



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA



Delegatura de Propiedad Industrial
División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

08-23493

21 **EXPEDIENTE No**

54 **TÍTULO** FORMAS Y COMPOSICIONES DE DOSIFICACIONES FARMACÉUTICAS

51 **CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL** A 61K 31/44, 9/00

71 **SOLICITANTE** WYETH

DOMICILIO NUEVA JERSEY, ESTADOS UNIDOS

74 **APODERADO** ALVARO CORREA ORDONEZ
TP 20 281

22 **BOGOTÁ, D C.,** MARZO 5, 2008

202099

PETI



Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-023493- -00000-0000

Fecha: 2008-03-05 16:01:15 Dep. 2020 NUECREACION
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONAL
Act. 411 PRESENTACION Folios: 221

ación

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

1

SOLICITUD DE :

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE

(71)

Nombre: WYETH

Dirección: Five Giralda Farms, Madison, New Jersey 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.10-62 Piso 6

Teléfono: 634 1500

Fax: 376 2211

E-Mail: office.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION

C.C.

☒

NIT

☐

C.E.

☐

Otro

☐

Cual

Número

79.143.366 de
Usaquén

TP 20.281

4

INVENTOR (ES)

(72)

Nombre: GHOSH, Krishnendu; NAGI, Arwinder S.; PAN, Xiaohong; LIN, Melissa; LINBERG, Leonid; CAI, Ping; BROWNE, Eric N. C.; BERNATCHEZ, Michel; LANKAU, Mark y RAJE, Sangeeta

Dirección: 11 Hagan Court, Sparkill, NY 10976, Estados Unidos de América; 9 Locust Drive, Thiells, NY 10984, Estados Unidos de América; 22 RoseLawn Road, Highland Mills, New York 10930, Estados Unidos de América; 69 Townsend Road, Wanaque, NY 07465, Estados Unidos de América; 366 Lake Street, Upper Saddle River, New Jersey 07458, Estados Unidos de América; One Christie Drive, New City, NY 10956, Estados Unidos de América; 4141 Edward Higgins Street, Pierrefonds, Québec, Canadá; 3990 Gouin Boulevard East, Montréal, Québec, H1H 1C6, Canadá; 134 Sunnyside Street, Dollard Des Ormeaux, Québec H9A 1V9, Canadá y 2703 Baldeagle Circle, Audubon, PA 19403, Estados Unidos de América, respectivamente

Nacionalidad o Domicilio: Estadounidense, Estadounidense, Chino, Estadounidense, Estadounidense, Estadounidense, Canadiense, Canadiense, Canadiense e Hindú, respectivamente.

5

PCT (85)

Solicitud Internacional No. PCT/US2006/034813

Fecha 06-SEP-06

Publicación Internacional No. WO/2007/030589

Fecha 15-MAR-07

6

Título (54)

FORMAS Y COMPOSICIONES DE DOSIFICACIONES FARMACÉUTICAS

7

Clasificación Internacional (51)

C07D 405/12, A61K 31/44, A61K 9/00, A61K 9/20, C07D 213/75, C07D 405/14

8

Prioridad

SI

☒

NO

☐

(33) País de Origen

US

(32) Fecha

09-SEP-05

(31) Número de Solicitud

60/715,417

9

Comprobante de pago No. 08-12607

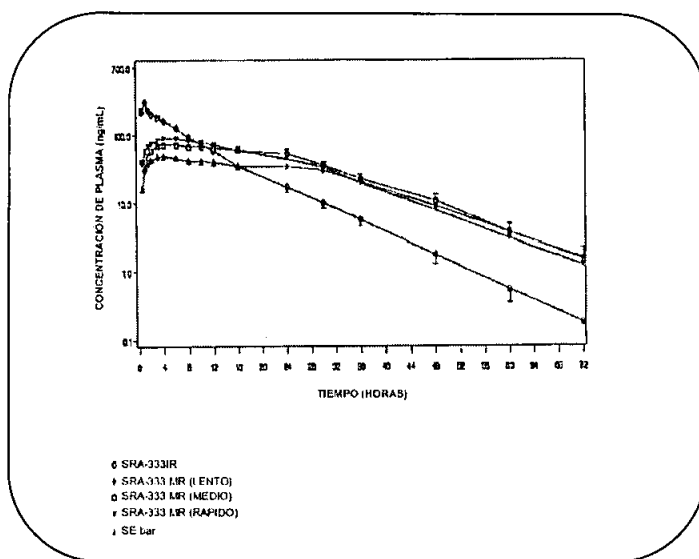
Fecha 13-FEB-08

10

ANEXOS

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

11 FIGURA CARACTERISTICA



12 Solicito la concesión de la patente.

NOMBRE:

FIRMA:

C.C. 79.143.366 de Usaquén

TP 20/281

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

2008 / 004

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 12,607
FECHA : FEBRERO 13 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO



No. 08-023493- -00000-0000

Fecha: 2008-03-05 16:01:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 221

***** CONSIGNACION *****

OSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
BAKER & MCKENZIE	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	1383850	13/02/2008	79,410,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
		TOTAL :	\$ 501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 March 2007 (15.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/030589 A2

(51) International Patent Classification: Not classified

(21) International Application Number:
PCT/US2006/034813

(22) International Filing Date:
6 September 2006 (06.09.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/715,417 9 September 2005 (09.09.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): **GHOSH, Krishnendu** [US/US]; 11 Hagan Court, Sparkill, NY 10976 (US). **NAGA, Arwinder, S.** [US/US]; 9 Locust Drive, Thiells, NY 10984 (US). **PAN, Xiaohong** [CN/US]; 22 RoseLawn Road, Highland Mills, New York 10930 (US). **LIN, Melissa** [US/US]; 69 Townsend Road, Wanaque, NY 07465 (US). **LINBERG, Leonid** [US/US]; 366 Lake Street, Upper Saddle River, New Jersey 07458 (US). **CAI, Ping** [US/US]; One Christie Drive, New City, NY 10956 (US). **BROWNE, Eric N. C.** [CA/CA];

4141 Edward Higgins Street, Pierrefonds, Québec (CA). **BERNATCHEZ, Michel** [CA/CA]; 3990 Gouin Boulevard East, Montréal, Québec, H1H 1C6 (CA). **LANKAU, Mark** [CA/CA]; 134 Sunnyside Street, Dollard Des Ormeaux, Québec H9A 1V9 (CA). **RAJE, Sangeeta** [IN/US]; 2703 Baldeagle Circle, Audubon, PA 19403 (US).

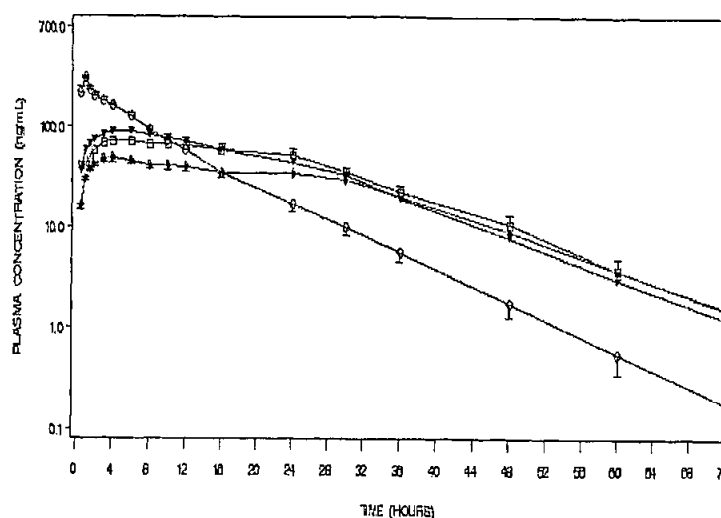
(74) Agents: **LUCI, Joseph** et al.; WOODCOCK WASHBURN LLP, One Liberty Placc-46th Floor, Philadelphia, PA 19103 (US).

