológico activo comprende de aproximadamente 60% a aproximadamente 70% en peso de la composición farmacéutica; b) el componente llenador comprende de aproximadamente 10% a aproximadamente 30% en peso de la composición farmacéutica; c) el componente de recubrimiento de sellado opcional comprende, cuando está presente, de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 3% en peso de la composición farmacéutica; d) el componente de recubrimiento entérico comprende de aproximadamente 5% a aproximadamente 15% en peso de la composición farmacéutica; e) el componente deslizante opcional comprende, cuando está presente, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% en peso de la composición farmacéutica; f) el componente plastificador opcional comprende, cuando está presente, de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 1.5% en peso de la composición farmacéutica; g) el componente neutralizador opcional

comprende, cuando está presente, de aproximadamente 0.01% a aproximadamente 0.8% en peso de la composición farmacéutica; h) el componente de agente tensioactivo opcional comprende, cuando está presente, de aproximadamente 0.005% a aproximadamente 0.05% en peso de la composición farmacéutica; e i) el componente lubricante opcional comprende, cuando está presente, de aproximadamente 1% a aproximadamente 4% en peso de la composición farmacéutica.

68.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 67, caracterizada además porque el componente llenador comprende uno o más de celulosa microcristalina, lactosa, almidón, carboximetilcelulosa, goma de celulosa, polietilenglicol, celulosas sustituidas, etilcelulosa, carboxietilcelulosa, hidroxietilcelulosas, fosfatos de calcio, fosfato dicálcico anhidro, aluminosilicatos de metal, aluminometasilicato de magnesio, azúcar o compuestos que contienen carbohidratos, manitol, sacarosa, maltodextrina, sorbitol, almidón, xilitol, fosfatos de metal, carbonatos de metal y carbonato de magnesio; el componente de recubrimiento entérico comprende uno o más de un copolímero metacrílico, copolímero de ácido metacrílico, un sistema de recubrimiento entérico que contiene HPMC, CAP, HPMCP, un polímero acrílico u otro recubrimiento basado en acrilato, metacrilato o ftalato de acetato de celulosa; el componente deslizante opcional, cuando está presente, comprende uno o más de monoglicéridos y diglicéridos, talco, dióxido de silicio, ácido esteárico, almidón, celulosa pulverizada, lactosa, estearatos, fosfatos de calcio, carbonato de magnesio, óxido de magnesio, silicatos y aerogeles de dióxido de silicio; el componente plastificador opcional, cuando está presente, comprende uno o más de citrato de trietilo, sebacato de dibutilo, polietilenglicol, propilenglicol, triacetina, sorbitol, citrato de tributilo, citrato de acetiltributilo, citrato de acetiltrietilo, ftalato de dibutilo, citrato de trietilo y trietanolamina; el componente

neutralizador opcional, cuando está presente, comprende uno o más de NaOH, KOH y NH₄OH; el componente de agente tensioactivo opcional, cuando está presente, comprende uno o más de polisorbato 80, lauril sulfato de sodio, palmitato de sacarosa, poloxámero, docusato sódico y ésteres de ácido graso de polioxietileno sorbitán, estearatos de polioxietileno, ésteres de ácido graso de sacarosa y ésteres de ácido graso de sorbitán; y el componente lubricante opcional, cuando está presente, comprende uno o más de talco, estearatos metálicos, dióxido de silicio, estearil fumarato de sodio, ésteres de ácido graso, ácidos grasos, alcoholes grasos, behenato de glicerilo, aceite mineral, parafinas, aceites vegetales hidrogenados, leucina, polietilenglicoles, lauril sulfatos metálicos, Aerosil® 200 y cloruro de sodio.

69.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 68, caracterizada además porque el componente llenador comprende celulosa microcristalina; el componente de recubrimiento entérico comprende un copolímero metacrílico con un grupo aniónico funcional; el componente deslizante opcional, cuando está presente, comprende monoglicéridos y diglicéridos; el componente plastificador opcional, cuando está presente, comprende citrato de trietilo; el componente neutralizador opcional, cuando está presente, comprende NaOH; el componente de agente tensioactivo opcional, cuando está presente, comprende polisorbato 80; y el componente lubricante, cuando está presente, comprende talco.

70.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 69, caracterizada además porque la composición contiene de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 200 mg de agente farmacológico activo.

71.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 69, caracterizada además porque la composición contiene de aproximadamente 50 mg a aproximadamente 750 mg de agente

farmacológico activo.

72.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 69, caracterizada además porque la composición contiene de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 750 mg de agente farmacológico activo.

73.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 69, caracterizada además porque la composición contiene de aproximadamente 200 mg a aproximadamente 750 mg de agente farmacológico activo.

74.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 69, caracterizada además porque la composición contiene de aproximadamente 300 mg a aproximadamente 750 mg de agente farmacológico activo.

75.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 69, caracterizada además porque la composición contiene aproximadamente 2 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 25 mg, aproximadamente 50 mg, aproximadamente 75 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 700 mg o aproximadamente 750 mg de agente farmacológico activo.

76.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 75, caracterizada además porque la composición comprende una pluralidad de pellas con recubrimiento entérico.

77.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 76, caracterizada además porque dichas pellas con recubrimiento entérico están presentes en una cápsula.

78.- La composición farmacéutica de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 65 a 77, caracterizada además porque comprende un componente de liberación sostenida.

5 79.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 78, caracterizada además porque dicho componente de liberación sostenida es un recubrimiento dispuesto entre dicho componente de recubrimiento de sellado opcional y dicho componente de recubrimiento entérico.

10 80.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 78 ó 79, caracterizada además porque dicho componente de liberación sostenida comprende un excipiente para el control de la liberación.

15 81.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 80, caracterizada además porque dicho excipiente para el control de la liberación comprende uno o más de gelatina, laca, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), ftalato de acetato de celulosa (CAP), copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), behenato de glicerilo, parafina o cera de carnauba.

20 82.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 11, caracterizada además porque comprende un componente de liberación sostenida.

25 83.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 82, caracterizada además porque dicho componente de liberación sostenida es un recubrimiento dispuesto entre dicho componente de recubrimiento de sellado opcional y dicho componente de recubrimiento entérico.

84.- La composición farmacéutica de conformidad con la

reivindicación 82 u 83, caracterizada además porque dicho recubrimiento de liberación sostenida comprende un excipiente para el control de la liberación.

85.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 84, caracterizada además porque dicho excipiente para el control de la liberación comprende uno o más de gelatina, laca, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), etilcelulosa (EC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa (HPMCP), ftalato de acetato de celulosa (CAP), copolímeros de ácido metacrílico/metacrilato de metilo, ftalato de acetato de polivinilo (PVAP), behenato de glicerilo, parafina o cera de carnauba.

86.- Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]-diazepino[6,7,1-ij]quinolina, en una forma con recubrimiento entérico.

87.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 86, caracterizada además porque comprende un recubrimiento de liberación sostenida.

88.- Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]-diazepino[6,7,1-ij]quinolina, dicha composición siendo efectiva para proveer un perfil de concentración media en plasma para (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina en pacientes humanos con esquizofrenia, que tiene un AUC_{ss} medio de aproximadamente 33.23 hr*ng/mL ± 20% para una dosificación de 100 mg de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c]-[1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina, o un valor de AUC medio respectivo casi proporcional al mismo, para una dosis total diferente de 100 mg.

89.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 88, caracterizada además porque dicho clorhidrato de

(9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-[6,7,1-ij]quinolina, está presente en una forma con recubrimiento entérico.

90.- Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]-
5 diazepino[6,7,1-ij]quinolina, dicha composición siendo efectiva para proveer un perfil de concentración media en plasma para (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina en pacientes humanos con esquizofrenia, que tiene un AUCss medio de aproximadamente $54.88 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL} \pm 20\%$ para una dosificación de
10 150 mg de clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-[6,7,1-ij]quinolina, o un valor de AUC medio respectivo casi proporcional al mismo, para una dosis total diferente de 150 mg.

91.- La composición farmacéutica de conformidad con la
15 reivindicación 90, caracterizada además porque dicho clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-[6,7,1-ij]quinolina, está presente en una forma con recubrimiento entérico.

92.- Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]-
20 diazepino[6,7,1-ij]quinolina, dicha composición siendo efectiva para proveer un perfil de concentración media en plasma para (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina en pacientes humanos con esquizofrenia, que tiene un AUCss medio de aproximadamente $173.49 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL} \pm 20\%$ para una dosificación de
25 250 mg de clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-[6,7,1-ij]quinolina, o un valor de AUC medio respectivo casi proporcional al mismo, para una dosis total diferente de 250 mg.

93.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 92, caracterizada además porque dicho clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-[6,7,1-ij]quinolina, está presente en una forma con recubrimiento entérico.

5 94.- Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]-diazepino[6,7,1-ij]quinolina, dicha composición siendo efectiva para proveer un perfil de concentración media en plasma para (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-
10 ij]quinolina en humanos sanos, que tiene un AUCss medio de aproximadamente $8.73 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL} \pm 20\%$ para una dosificación de 25 mg de clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-[6,7,1-ij]quinolina, o un valor de AUC medio respectivo casi proporcional al mismo, para una dosis total diferente de
15 25 mg.

95.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 94, caracterizada además porque dicho clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-[6,7,1-ij]quinolina, está presente en una forma con recubrimiento entérico.

20 96.- Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]-diazepino[6,7,1-ij]quinolina, dicha composición siendo efectiva para proveer un perfil de concentración media en plasma para (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-
25 ij]quinolina en humanos sanos, que tiene un AUCss medio de aproximadamente $26.49 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL} \pm 20\%$ para una dosificación de 50 mg de clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c]-[1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina, o un valor de AUC medio respectivo casi

nº 191

proporcional al mismo, para una dosis total diferente de 50 mg.

97.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 96, caracterizada además porque dicho clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-
5 [6,7,1-ij]quinolina, está presente en una forma con recubrimiento entérico.

98.- Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]-
diazepino[6,7,1-ij]quinolina, dicha composición siendo efectiva para proveer un perfil de concentración media en plasma para (9aR,12aS)-
10 4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-
ij]quinolina en humanos sanos, que tiene un AUC_{ss} medio de aproximadamente 24.95 hr*ng/mL $\pm$ 20% para una dosificación de 75 mg de clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta-
[c][1,4]diazepino-[6,7,1-ij]quinolina, o un valor de AUC medio respectivo casi
15 proporcional al mismo, para una dosis total diferente de 75 mg.

99.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 98, caracterizada además porque dicho clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-
[6,7,1-ij]quinolina, está presente en una forma con recubrimiento entérico.

100.- Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]-
diazepino[6,7,1-ij]quinolina, dicha composición siendo efectiva para proveer un perfil de concentración media en plasma para (9aR,12aS)-
4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-
25 ij]quinolina en humanos sanos, que tiene un AUC_{ss} medio de aproximadamente 62.76 hr*ng/mL $\pm$ 20% para una dosificación de 100 mg de clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta-
[c][1,4]diazepino-[6,7,1-ij]quinolina, o un valor de AUC medio respectivo casi

proporcional al mismo, para una dosis total diferente de 100 mg.

101.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 100, caracterizada además porque dicho clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-
5 [6,7,1-ij]quinolina, está presente en una forma con recubrimiento entérico.

102.- Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]-diazepino[6,7,1-ij]quinolina, dicha composición siendo efectiva para proveer un perfil de concentración media en plasma para (9aR,12aS)-
10 4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina en humanos sanos, que tiene un AUCss medio de aproximadamente $109.50 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL} \pm 20\%$ para una dosificación de 150 mg de clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta-
[c][1,4]diazepino-[6,7,1-ij]quinolina, o un valor de AUC medio respectivo casi
15 proporcional al mismo, para una dosis total diferente de 150 mg.

103.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 102, caracterizada además porque dicho clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-
[6,7,1-ij]quinolina, está presente en una forma con recubrimiento entérico.

20 104.- Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]-diazepino[6,7,1-ij]quinolina, dicha composición siendo efectiva para proveer un perfil de concentración media en plasma para (9aR,12aS)-
4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-
25 ij]quinolina en humanos sanos, que tiene un AUCss medio de aproximadamente $234.75 \text{ hr} \cdot \text{ng/mL} \pm 20\%$ para una dosificación de 250 mg de clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta-
[c][1,4]diazepino-[6,7,1-ij]quinolina, o un valor de AUC medio respectivo casi

proporcional al mismo, para una dosis total diferente de 250 mg.

105.- La composición farmacéutica de conformidad con la reivindicación 104, caracterizada además porque dicho clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-
5 [6,7,1-ij]quinolina, está presente en una forma con recubrimiento entérico.

106.- Una composición farmacéutica que comprende clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]-diazepino[6,7,1-ij]quinolina, dicha composición siendo efectiva para proveer un $T_{\text{máx}}$ de aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6.5 horas en un
10 humano sano o en un paciente.

107.- Una forma de dosificación unitaria que comprende de aproximadamente 2 a aproximadamente 150 mg de clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-
[6,7,1-ij]quinolina, la forma de dosificación proveyendo una $C_{\text{máx}}$ de
15 (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-
[6,7,1-ij]quinolina entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 horas después de la administración a un sujeto.

108.- Una forma de dosificación unitaria que comprende una cantidad de clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina, la forma de dosificación
20 unitaria caracterizada porque la forma de dosificación comprende un recubrimiento degradable que se caracteriza porque el recubrimiento se degrada de modo que menos de 30% de clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-
25 ij]quinolina es liberado después de 2 horas.

109.- Una forma de dosificación unitaria de un medicamento, que comprende: clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina; y un recubrimiento

degradable que se caracteriza porque el recubrimiento se degrada de modo que menos de 30% de clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina es liberado después de 2 horas.

5 110.- Una forma de dosificación unitaria de un medicamento, que comprende: clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina; y un recubrimiento degradable que se caracteriza porque el recubrimiento se degrada de modo que el clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-
10 decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina es liberado para proveer una $C_{m\acute{a}x}$ de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 horas después de la administración.