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM),

[Continued on next page]

(54) Title: PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND COMPOSITIONS



○ SRA-333 IR
▲ SRA-333 MR (SLOW)
□ SRA-333 MR (MEDIUM)
▲ SRA-333 MR (FAST)
+ SE bar

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

WO 2007/030589 A2

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).

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.

Published:

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

PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND COMPOSITIONS

CROSS REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

[0001] This application claims priority to U.S. Application No. 60/715,417, filed September 9, 2005, the entire disclosure of which is incorporated herein by reference.

FIELD OF THE INVENTION

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

BACKGROUND OF THE INVENTION

[0003] Recent data has suggested that the 5-HT_{1A} receptor is involved in cognitive processing. See, for example, Schechter, L. E., *et al.*, "Lecozotan (SRA-333): A Selective Serotonin 1A Receptor Antagonist That Enhances the Stimulated Release of Glutamate and Acetylcholine in the Hippocampus and Possesses Cognitive-Enhancing Properties," *JPET* 314:1274-1289, 2005. The 5-HT_{1A} receptor antagonist, 4-cyano-N-[(2R)-[4-(2,3-dihydrobenzo [1,4] dioxin-5-yl) piperazin-1-yl] propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride (lecozotan) has been characterized in multiple *in vitro* and *in vivo* pharmacologic assays as a drug to treat cognitive dysfunction. *In vitro* binding and intrinsic activity determinations demonstrated that lecozotan is a potent and selective 5-HT_{1A} receptor antagonist. Using *in vivo* microdialysis, lecozotan (0.3 mg/kg sc) antagonized the decrease in hippocampal extracellular 5-HT induced by a challenge dose (0.3 mg/kg sc) of 8 OH-DPAT and had no effects alone at doses 10-fold higher. Lecozotan significantly potentiated the potassium chloride-stimulated release of glutamate and acetylcholine in the dentate gyrus of the hippocampus. Chronic administration of lecozotan did not induce 5-HT_{1A} receptor tolerance or desensitization in a behavioral model indicative of 5-HT_{1A} receptor function. In

7/US06/34813
 drug discrimination studies, lecozotan (0.01-1 mg/kg im) did not substitute for 8-OH-DPAT and produced a dose-related blockade of the 5-HT_{1A} agonist discriminative stimulus cue. In aged rhesus monkeys, lecozotan produced a significant improvement in task performance efficiency at an optimal dose (1 mg/kg po). Learning deficits induced by the glutamatergic antagonist MK-801 (assessed by perceptually complex and visual spatial discrimination) and by specific cholinergic lesions of the hippocampus (assessed by visual spatial discrimination) were reversed by lecozotan (2 mg/kg im) in marmosets. The heterosynaptic nature of the effects of lecozotan imbues this compound with a novel mechanism of action directed at the biochemical pathologies underlying cognitive loss in Alzheimer's disease.

[0004] Since 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide (lecozotan) and its pharmaceutically acceptable salts, structurally related compounds, metabolites, and combinations thereof are important in the treatment of Alzheimer's Disease, it is important to provide formulations of these active ingredients that provide optimum bioavailability and efficacy. The invention is directed to these, as well as other, important needs.

SUMMARY OF THE INVENTION

[0005] The present invention provides, *inter alia*, formulations comprising 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide, also referred to as lecozotan, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds, metabolites, and combinations thereof.

[0006] Compounds provided by the present invention include:

4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof (e.g., 4-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt) and structurally related compounds and metabolites thereof, including, but not limited to:

{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof; 4-cyano-N-{(2S)-2-[4-(2,3-dihydro-

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

4-cyano-N-(2-piperazin-1-yl-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-4-cyano-N-[2-(4-hydroxy-piperazin-1-yl)-propyl]-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

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

4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(8-hydroxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

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

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

4-cyano-N-(2R-2-piperazin-1-yl-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl}piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]-2-methylpropyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl]-N-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl}piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]butyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl]-N-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl}piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]hexyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl]-N-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl}piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]methyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl]-N-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl}piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]ethyl}-2,3-dihydro-1,4-

benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl}-N-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof; and

4-cyano-N-[2(R)-(4-cyano-benzamido)-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0007] In one embodiment, the compounds are in the form of particles. In one aspect, the particles have a mean diameter of no more than about 20 microns. In another aspect, the particles have a mean diameter of from about 0.75 to about 10 microns. In another aspect, the particles have a mean diameter of from about 2 to about 8 microns.

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

[0009] In some embodiments, compositions and dosage forms of the present invention comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof are substantially free of one or more dimers of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide. "Substantially free," as used in this context, means that the dimers will be present in the compositions in an amount of less than about 0.5% each, by weight, preferably in an amount of less than about 0.3% each, by weight, more preferably in an amount of less than about 0.2% each, by weight, and even more preferably in an amount of less than about 0.1% each, by weight, based on the total weight of the composition, and in the dosage forms in an amount of less than about 0.5% each, by weight, preferably in an amount of less than about 0.3% each, by weight, more preferably in an amount of less than about 0.2% each, by weight, and even more preferably in an amount of less than about 0.1% each, by weight, based on the weight of the active ingredient in the dosage form. Accordingly, the present invention provides formulations comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof that are substantially free of dimers of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide and/or other structurally related compounds of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide. Representative dimers of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide are as shown in formulas 7 and 8.

[0010] Dosage forms of the present invention comprise 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof (e.g., 4-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt), structurally related compounds or metabolites as described herein. In some embodiments, dosage forms of the present invention will comprise 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof and one or more structurally related compounds and/or metabolites. In some embodiments, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a

pharmaceutically acceptable salt form thereof and its structurally related compounds and/or metabolites are present in the dosage form in the form of particles. In one aspect, the particles have a mean diameter of no more than about 20 microns. In another aspect, the particles have a mean diameter of from 0.75 to about 10 microns. In another aspect, the particles have a mean diameter of from about 2 to about 8 microns. In some embodiments, the structurally related compounds and/or metabolites when provided in a dosage form with 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof (e.g., 4-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt) is in an amount of less than about 0.1%, by weight, based on the total weight of the dosage form.

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

[0012] In some embodiments, pharmaceutical compositions and/or dosage forms comprise in addition to the active ingredient (e.g., 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt form thereof) at least one rate controlling polymer and at least one organic acid. In some embodiments, the organic acid is citric acid anhydrate, citric acid monohydrate, ascorbic acid, aspartic acid, glutamic acid, fumaric acid, malic acid or tartaric acid. In some embodiments, the organic acid is citric acid or a polyfunctional organic acid. In some embodiments, the at least one release rate controlling polymer is a methylcellulose. In some embodiments, the polymer is a hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, hydroxyethyl cellulose or hydroxypropyl methylcellulose phthalate. In some embodiments, the hydroxypropyl methylcellulose is hypromellose 2208 or 2910 (e.g., Methocel™ K4M, Methocel™ K15M, Methocel™ KI00M, Methocel™ E10M, Methocel™ E4M, Methocel™ K100LV, Methocel™ E50LV, Methocel™ E5, Methocel™ E6, or Methocel™ E15LV. In some embodiments, the organic acid is citric acid and the rate

controlling polymer is hypromellose 2208, (e.g., Methocel™ K4M premium CR and/or Methocel™ K100M Premium CR).

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

[0014] In some embodiments, pharmaceutical compositions and/or dosage forms of the present invention comprise about 2 to about 45 or 46 parts of a release rate controlling polymer and about 1 to about 5 parts of an organic acid per part of active ingredient. In some embodiments, the pharmaceutical compositions and/or dosage forms comprise about 0.4 to about 10 mg of active ingredient. In some embodiments, the pharmaceutical compositions and/or dosage forms of the present invention comprise about 50 to about 150 mg of rate controlling polymer(s), about 5 to about 50 mg of organic acid(s), about 85 to about 179 mg of filler(s) and about 1 mg of lubricant. In some embodiments, there is from about 2 to about 50 mg of organic acid(s).