15 111.- Una forma de dosificación unitaria de un medicamento que tiene una dosificación uniforme de clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina, la forma de dosificación siendo caracterizada por un perfil de disolución tras la administración oral en la cual el clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-
20 ij]quinolina es liberado, de modo que una $C_{m\acute{a}x}$ de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina ocurre entre aproximadamente 4 y aproximadamente 8 horas después de la administración a un sujeto.

25 112.- La forma de dosificación unitaria de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 107 a 111, caracterizada además porque dicha forma de dosificación comprende una pluralidad de pellas con recubrimiento entérico.

113.- Un método para preparar una formulación que comprenda

clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta-
[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina, el método comprendiendo los pasos de:
proveer pellas que comprendan clorhidrato de (9aR,12aS)-
4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-[6,7,1-

- 5 ij]quinolina; y aplicar a las pellas un recubrimiento entérico que comprenda un
polímero de recubrimiento entérico, en una cantidad que provea un aumento
de peso del polímero de recubrimiento entérico de aproximadamente 12% a
aproximadamente 22% respecto al peso de la pella no recubierta.

- 114.- Un método para preparar una formulación que comprenda
10 clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta-
[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina, el método comprendiendo los pasos de:
proveer pellas que comprendan clorhidrato de (9aR,12aS)-
4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-[6,7,1-
ij]quinolina; y aplicar a las pellas un recubrimiento entérico en donde el
15 recubrimiento se degrada después de la administración de la formulación, de
modo que el clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-
decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina sea liberado, de modo
que una $C_{máx}$ de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-
decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina ocurra entre
20 aproximadamente 4 y aproximadamente 8 horas después de la administración
a un sujeto.

- 115.- El método de conformidad con la reivindicación 114,
caracterizado además porque el recubrimiento logra un perfil de disolución
caracterizado por menos de 30% de liberación de clorhidrato de (9aR,12aS)-
25 4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-
ij]quinolina después de 2 horas.

- 116.- Una formulación que comprende clorhidrato de
(9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-

[6,7,1-ij]quinolina, en donde la formulación provee un nivel de clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-[6,7,1-ij]quinolina en sangre y suero que se caracteriza por un valor máximo, seguido de un valor secundario de menor valor.

5 117.- La formulación de conformidad con la reivindicación 116, caracterizada además porque el clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina está presente en una forma con recubrimiento entérico.

10 118.- Una formulación que comprende clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-[6,7,1-ij]quinolina, en donde la formulación provee la liberación de clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-[6,7,1-ij]quinolina a un pH mayor de aproximadamente 5.

15 119.- Una formulación que comprende clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino-[6,7,1-ij]quinolina, en donde la liberación de clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina después de la administración a un sujeto, es retardada.

no 97 148

RESUMEN DE LA INVENCI N

La presente invención provee formulaciones de dosificación sólidas de derivados de [1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina, y procedimientos para su fabricación; en algunas modalidades particulares, la presente invención provee formulaciones novedosas del agente antipsicótico y antiobesidad clorhidrato de (9aR,12aS)-4,5,6,7,9a,10,11,12,12a-decahidrociclopenta[c][1,4]diazepino[6,7,1-ij]quinolina, es decir, clorhidrato del compuesto A.

10

15

20

MG

P07/652F

TRADUCCION DE FIGURAS

25

Figura 1:

Compound A plasma concentration: Concentración del compuesto A en plasma

Capsule: Cápsula

00143

Solution: Solución

Time: Tiempo

5 Figura 2:

Compound A.HCl plasma concentration: Concentración de clorhidrato del compuesto A en plasma

Day: Día

Logarithmic Scale: Escala logarítmica

10 q12h: cada 12 horas

Time: Tiempo

Linear Scale: Escala lineal

Figura 3:

15 Compound A.HCl trough concentration: Concentración de clorhidrato del compuesto A en plasma

Day: Día

Figura 4A:

20 Compound A.HCl C_{max} : $C_{máx}$ de clorhidrato del compuesto A

C_{max} vs Dose: $C_{máx}$ contra dosis

day: día

Compound A.HCl Dose: Dosis de clorhidrato del compuesto A

25 Figura 4B:

Compound A.HCl AUC_{int} : AUC_{int} de clorhidrato del compuesto A

Dose vs AUC: Dosis contra AUC

day: día

Compound A.HCl Dose: Dosis de clorhidrato del compuesto A

Compound A.HCl AUC_{ss}: AUC_{ss} de clorhidrato del compuesto A

Figura 5:

- 5 Compound A.HCl plasma concentration: Concentración de clorhidrato del compuesto A en plasma**

Day: Día

Logarithmic Scale: Escala logarítmica

q12h: cada 12 horas

- 10 Time: Tiempo**

Linear Scale: Escala lineal

Figura 6:

- 15 Compound A.HCl trough concentration: Concentración de clorhidrato del compuesto A en plasma**

Day: Día

Figura 7A:

- 20 Compound A.HCl C_{max}: C_{máx} de clorhidrato del compuesto A**

Day: Día

Compound A.HCl Dose: Dosis de clorhidrato del compuesto A

Compound A.HCl C_{max,ss}: C_{máx,ss} de clorhidrato del compuesto A

- 25 Figura 7B:**

Compound A.HCl AUC_{int}: AUC_{int} de clorhidrato del compuesto A

Day: Día

Compound A.HCl Dose: Dosis de clorhidrato del compuesto A

Compound A.HCl AUC_∞: AUC_∞ de clorhidrato del compuesto A

Figure 1

Compound A plasma concentration (mean $\pm$ SEM) vs time profiles in healthy young subjects receiving a single oral dose of 150 mg Compound A as capsule or solution

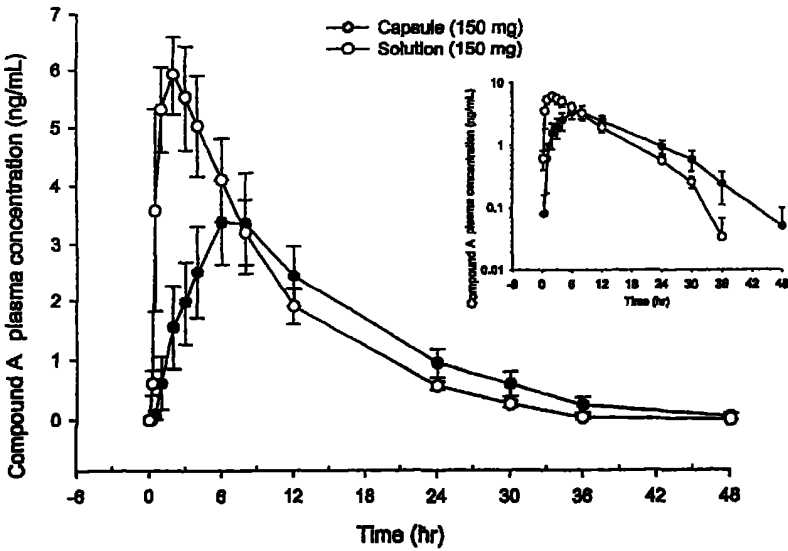
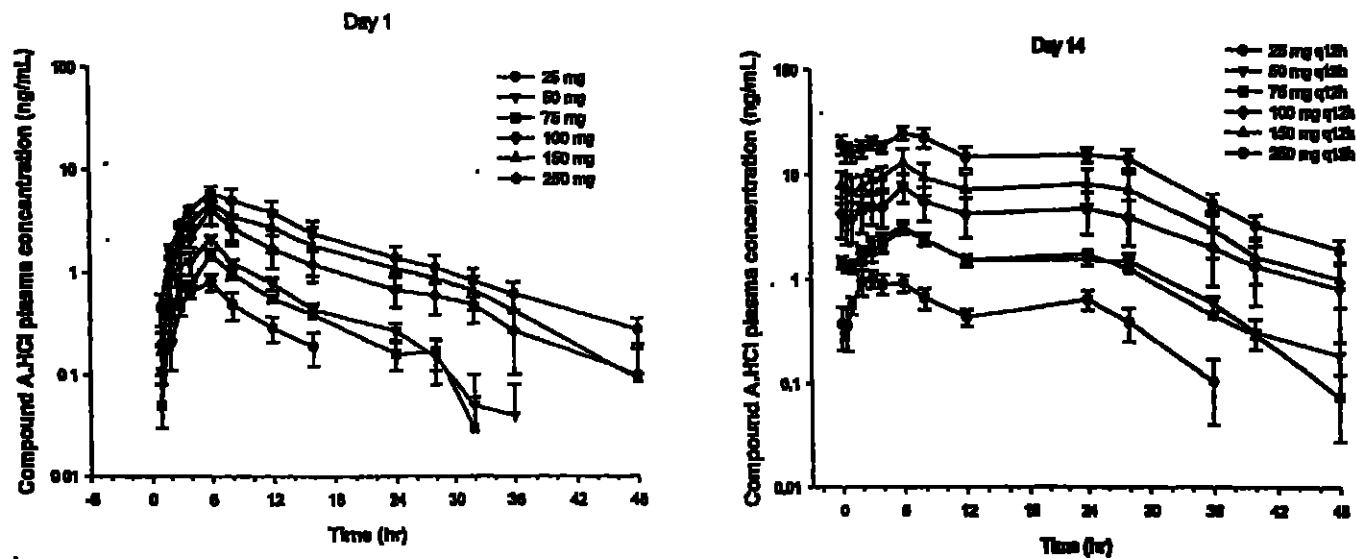


Figure 2
Compound A·HCl plasma concentration (mean ± SEM) vs. time profiles in
healthy subjects receiving single and multiple (q12h) oral doses of
25, 50, 75, 100, 150 or 250 mg Compound A·HCl

Logarithmic Scale



Linear Scale

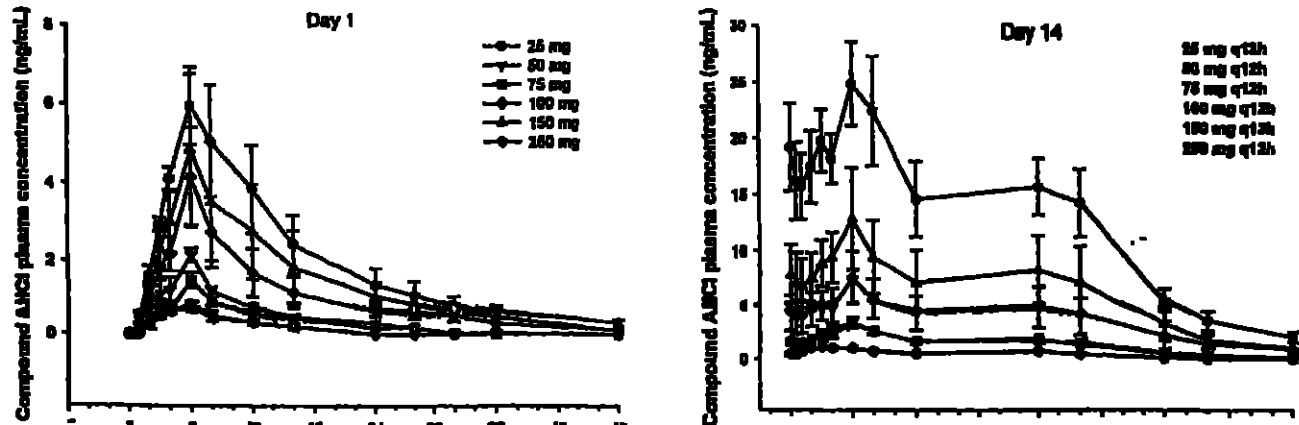


Figure 3
Compound A·HCl trough plasma concentrations in healthy subjects
receiving multiple (q12h) oral doses of 25, 50, 75, 100, 150 or
250 mg Compound A·HCl