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

~~PCT/US2006/034813~~

further comprise at least one lubricant. In some embodiments, the lubricant is magnesium stearate, talc, stearic acid, or colloidal silicon dioxide. In some embodiments, the lubricant is magnesium stearate.

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

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

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

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

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

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

conditions effective to form a tablet thereof. In some embodiments, the tablets are further film coated.

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

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

[0024] In certain aspects, the present invention provides methods of administering to a patient an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier. In some embodiments, the methods comprise administering to a patient an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient and a 24 hour plasma concentration (C_{24}) in a patient, wherein a mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in a patient population is from about 5:1 to about 1.1:1. In certain embodiments, the mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ is from about 3:1 to about 1.1:1, from about 2.8:1 to about 1.1:1, or from about 2.3:1 to about 1.1:1. In certain aspects, the $C_{\max}$ and C_{24} values are measured after administration of a single dose of the oral dosage form to a patient. In some embodiments, the oral dosage form comprises about 5 mg of lecozotan. In certain aspects, the mean $t_{\max}$ in the patient population is about 3.5 hours or greater or about 5 hours or greater. In certain aspects, the mean $C_{\max}$ in the patient population is about 100 ng/ml or lower. In some embodiments, administration of these dosage forms minimizes an adverse side effect associated with the administration of lecozotan to a patient. In some embodiments, these methods include a step of identifying a patient at risk of an adverse side effect through administration of lecozotan; and subsequently administering the oral dosage form to the patient. In certain aspects, the adverse side effect is headache, dizziness, paresthesia, abnormal vision, tinnitus, or a combination thereof.

5
[0025]

In some embodiments, the methods of administering lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier comprise administering to a patient an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient and a 24 hour plasma concentration (C_{24}) in a patient, wherein a mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in a patient population is from about 2.4:1 to about 1.1:1. In certain embodiments, the mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ is from about 2.3:1 to about 1.1:1, from about 2:1 to about 1.1:1, from about 1.9:1 to about 1.1:1 or from about 1.5:1 to about 1.1:1. In certain aspects, the $C_{\max}$ and C_{24} values are measured at steady state in a fasting population. In some embodiments, about 10 mg of lecozotan is provided daily to the patient. In certain aspects, the mean $C_{\max}$ in the patient population is about 350 ng/ml. In some embodiments, administration of these dosage forms minimizes an adverse side effect associated with the administration of lecozotan to a patient. In some embodiments, these methods include a step of identifying a patient at risk of an adverse side effect through administration of lecozotan; and subsequently administering the oral dosage form to the patient. In certain aspects, the adverse side effect is headache, dizziness, paresthesia, abnormal vision, tinnitus, or a combination thereof.

[0026] The present invention also provides methods comprising administering to a patient an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a mean maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient population and a mean 24 hour plasma concentration (C_{24}) in a patient population, wherein a ratio of mean $C_{\max}/\text{mean } C_{24}$ is from about 5:1 to about 0.5:1. In certain aspects the ratio of mean $C_{\max}/\text{mean } C_{24}$ is from about 2.8:1 to about 1.1:1, from about 2:1 to about 1.1:1, or from about 1.5:1 to about 1.1:1. In certain aspects, the $C_{\max}$ and C_{24} values are measured after administration of a single dose of the oral dosage form to a patient. In other aspects, the $C_{\max}$ and C_{24} values are measured at steady state in a fasting population. In some embodiments, the oral dosage form comprises about 5 mg of lecozotan. In some embodiments, administration of these dosage forms minimizes an adverse side effect associated with the administration of lecozotan to a patient. In some embodiments, these methods include a step of identifying a patient at risk of an adverse side effect through administration of lecozotan; and subsequently administering the oral dosage form to the patient. In certain aspects, the adverse side effect is headache, dizziness, paresthesia, abnormal vision, tinnitus, or a combination thereof.

[0027] The present invention also provides methods comprising administering to a patient an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a mean maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient population and a mean 12 hour plasma concentration (C_{12}) in a patient population, wherein a ratio of mean $C_{\max}$ /mean C_{24} is from about 3:1 to about 0.5:1. In certain embodiments, the ratio of mean $C_{\max}$ /mean C_{12} is from about 2:1 to about 1.1:1 or from about 1.5:1 to about 1.1:1. In some embodiments, administration of these dosage forms minimizes an adverse side effect associated with the administration of lecozotan to a patient. In some embodiments, these methods include a step of identifying a patient at risk of an adverse side effect through administration of lecozotan; and subsequently administering the oral dosage form to the patient. In certain aspects, the adverse side effect is headache, dizziness, paresthesia, abnormal vision, tinnitus, or a combination thereof.

[0028] In some embodiments, the present invention provides methods for administering lecozotan to a patient comprising administering to the patient an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the dosage form exhibits an in vitro dissolution profile when measured in a USP type II dissolution apparatus at 50 rpm, in 900 ml of USP pH 6.8 phosphate buffer at 37°C and a sinker is used for each dosage form, wherein no more than 40% of lecozotan is released at about 2 hours of measurement in said apparatus; and from about 50% to about 85% of lecozotan is released at about twelve hours of measurement in said apparatus.

[0029] In some embodiments, the present invention provides methods for administering lecozotan to a patient comprising administering an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier to a patient and (i) achieves a mean $C_{\max}$ in a patient population that is less than the mean $C_{\max}$ obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release formulation to the patient population; (ii) achieves a mean $t_{\max}$ in a patient population that is greater than the $t_{\max}$ obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release formulation to the patient population; and (iii) achieves a curve of concentration of lecozotan over time, the curve having an area under the curve (AUC) in a patient population that is substantially the same as the AUC obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an

17

~~PCT/US2006/034813~~

immediate release dosage form to the patient population. In certain embodiments, the oral dosage form achieves a mean C_{max} of about 100 ng/ml or less and/or a mean t_{max} of from about 4 hours to about 8 hours and/or a mean AUC that is from about 2000 to about 2500 ng h/mL. In one aspect, these measurements are measured after administration of a single dose of the oral dosage form, for example, a single dose of 5 mg of lecozotan. In certain embodiments, the oral dosage form achieves a mean C_{max} of less than 400 ng/mL, for example a mean C_{max} of about 350 ng/mL, and/or a mean t_{max} of from about 4 hours to about 8 hours and/or a mean AUC that is from about 5500 to about 6300 ng h/mL. In certain aspects, these measurements are measured at steady state in a fasting population. In certain aspects, 10 mg of lecozotan is administered daily to the patient. In some embodiments, administration of these dosage forms minimizes an adverse side effect associated with the administration of lecozotan to a patient. In some embodiments, these methods include a step of identifying a patient at risk of an adverse side effect through administration of lecozotan; and subsequently administering the oral dosage form to the patient. In certain aspects, the adverse side effect is headache, dizziness, paresthesia, abnormal vision, tinnitus, or a combination thereof.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

[0030] **FIGURE 1** presents a graph showing mean lecozotan concentration over time for three sustained release formulations and one immediate release formulation after a single dose of 5 mg of lecozotan.

[0031] **FIGURE 2** presents a graph showing mean lecozotan plasma concentration versus time profiles in Alzheimer's patients receiving multiple oral doses of immediate release (5 mg twice daily) and sustained release (10 mg once daily) formulations.

[0032] **FIGURE 3** presents a graph showing lecozotan plasma concentration vs time profile in Alzheimer's patients receiving single and multiple oral doses (QD) doses of 10 mg lecozotan sustained release formulation as described in part 2 of example 8. The data for Day 1 shows from 0 to 24 hours. The data for Day 28 shows 0 to 72 hours.