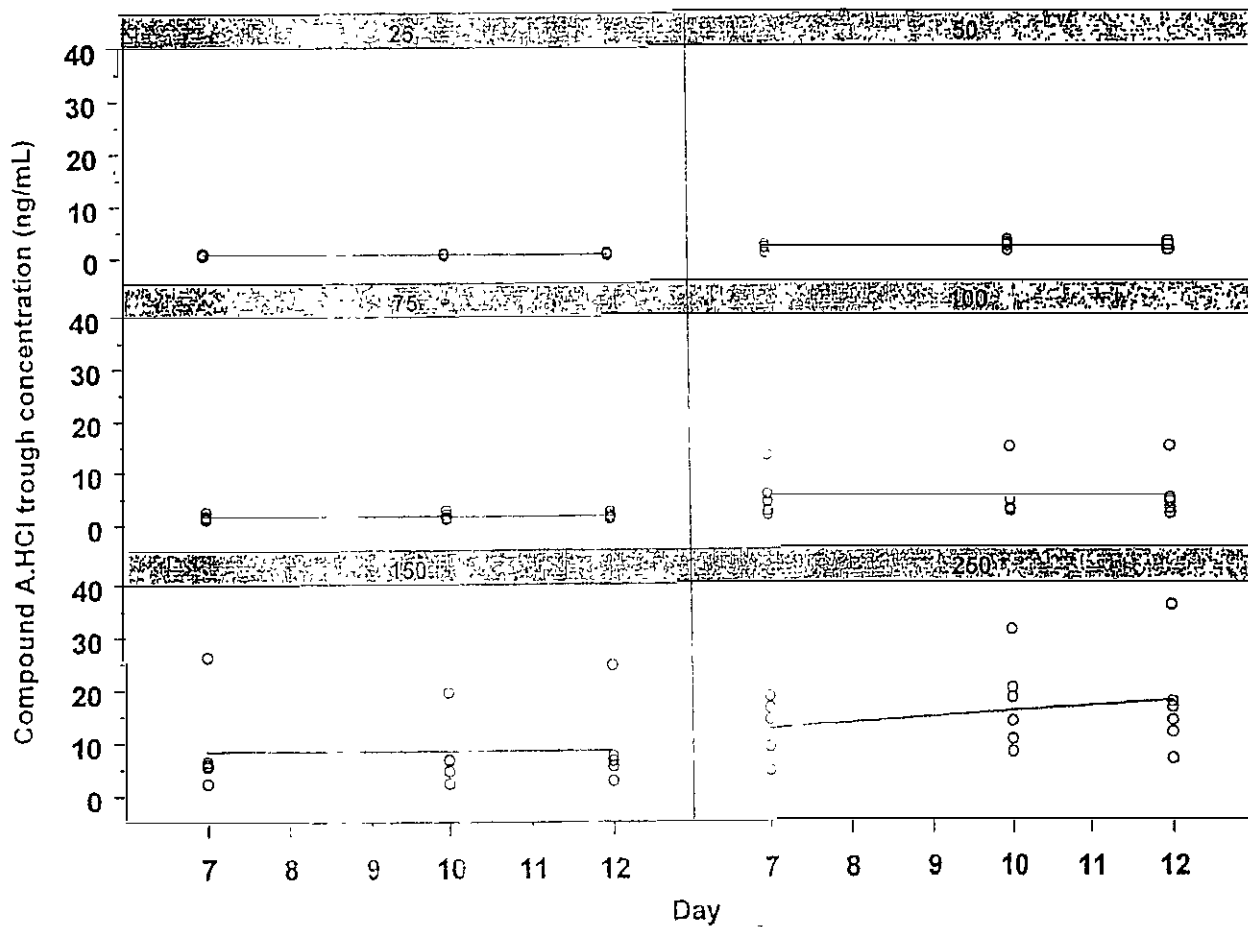
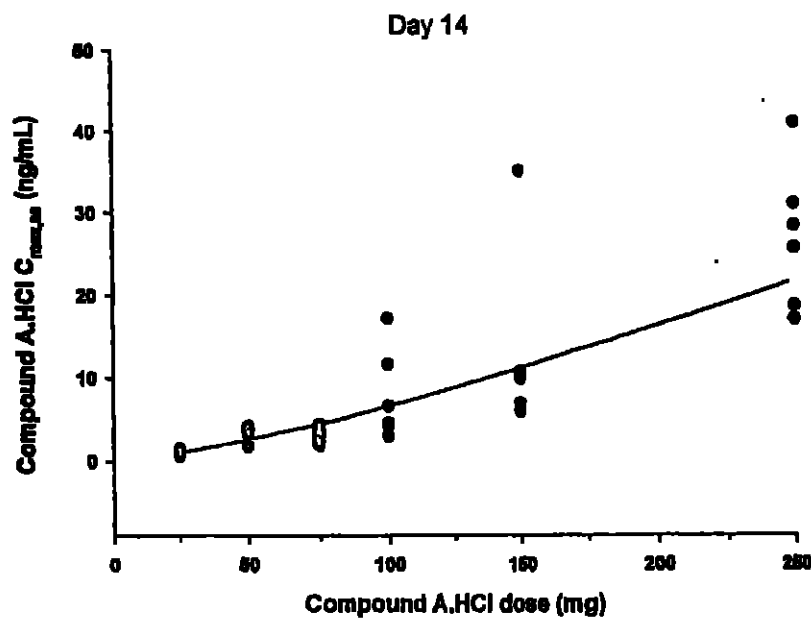
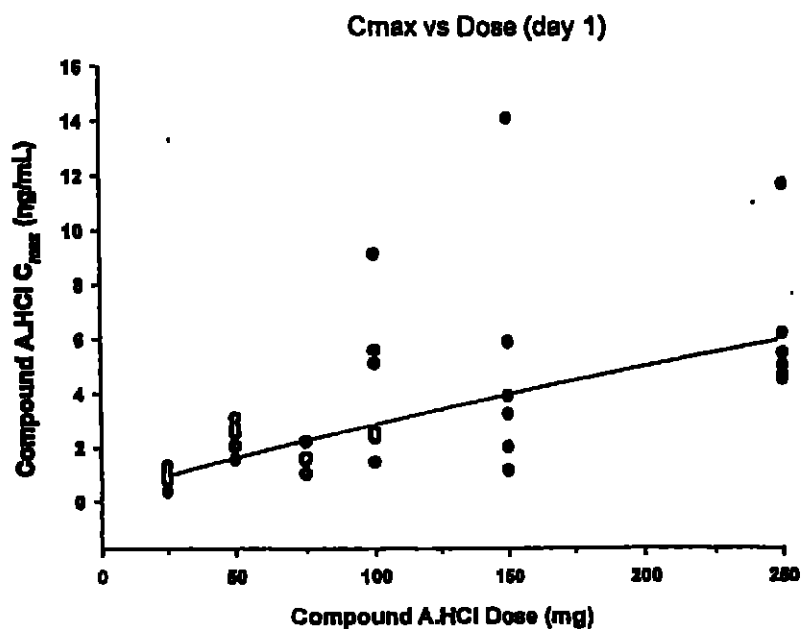


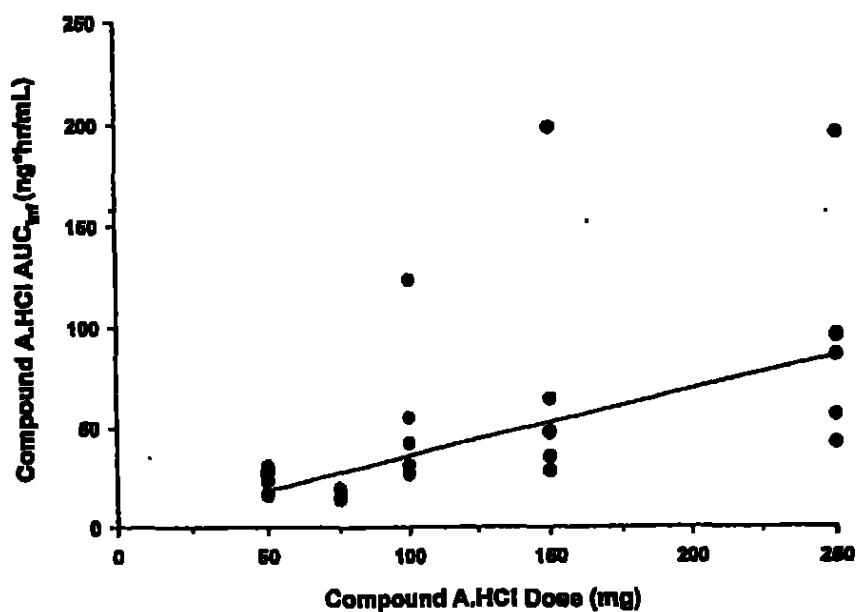
Figure 4A
Relationship between Compound A.HCl C_{max} and dose in healthy young subjects receiving single and multiple (q12h) oral doses of 25, 50, 75, 100, 150, or 250 mg Compound A.HCl



154

Figure 4B
Relationship between Compound A.HCl AUC and dose in healthy young subjects receiving single and multiple (q12h) oral doses of 25, 50, 75, 100, 150, or 250 mg Compound A.HCl