FIGURE 4

FIGURE 4 presents a graph showing a comparison of lecozotan mean plasma concentrations vs. time profiles in Alzheimer's patients receiving multiple oral doses of IR (5 mg) and SR (10 mg QD) formulations.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

[0034] The present invention provides, *inter alia*, formulations comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds, and/or metabolites. As used herein, the term "formulations" refers to compounds, compositions, and dosage forms, such as, for example, immediate release and sustained release dosage forms.

[0035] The present invention also provides processes for making the formulations and methods of administering them to a mammal.

[0036] Preferred formulations for use in the present invention are those that act as serotonergic agents and have 5-HT_{1A} binding activity. In particular, preferred compounds act as 5-HT_{1A} antagonists. See, for example, US-B-6,784,294, US-B-6,713,626, US-B-6,469,007, US-B-6,586,436, US-A-5,710,149, and US-A-6,127,357, and WO 97/03982, the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entirety for all purposes. Compounds of the present invention, as well as compositions comprising more than one compound of the present invention, can be prepared by those skilled in the art of organic synthesis employing known methods that utilize readily available reagents and starting materials, see, for example, EP-B-0512755, WO 97/03982, US-B-6,127,357, US-B-6,469,007, US-B-6,713,626, and US-B-6,784,294, and US-A-20030208075A1, the disclosures of which are incorporated herein by reference in their entirety for all purposes.

[0037] Such methods include alkylating 1-(2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazine hydrochloride with sulfamate 4,5-dihydro-5S-methyl-3-(2-pyridinyl)-3H[1,2,3]oxathiazole-2,2-dioxide to give a sulfamic acid intermediate which is hydrolyzed to ((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)pyridin-2-yl-amine and then treating ((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)pyridin-2-yl-amine with 4-cyanobenzoyl chloride to give 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-

5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide base. Treatment of 4-cyano-N-
 {(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-
 benzamide base with hydrochloric acid gives its hydrochloride salt.

[0038] In some embodiments of the present invention, preparations comprising 4-cyano-N-
 {(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-
 benzamide and its pharmaceutically acceptable salts are further processed and purified. For
 example, in one embodiment, a preparation comprising p4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-
 benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide prepared by
 methods disclosed herein is dissolved in organic solvent, treated with silica gel, and filtered
 in order to remove structurally related compounds, *e.g.*, dimers represented by Formulas 7
 and 8. The remaining product can then be concentrated and re-crystallized in order to
 provide, *e.g.*, 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-
 propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt.

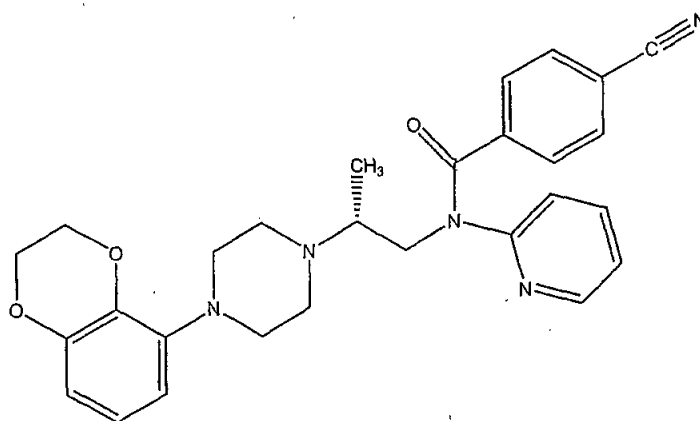
[0039] Preferred formulations of the present invention can be used to modulate, *e.g.*,
 antagonize or agonize, 5-HT_{1A} receptor activity and are useful in the treatment of diseases
 such as CNS disorders, including, but not limited to, schizophrenia, (and other psychotic
 disorders such as paranoia and mania-depressive illness), Parkinson's disease and other motor
 disorders, anxiety (*e.g.*, generalized anxiety disorders, panic attacks, and obsessive
 compulsive disorders), depression (such as by the potentiation of serotonin reuptake
 inhibitors and serotonin norepinephrine reuptake inhibitors), Alzheimer's disease, Tourette's
 syndrome, migraine, autism, attention deficit disorders and hyperactivity disorders. Preferred
 formulations are useful for the treatment of sleep disorders, social phobias, pain,
 thermoregulatory disorders, endocrine disorders, urinary incontinence, vasospasm, stroke,
 eating disorders such as for example obesity, anorexia and bulimia, sexual dysfunction, and
 the treatment of alcohol, drug and nicotine withdrawal.

[0040] Preferred formulations of the present invention are also useful for the treatment of
 cognitive dysfunction including but not limited to cognitive dysfunction associated with mild
 cognitive impairment (MCI), Alzheimer's disease and other dementias including Lewy Body,
 vascular, and post stroke dementias. Cognitive dysfunction associated with surgical
 procedures, traumatic brain injury or stroke can also be treated in accordance with the present

invention. Further, preferred formulations are useful for the treatment of diseases in which cognitive dysfunction is a co-morbidity such as, for example, Parkinson's disease, autism and attention deficit disorders.

[0041] Despite its high solubility in water (about 51 mg/ml at 25°C), 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide and its salts are preferably provided in micronized form. As such, the present invention provides formulations comprising 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds, or metabolites in micronized and in non-micronized form. For purposes of the present invention, a compound in micronized form is in the form of particles having a mean diameter of no more than about 20 microns. It is understood that compounds of the present invention can be in the form of particles having a mean diameter of greater than about 20 microns, for example in the form of particles having a mean diameter from about 20 microns to about 300 or about 500 microns. Preferably, the particles have a mean diameter of about 10 microns, more preferably a mean diameter from about 0.75 to about 10 microns, even more preferably from about 2 to about 8 microns. Methods of micronization or particle size reduction are known and are thus not described herein in detail.

[0042] As will be recognized, 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide is represented by the following formula:



Formula 1

[0043] Within the present invention, the compounds of formula 1 can be prepared in the form of pharmaceutically acceptable salts. As used herein, the term "pharmaceutically

acceptable salts," refers to salts prepared from pharmaceutically acceptable non-toxic acids, including inorganic salts, and organic salts. Suitable non-organic salts include, for example, inorganic and organic acids such as acetic, benzenesulfonic, benzoic, camphorsulfonic, citric, ethenesulfonic, fumaric, gluconic, glutamic, hydrobromic, hydrochloric, isethionic, lactic, malic, maleic, mandelic, methanesulfonic, mucic, nitric, pamoic, pantothenic, phosphoric, succinic, sulfuric, tartaric acid, p-toluenesulfonic and the like. Particularly preferred are hydrochloric, hydrobromic, phosphoric, and sulfuric acids, and most preferably is the hydrochloride salt.

[0044] In certain embodiments, formulations comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salts thereof will also comprise one or more structurally related compounds that can be detected and quantified using known methods. Examples of such structurally related compounds include, but are not limited to, those compounds represented by Formulas 2-9 and pharmaceutically acceptable salts thereof, including, for example:

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

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

4-cyano-N-(2-piperazin-1-yl-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

4-cyano-N-[(2R)-2-piperazin-1-yl-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-4-cyano-N-[2-(4-hydroxy-piperazin-1-yl)-propyl]-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

N-(5-chloro-pyridin-2-yl)-4-cyano-N-[(2R)-2-(4-hydroxy-piperazin-1-yl)-propyl]-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

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

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

4-cyano-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-((1S)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl})piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]-2-methylpropyl)-2,3-

2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl}-N-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

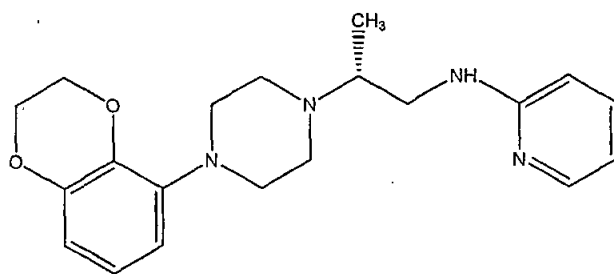
4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl}piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]butyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl}-N-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl}piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]hexyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl}-N-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

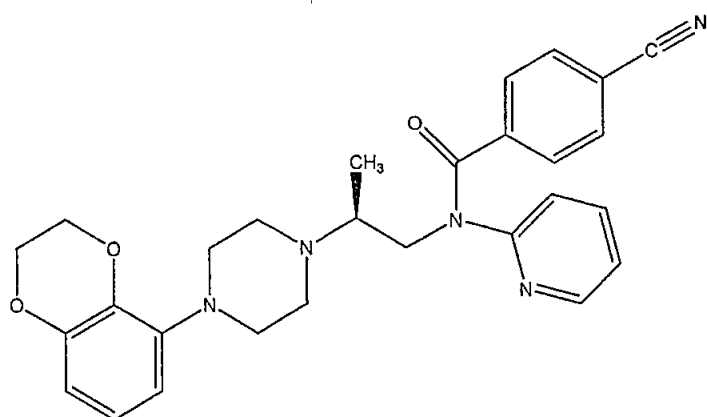
4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(8-{[8-(4-{(1S)-2-[(4-cyanobenzoyl)(pyridine-2-yl)amino]-1-methylethyl}piperazin-1-yl)-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl]methyl}-2,3-dihydro-1,4-benzodioxin-5-yl)piperazin-1-yl]propyl}-N-pyridin-2-ylbenzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof;

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

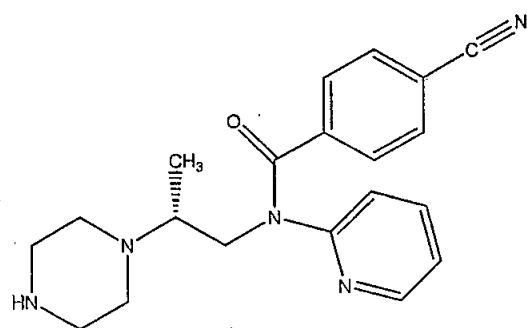
4-cyano-N-[2(R)-(4-cyano-benzamido)-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof.



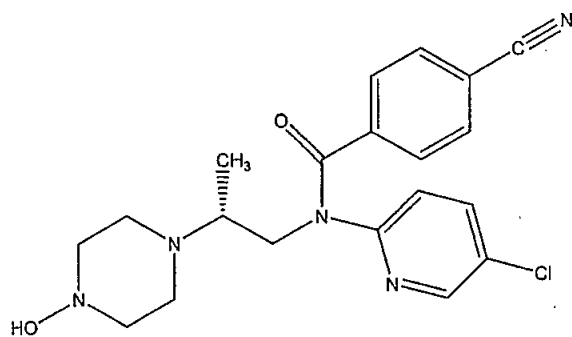
Formula 2



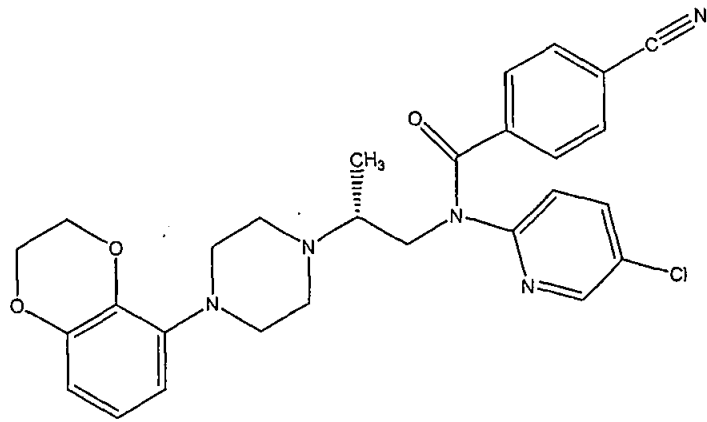
Formula 3



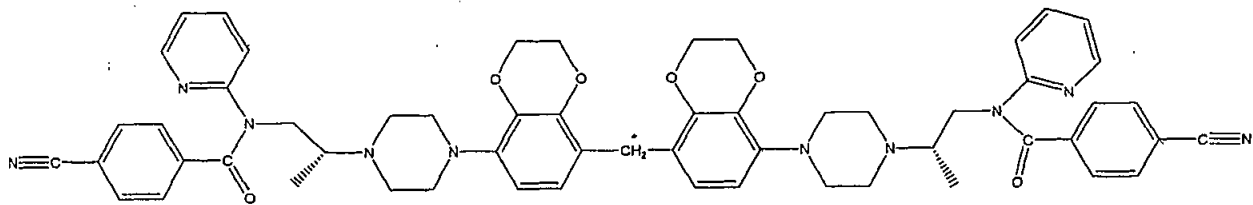
Formula 4



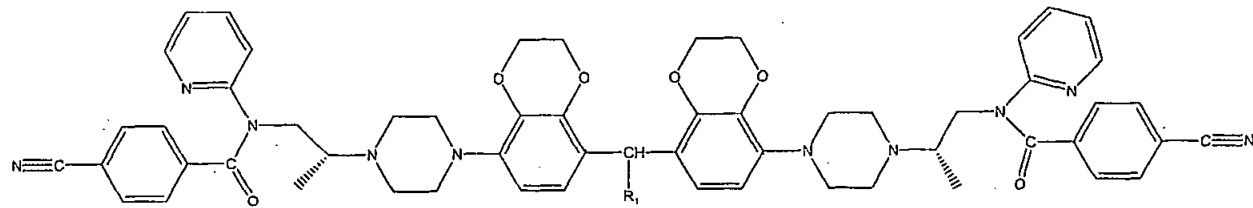
Formula 5



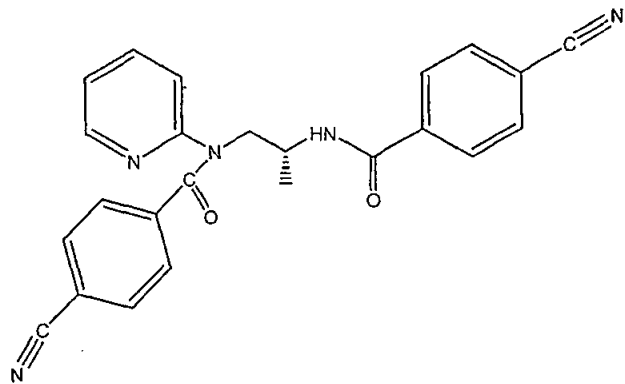
Formula 6



Formula 7



Formula 8



Formula 9

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

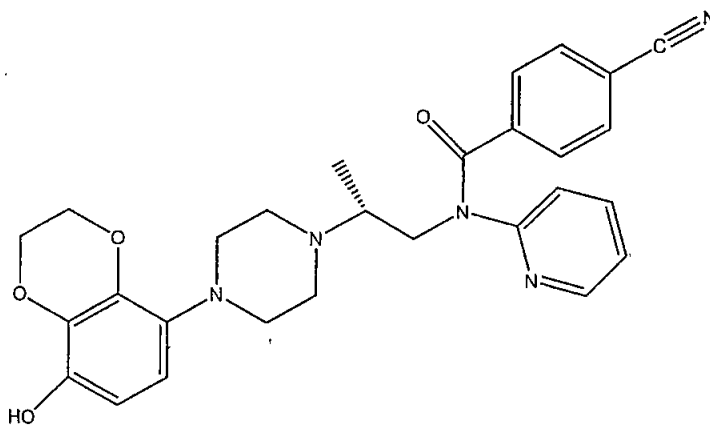
~~2006/034813~~
[0045]

In some embodiments, the present invention provides formulations comprising one or more compounds represented by Formulas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9 or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In some aspects of the present invention, the formulations will comprise 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof and one or more compounds of Formula 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 or 9 or a pharmaceutically acceptable salt thereof. In some embodiments, for example, formulations of the present invention can comprise 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, {(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-amine or a pharmaceutically acceptable salt thereof, and 4-cyano-N-{(2S)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof. Accordingly, the present invention provides formulations comprising 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt, {(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-amine, and 4-cyano-N-{(2S)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt. When the structurally related compounds described above are present in combination with 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, the former preferably predominates and the latter preferably are present in the composition in amount of less than about 10%, more preferably present in amount of less than about 5% and even more preferably in amounts of less than about 1% or 0.1%, for example, in amounts from between about 0.08% and about 0.27%.