Dose vs AUC - day 1



Day 14

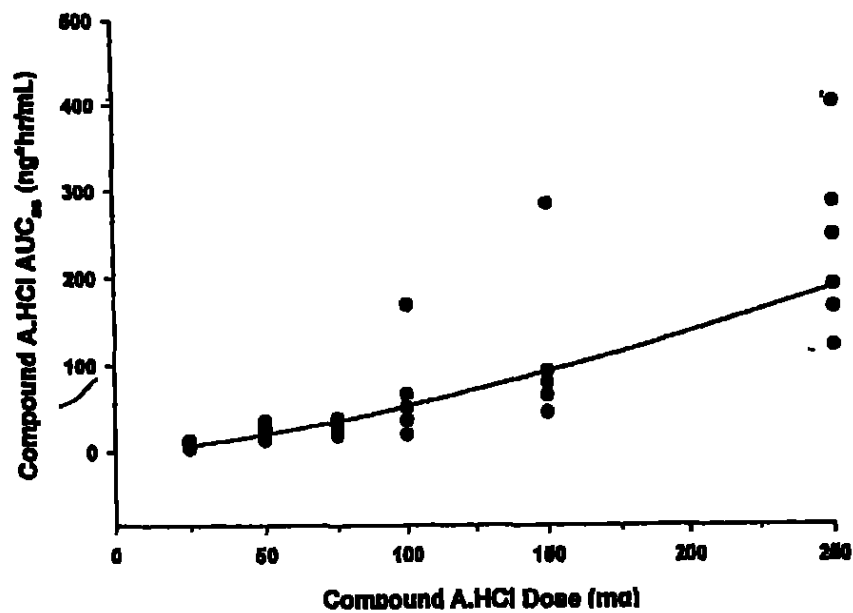
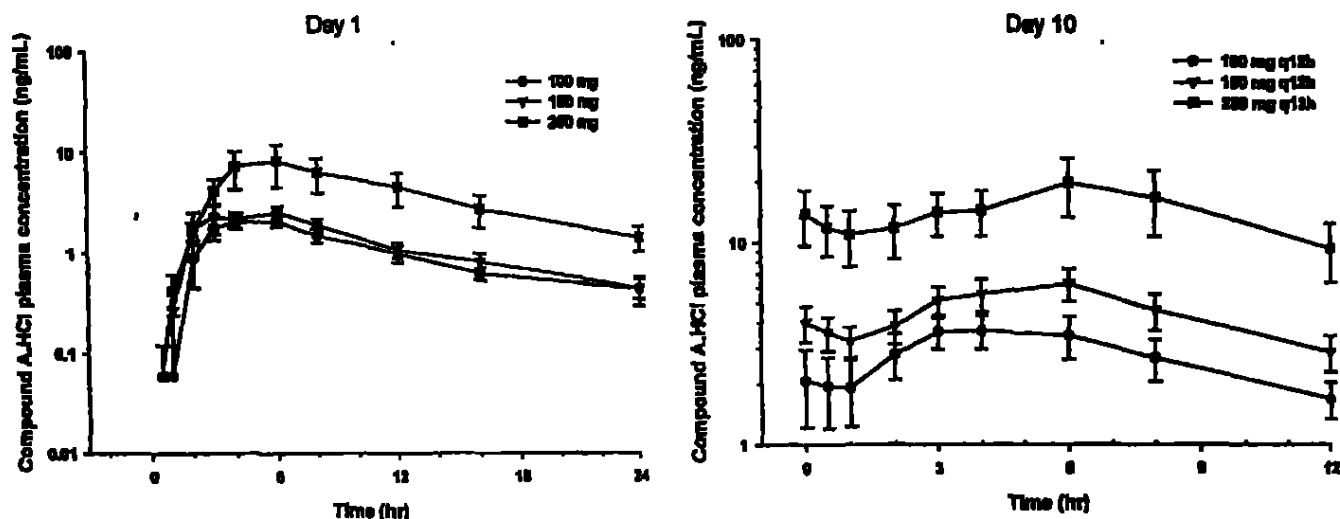


Figure 5
Compound A·HCl plasma concentration (mean $\pm$ SEM) vs. time profiles in
schizophrenic patients receiving single and multiple (q12h)
oral doses of 100, 150 or 250 mg Compound A·HCl

Logarithmic Scale



Linear scale

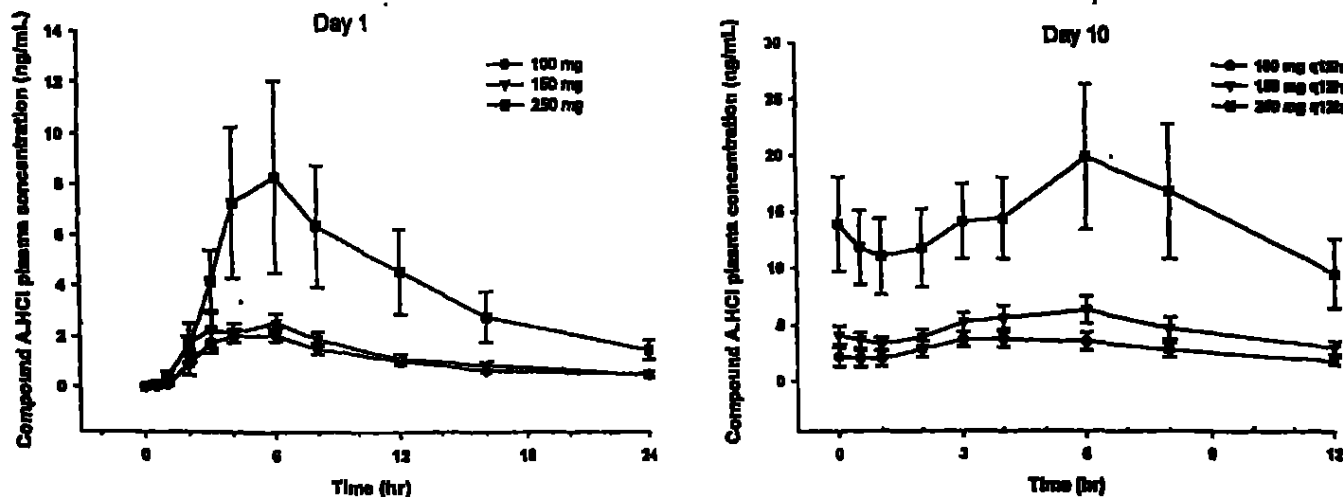


Figure 6
Compound A HCl trough plasma concentrations in schizophrenic patients receiving multiple (q12h) oral doses of 100, 150 or 250 mg Compound A HCl