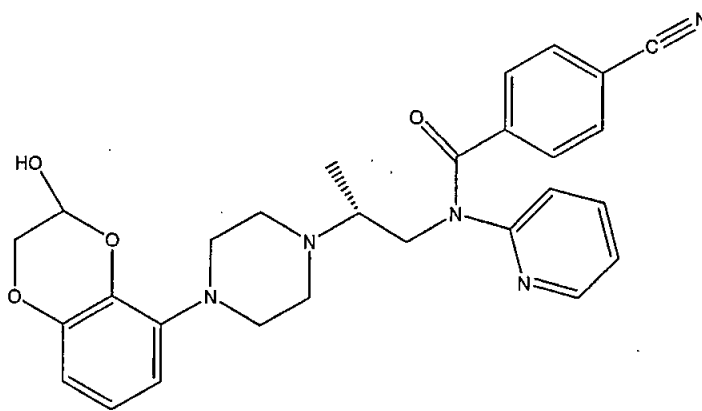
[0046] 4-Cyano-N-{2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide contains one chiral center and is used predominately as the R-isomer. The formulations, *e.g.*, compounds, compositions, or dosage forms, of the present invention can include both R and S isomers, and are not limited to a single enantiomer or particular enantiomeric mixture.

[0047] The present invention also provides formulations comprising metabolites of 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-

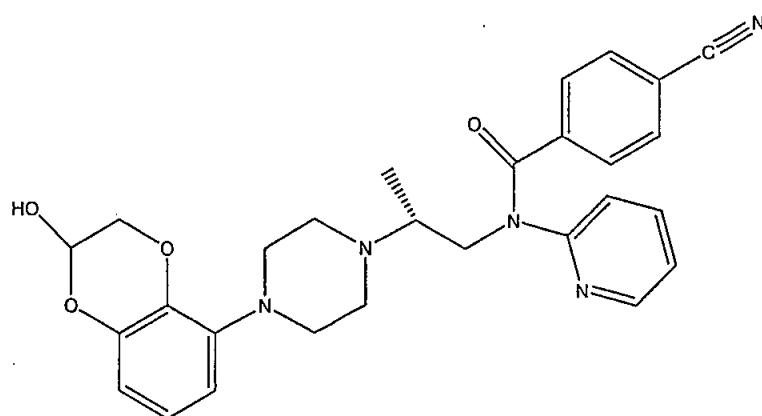
2-yl-benzamide. Metabolites include, but are not limited to, 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(8-hydroxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide or a pharmaceutically acceptable salt thereof, 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(3-hydroxy-2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide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



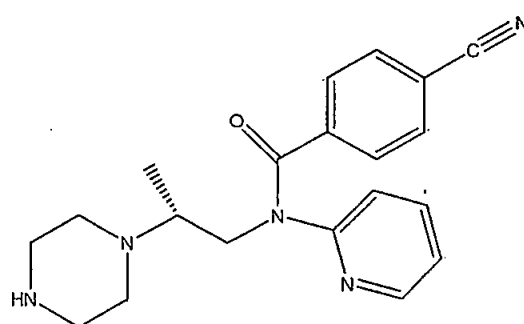
Formula 10



Formula 11



Formula 12



Formula 13

[0048] The present invention provides immediate release and sustained release dosage forms comprising one or more active ingredients, *e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds and metabolites thereof that have 5-HT_{1A} binding activity.

[0049] A drug “release rate” refers to the quantity of drug released from a dosage form per unit time, *e.g.*, milligrams of drug released per hour (mg/hr). Drug release rates can be calculated, for example, under *in vitro* dosage form dissolution testing conditions known in the art. As used herein, a drug release rate obtained at a specified time “following administration” refers to the *in vitro* drug release rate obtained at the specified time following implementation of an appropriate dissolution test. Methods of performing dissolution tests or release rate assays are known in the art. The time at which a specified percentage of the drug within a dosage form has been released can be referenced as the “T_x” value, where “x” is the percent of drug that has been released. A commonly used reference measurement for

evaluating drug release from oral dosage forms is the time at which 70% or 90% of drug within a dosage form has been released. This measurement is referred to as "T₇₀" or "T₉₀" for the dosage form.

[0050] For purposes of this invention, the terms "immediate release formulation" refer to formulations that provide a relatively rapid and non-gradual release of active compound from the formulation; *e.g.*, formulations that contain active compound and a rapidly dissolving carrier that does not retard the release of the active compound from the formulation. Such immediate release formulation are either devoid of release rate controlling polymers or other species that retard the release of the active compound from the formulation, or contain such polymers or species in amounts that are sufficiently small such that the release of the active compound from the formulation is not retarded relative to an otherwise identical formulation lacking such polymers or species. One example of such an immediate release formulation is the active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salt thereof, structurally related compounds, or metabolites, blended in microcrystalline cellulose, such as Avicel[®] brand from FMC corporation, which results in greater than 75% dissolution of the active ingredient in less than 0.25 hours in a 0.1 N HCl solution.

[0051] As used herein, the terms "sustained release", "sustained release formulation," "sustained release dosage formulation" and the like refer to formulations that contain materials that retard the release of active compound from the formulation relative to an "immediate release" formulation as described above, *e.g.*, relative to an otherwise identical formulation lacking the release rate controlling polymer or other release-retarding materials. Thus, the term "sustained release" can apply to any number of extended release forms and is considered substantially synonymous with delayed release, time release, prolonged release, time programmed release, time released, time coated release, sustained release, slow acting, long acting, delayed acting, spaced release, time spaced release, extended acting, extended action, and the like.

[0052] The terms "slow release," "medium release," and "fast release" are intended to refer to sustained release formulations as described herein that release active compound at a rate that is slow, medium or fast rate relative to each other.

[0053] It is appreciated that sustained release formulations can result in a release of active compound from the dosage form at a rate effective to increase the time it takes to reach maximum therapeutic concentration as compared to an immediate release formulation, for example and not limitation, by a period of 50% or more, 100% or more, 150% or more, or 200% or more as compared to an immediate release formulation; *e.g.*, as compared to an otherwise identical formulation lacking the release rate controlling polymer or other release-retarding materials. Sustained release formulations can also result in release of active compound from the dosage form at a rate effective to decrease the maximal therapeutic concentration of said compound compared to an immediate release formulation, for example and not limitation, by at least 10%, at least 20%, at least 25%, at least 30%, at least 40%, or at least 50% compared to an immediate release formulation. Sustained release formulations can also result in release of active compound from the dosage form at a rate effective to increase the amount of time a pharmaceutically effective concentration of the active compound is maintained relative to an immediate release formulation, for example and not limitation, by at least 25%, at least 50%, at least 75%, at least 100%, or at least 125% the amount of time a pharmaceutically effective concentration of active compound is maintained relative to an immediate release formulation. Satisfaction of any of the preceding criteria is sufficient to make a formulation a "sustained release" formulation.