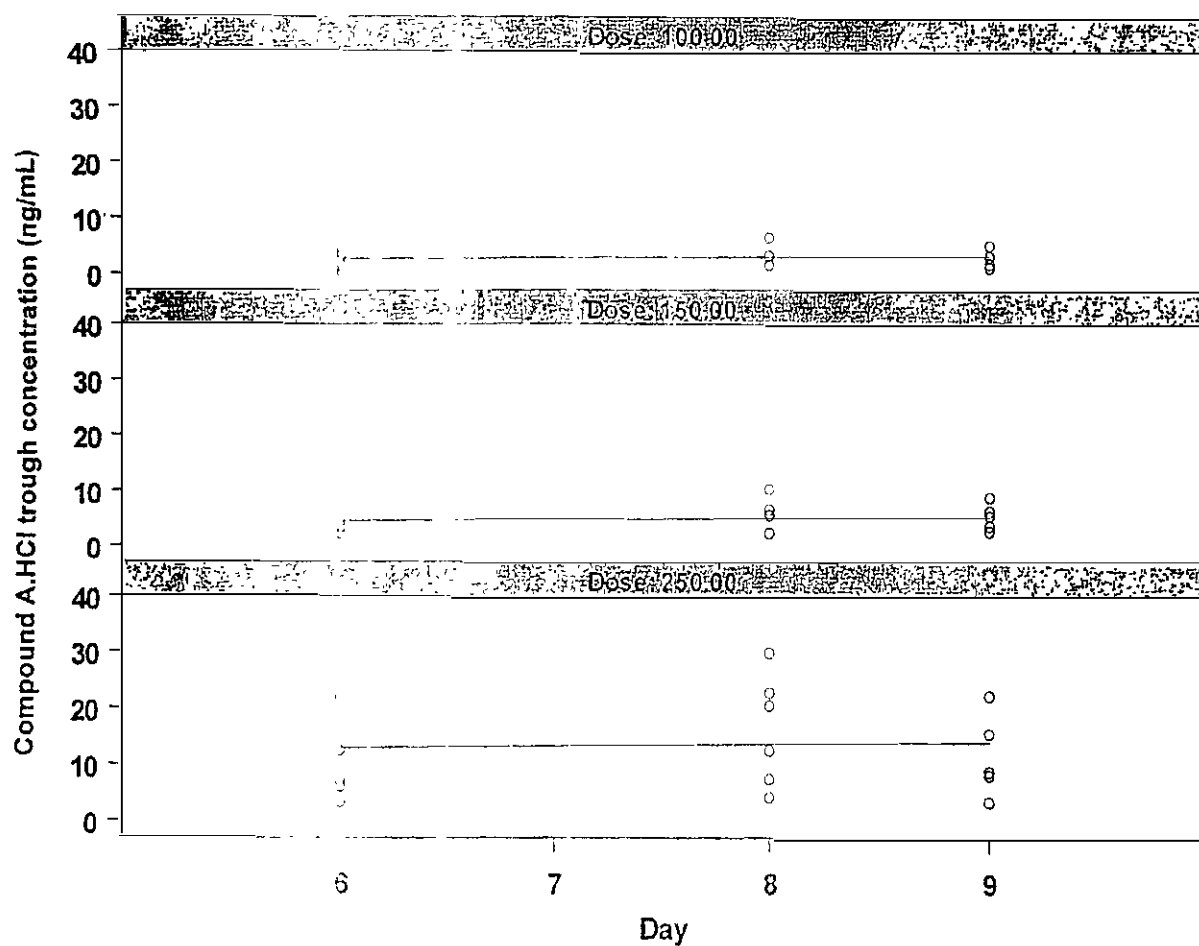
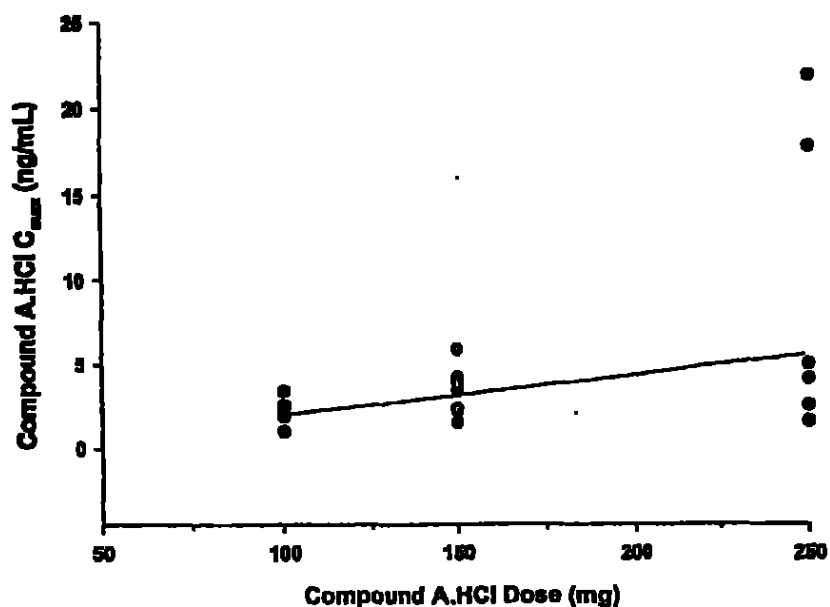


Figure 7A
Relationship between Compound A.HCl C_{max} and dose in schizophrenic patients receiving single and multiple (q12h) oral doses of 100, 150, or 250 mg Compound A.HCl