[0054] The present invention provides methods for sustained release of the active ingredient comprising administering to a subject the disclosed dosage forms. In one aspect, the release rate of the active compound from the dosage forms is zero order. In another aspect, the release rate of the active ingredient from the dosage forms is ascending.

[0055] As used herein, the term "release rate controlling polymer" is intended to denote any polymer material suitable for pharmaceutical dosage forms that retards the release of drug substances from such dosage forms. The release rate-controlling polymer will preferably inhibit the release of the drug in the stomach. Preferably, the release rate-controlling polymer is a hydrogel that imbibes and/or absorbs fluid thereby preventing the release of the drug in the stomach. Examples of suitable release rate controlling polymers can be found in *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990.

[0056] Some preferred release rate-controlling polymers suitable for use in the present invention include, without limitation, hydroxypropyl celluloses, methylcelluloses, polymethacrylates, methacrylic acid-methacrylic acid ester copolymers, cellulose acetate phthalate, ethyl celluloses, hydroxyethyl celluloses, hydroxymethyl celluloses, hydroxypropylethyl celluloses, polyvinyl acetate-phthalate, hydroxypropylmethylcellulose phthalate, poly(ethylene) oxides, hydroxypropyl methyl celluloses such as, for example, hypromellose 2208 and 2910 and combinations of two or more thereof. Suitable release rate controlling polymers are available from commercial sources, such as Methocel™ K4M, Methocel™ K15M, Methocel™ K100M, Methocel™ E4M, Methocel™ K100LV, Methocel™ E50LV, Methocel™ E5, Methocel™ E6, Methocel™ E15LV, and Surelease™ available from Colorcon and Eudragit™, RS Eudragit™ RL available from Röhm GmbH & Co. In some embodiments, the formulations of the present invention will comprise high-density matrix-forming hydroxypropyl methylcellulose, low-density matrix-forming hydroxypropyl methylcellulose, or combinations thereof.

[0057] The sustained release formulations of the present invention comprise at least one release rate controlling polymer. The range of release rate controlling polymer in the formulation is preferably from about 10% to about 75% by weight, more preferably from about 20% to about 60% by weight. In one embodiment of the present invention, the amount of release rate controlling polymer in a 250 mg dosage form is from about 50 to about 150 mg. In some embodiments, the release rate controlling polymer is a cellulose ether, such as, for example, matrix-forming hydroxypropyl methylcellulose, hydroxypropyl cellulose, or hydroxyethyl cellulose, *e.g.*, Methocel™ K4M Premium CR or Methocel™ K100M Premium CR.

[0058] In addition to comprising at least one release rate controlling polymer, sustained release dosage forms of the present invention generally comprise at least one agent to improve the release rate in the intestine, *e.g.*, an organic acid. For uses herein, the term "organic acid" encompasses any acid that can be safely ingested by a mammal. While not wishing to be bound by any particular theory, the acid is believed to improve the release of the drug product in the intestine. Examples of organic acids suitable for use in the present invention include, but are not limited to, tartaric acid, malic acid, fumaric acid, aspartic acid, glutamic acid, glycine

hydrochloride, adipic acid, succinic acid, ascorbic acid, oleic acid or citric acid. Preferred organic acids are citric acid or polyfunctional organic acid. The range of organic acid in the formulation is preferably from about 1% to about 30%, more preferably from about 2% to about 10% by weight. In one embodiment of the present invention, the amount of organic acid in a 250 mg dosage form is from about 5 to about 50 mg, preferably from about 5 to about 25 mg. In some embodiments, the amount of organic acid is from about 2 to about 50 mg.

[0059] Preferably, the sustained release formulations is substantially free of base. For use herein, a formulation, dosage form, or composition that is substantially of base refers to a formulation, dosage form, or composition that has less than about 10% base, preferably less than about 5% base, and more preferably less than about 1% or 0.1% base. As used herein, the term "base" refers to a chemical compound that functions as a proton acceptor.

[0060] In addition to the active compound and release rate controlling polymer, the formulations of the invention can comprise any of a variety of additional materials that confer beneficial properties to the formulation. Such materials include, for example, solubility modifiers such as surfactants such as, for example, sodium lauryl sulfate, acidic compounds, antioxidants, pH modifiers, chelating agents, fillers, disintegrants, binders, lubricants, stabilizers, excipients including water soluble excipients such as sugars and water dispersing excipients such as, for example, microcrystalline cellulose, colloidal silicon dioxide, silicified microcrystalline cellulose and starch. In some embodiments, the formulation is provided at a pH of about 6 or lower, for example at a pH of from about 1 to about 6.

[0061] Nonlimiting examples of water-soluble excipients or water dispersing excipients include lactose, mannitol, sucrose, and the like. The water-soluble excipients can be present in a range on weight percentages depending upon the particular therapeutic objective required. For use in the present invention, percentages and parts are expressed as part by weight or percentage by weight, unless otherwise noted. In general, the range of water soluble excipients can be, for example, from about 0% to about 50% or to about 99%, or from about 2% to about 25%. Examples of water dispersible excipients include microcrystalline cellulose, colloidal silicone dioxide, silicified microcrystalline cellulose (Prosolv™), starches, croscarmellose sodium and the like.

[0062] Nonlimiting examples of stabilizers include antioxidants such as BHA, BHT, ascorbic acids, tocopherols, and the like. Nonlimiting examples of suitable metal chelators include EDTA, citric acid and the like. Nonlimiting examples of pH modifiers include citric acid, fumaric acid, and the like. Nonlimiting examples of binders include starches, PVP (polyvinylpyrrolidone), HPMC (hydroxypropyl methyl celluloses), HPC (hydroxypropyl cellulose) and the like. Nonlimiting examples of flow aids include magnesium stearate and the like. Nonlimiting examples of solubility modifiers include surfactants like sodium lauryl sulfate or polysorbate (*e.g.*, TweenTM 80), and the like.

[0063] In a preferred embodiment, the sustained release formulations of the present invention comprise the active ingredient, at least one release rate controlling polymer, an organic acid, at least one filler and at least one lubricant.

[0064] Examples of lubricants include, but are not limited to, stearic acid, magnesium stearate, glyceryl behenate, talc, mineral oil (in PEG), colloidal silicon dioxide and the like. It is appreciated however that any lubricant known in the art can be used in the formulations described herein. The range of lubricant can be, for example, from about 0.2% to about 5%, by weight. In one embodiment of the present invention, the amount of lubricant in a 250 mg dosage form is about 1 mg.

[0065] Examples of fillers include, but are not limited to, silicified microcrystalline cellulose, microcrystalline cellulose, cellulose acetate, cellulose diacetate, cellulose triacetate, lactose monohydrate, lactose anhydrous, calcium carbonate, calcium phosphate (*e.g.*, dibasic anhydrous), maltodextrin, dextrose, fructose, maltose, mannitol, starch, starch (*e.g.*, pregelatinized), sucrose, and lactose. It is appreciated, however, that any filler known in the art can be used in the formulations described herein. The range of filler can be, for example, from about 25% to about 75%, or to about 99% by weight. In one embodiment of the present invention (*e.g.*, for exemplary sustained release formulations), the amount of filler present in a 250 mg dosage form is from about 85 to about 179 mg.

[0066] The sustained release dosage forms of the present invention can comprise the active compound in any convenient percentage and part in relation to the other ingredients. Typically, the formulation comprises active ingredient in percentage of from about 0.3% to

about 25%, preferably from about 0.3% to about 15%. In some embodiments, the formulation will comprise active ingredient in percentage of from about 1% to about 25%, preferably from about 2% to about 15%.

[0067] In a preferred embodiment, sustained release formulations will comprise from about 2 to about 46 parts of release rate controlling polymer and about 0.4 to about 10 parts of an agent to improve release rate in the intestine per part active ingredient. More preferably from about 10 to about 46 parts release rate controlling polymer and about 1 to about 5 parts of an agent to improve release rate in the intestine per part active ingredient.