Day 1



Day 10

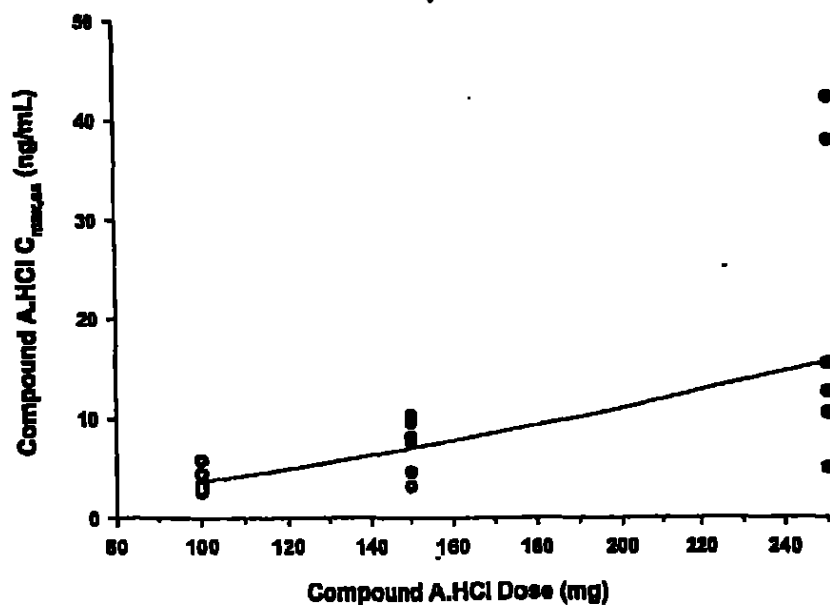
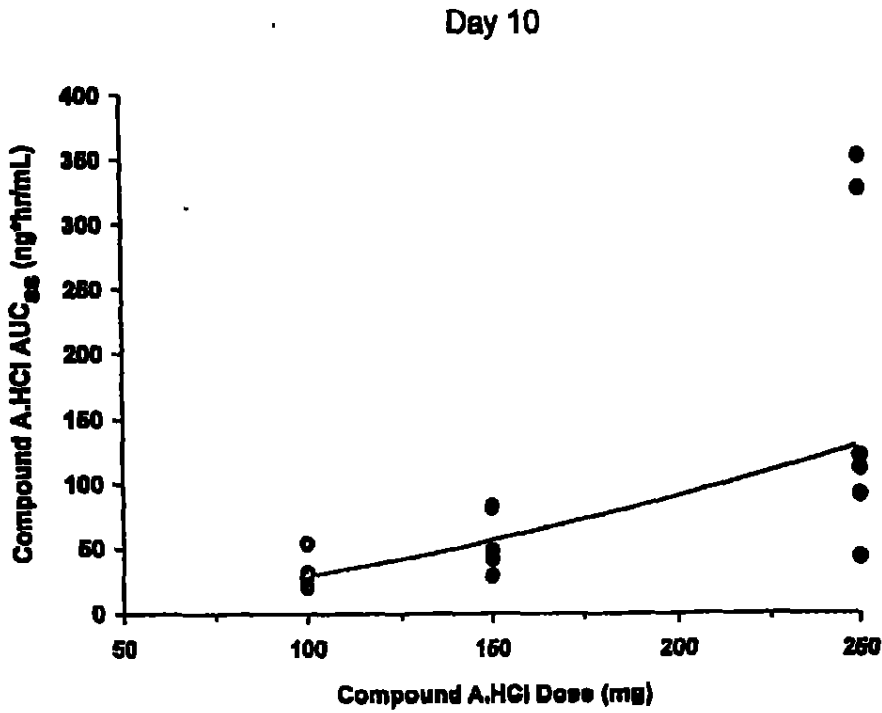
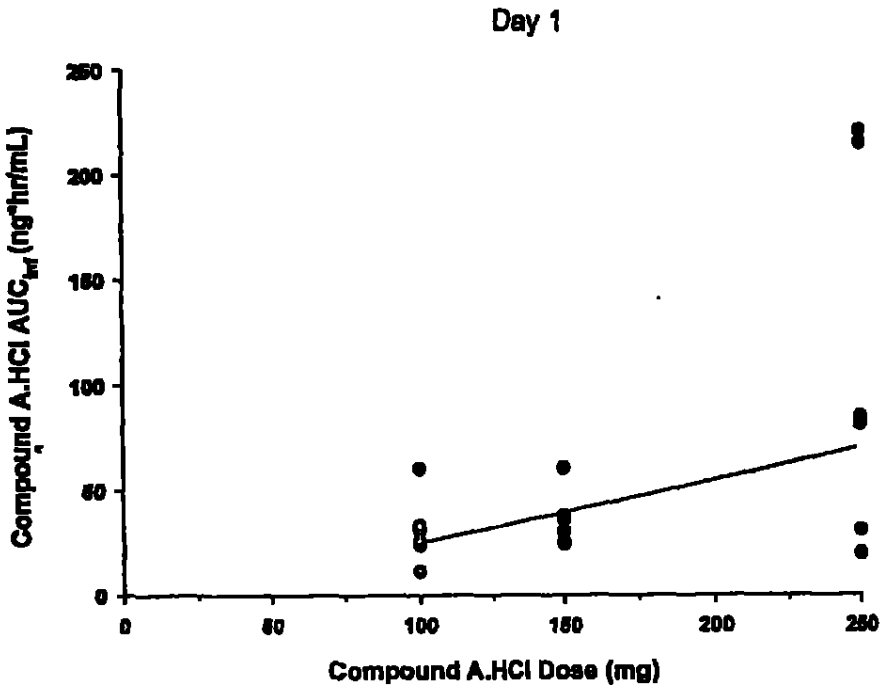


Figure 7B
Relationship between Compound A.HCl AUC and dose in schizophrenic patients receiving single and multiple (q12h) oral doses of 100, 150, or 250 mg Compound A.HCl



INTERNATIONAL SEARCH REPORT

nn201

159

International application No
PCT/US2005/040290

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61K31/5513 A61K9/28 A61P25/18		
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) A61K A61P		
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, WPI Data, PAJ, BIOSIS, EMBASE, 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.
Y	WO 03/091250 A (WYETH; RAMAMOORTHY, SIVARAMAKRISHNAN, P) 6 November 2003 (2003-11-06) cited in the application the whole document	1-119
Y	US 2003/125334 A1 (CHIANG PHOEBE ET AL) 3 July 2003 (2003-07-03) page 1, right-hand column, paragraph 3 page 20, left-hand column, paragraph 4	1-119
Y	US 2004/180875 A1 (LEE TAEKYU ET AL) 16 September 2004 (2004-09-16) page 3, left-hand column, paragraph 5 page 84, right-hand column, paragraph 2 -/-	1-119
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "1" 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 "8" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 1 March 2006		Date of mailing of the international search report 24/03/2006
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax (+31-70) 340-3016		Authorized officer Young, A

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

160

00002

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/040290

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	VOIGT RUDOLF: "Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie" 1984, VERLAG CHEMIE, WEINHEIM; DEERFIELD BEACH; FLORIDA; BASEL 5, XP002370073 page 209 - page 212	1-119

1

161

nn2n3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2005/040290

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 03091250	A	06-11-2003	AU	2003234213 A1	10-11-2003
			BR	0309664 A	22-02-2005
			CA	2481321 A1	06-11-2003
			CN	1662533 A	31-08-2005
			EP	1497293 A1	19-01-2005
			JP	2005529893 T	06-10-2005
			MX	PA04010372 A	03-02-2005
US 2003125334	A1	03-07-2003	US	2005090503 A1	28-04-2005
			US	2005020604 A1	27-01-2005
US 2004180875	A1	16-09-2004	NONE		

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2005/040290

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

To:

STRAHER, Michael, P.
Cozen O'Connor
1900 Market Street
Philadelphia, PA 19103-3508
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

Date of mailing (day/month/year) 03 March 2006 (03.03.2006)	
Applicant's or agent's file reference AM101888	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2005/040290	International filing date (day/month/year) 04 November 2005 (04.11.2005)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 05 November 2004 (05.11.2004)
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
05 November 2004 (05.11.2004)	60/625,290	US	30 January 2006 (30.01.2006)

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

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (October 2005)

Authorized officer

Carlos Roy - Gijsbertus Beijer

Facsimile No. +41 22 740 14 35

Telephone No. +41 22 338 95 61

CRP7C2B9

Ref. folios 205, 206 y 207
"Extracto y Testigos"

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 07-044412- -00000-0000

Fecha: 2007-05-04 16:09:33 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTEIYI Evs: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 207

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE PCT

PATENTE DE INVENCION

☒

MODELO DE UTILIDAD []

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

COMPLETA []

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 []

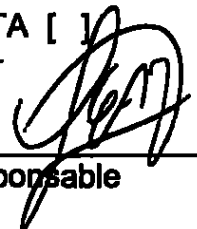
INCOMPLETA []

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 04 MAYO 2007

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

164

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Folio 209

2020
Bogotá D.C.,

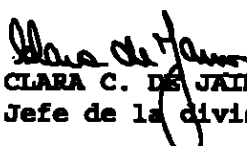
Doctor(a)
CORREA ORDOÑEZ ALVARO
Apoderado(a) y/o Representante de
WYETH

REFERENCIA	Radicación No.	07 44412
	Solicitud internacional	PCT/US2005/040290
	Fecha inicio fase nacional	05/06/2007
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	416
	Oficio No.	3337
	Folios	1

Teniendo en cuenta que la solicitud de privilegio de patente que se tramita bajo el expediente indicado en la referencia, reúne los requisitos de forma establecidos en la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, el Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), el Reglamento y la Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se envía el extracto de la solicitud a la Oficina de Comunicaciones para efecto de su publicación en la Gaceta de Propiedad Industrial.

Cúmplase
Dado en Bogotá DC,

16 JUL. 2007


CLARA C. DE JAIMES
Jefe de la división de Nuevas Creaciones (E)

adpa11