[0068] For example, in one embodiment, fast sustained release formulations comprise about 10 parts of release rate controlling polymer, and about 5 parts of organic acid per part of active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0069] In another embodiment, medium sustained release formulations comprise about 25 parts of release rate controlling polymer, and about 5 parts of organic acid per part of active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0070] In another embodiment, slow sustained release formulations comprise about 30 parts of release rate controlling polymer, and about 1 part of organic acid per part of active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0071] In another embodiment, sustained release formulations comprise about 18 parts of release rate controlling polymer, and about 1 part of organic acid per part of active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0072] In another embodiment, sustained release formulations comprise about 46 parts of release rate controlling polymer, and about 1 part of organic acid per part of active ingredient,

34
T/US06/34813
e.g., 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0073] In some embodiments, sustained release formulations comprise about 5 mg of active ingredient, from about 50 to 150 mg of release rate controlling polymer, from about 5 to about 50 mg of organic acid, from about 85 to about 179 mg of filler and about 1 mg of lubricant.

[0074] In some embodiments, sustained release formulations comprise about 2 mg of active ingredient, from about 50 to 150 mg of release rate controlling polymer, from about 2 to about 50 mg of organic acid, from about 85 to about 179 mg of filler and about 1 mg of lubricant.

[0075] In some embodiments, exemplary sustained release formulations comprise, in a 250 mg tablet, about 5 mg of active ingredient and about 50 mg of release rate controlling polymer. Such an exemplary formulation can further comprise, for example, about 169 mg of filler, about 25 mg of organic acid (or other agent to improve release rate in the intestine) and about 1 mg of lubricant.

[0076] In some embodiments, exemplary sustained release formulations comprise, in a 250 mg tablet, about 5 mg of active ingredient and about 125 mg of release rate controlling polymer. Such an exemplary formulation can further comprise, for example, about 94 mg of filler, about 25 mg of organic acid (or other agent to improve release rate in the intestine) and about 1 mg of lubricant.

[0077] In some embodiments, exemplary sustained release formulations comprise, in a 250 mg tablet, about 5 mg of active ingredient and about 150 mg of release rate controlling polymer. Such an exemplary formulation can further comprise, for example, about 89 mg of filler, about 5 mg of organic acid (or other agent to improve release rate in the intestine) and about 1 mg of lubricant.

[0078] In some embodiments, exemplary sustained release formulations comprise, in a 250 mg tablet, about 5 mg of active ingredient and about 92 mg of release rate controlling

~~PCT/US2006/034813~~
polymer. Such an exemplary formulation can further comprise, for example, about 150 mg of filler, about 5 mg of organic acid (or other agent to improve release rate in the intestine) and about 1 mg of lubricant.

[0079] In some embodiments, exemplary sustained release formulations comprise, in a 250 mg tablet, about 2 mg of active ingredient and about 92 mg of release rate controlling polymer. Such an exemplary formulation can further comprise, for example, about 150 mg of filler, about 2 mg of organic acid (or other agent to improve release rate in the intestine) and about 1 mg of lubricant.

[0080] The sustained release formulations contemplated by the present invention can be in any form suitable for administration to a mammal and are not limited to the examples presented herein.

[0081] In some embodiments, the formulations of the invention are in the form of coated pellets or spheres. One nonlimiting example of such a formulation is a sphere containing a core of active compound in an inert matrix, coated with a release rate-controlling polymer as disclosed herein. Nonlimiting examples of suitable release rate controlling polymers are pH dependent or independent polymers described herein, such as polymethacrylates, Eudragit™ IVS, Eudragit™ RS/RL, cellulose acetate phthalate, ethyl celluloses, hydroxypropyl methyl celluloses, hydroxypropyl celluloses, hydroxypropyl ethyl celluloses and the like.

[0082] In some embodiments, the formulations of the invention are in the form of pellets. Examples of such formulations include those containing pellets that contain a layer of active compound on top of an inert core, for example, a sugar sphere, and a surface coating containing one or more release rate controlling polymers. In other embodiments, the formulations are in the form of capsules, *e.g.*, hard or soft gelatin capsules and/or powder.

[0083] In some embodiments, the formulations of the invention are in the form of tablets. The percentage by weight of active compound in the representative formulations of this type is from about 0.3% to about 25%, preferably from about 0.3% to about 15%. In some embodiments, the percentage by weight of active compound in the representative formulations of this type are

about 1% to about 25%, preferably from about 2% to about 15%. Nonlimiting examples of such tablets are co-compressed tablets, e.g., "tablet-in-tablet" and matrix tablets.

[0084] The co-compressed tablet can include a core and an outer compressed coat. Either or both of the core and the outer compressed coat can contain active compound and/or one or more release rate controlling polymers. In some embodiments, the dosage form is a co-compressed tablet wherein both the core and the outer compressed coat contain active compound, and at least one release rate-controlling polymer, one of which is preferably a hydroxypropyl methyl cellulose. Preferred matrix forming polymers include a hydroxypropyl methylcellulose selected from Methocel™ K4M, Methocel™ K15M, Methocel™ KI00M, Methocel™ E10M, Methocel™ E10M, Methocel™ E4M, Methocel K4M, Methocel™ K100LV, Methocel™ E50LV, Methocel™ E5, Methocel™ E6, Methocel™ E15LV or a combination of two or more thereof.

[0085] In some embodiments, the tablet is a matrix tablet. The matrix forming composition can contain waxes, gums, polyethylene oxides, carbapols, hydroxypropyl methylcelluloses, hydroxypropyl celluloses, hydroxyethyl celluloses, polymethacrylates or other release rate controlling polymers as described herein. In some embodiments, such matrix tablets are prepared by blending the active compound and the matrix-forming polymer together, and compressing the blend.

[0086] In some embodiments, the tablet is a matrix tablet that includes a wax matrix. Such tablets can be prepared, for example, by melting a wax such as carnauba wax, cetostearyl alcohol or fatty acids, or combinations thereof, and adding active compound along with a filler, such as microcrystalline cellulose as well as other excipients, fillers, lubricants and the like, and allowing the mixture to cool. The formulations prepared can be optionally coated with or contain one or more water-soluble or release rate controlling control release polymers. The wax can be present in the formulation in a total amount by weight of, for example, from about 10% to about 60%, preferably from about 20% to about 40%. A wide variety of suitable waxes is amenable to the present invention. Nonlimiting examples of such waxes include carnauba wax, cetostearyl alcohol, fatty acids, or a mixture or two or more thereof. The matrix tablet also can contain one or more release rate-controlling polymers as described herein.

32
[0087] In some embodiments, the matrix tablet is a tablet that includes a polyethylene oxide matrix, for example and not limitation, polyethylene oxide resins such as SENTRY POLYOX™ (Union Carbide Corporation) or equivalents. Suitable POLYOX's include POLYOX™ WSR N-10, N-60 K, WSR-1105N, or WSR 303. The POLYOX™ can have a molecular weight in the range of, for example, 100,000 to 7,000,000, or 900,000 to 5,000,000. The polyethylene oxide can be present in the formulation in a total amount by weight of, for example, from about 5% or about 10% to about 40%, or about 75% preferably from about 5% to about 40% or from about 10% to about 20% of the formulation. The matrix tablet also can contain one or more release rate-controlling polymers as described herein.

[0088] In some embodiments, the matrix tablet is a tablet that includes one or more release rate controlling polymers as described herein as the matrix forming polymer. In some embodiments, such tablets include one or more matrix forming hydroxypropyl methyl celluloses as described herein as the matrix forming polymer. In some preferred embodiments, it is advantageous to use a high viscosity hydroxypropyl methylcellulose such as Methocel™ K4M at an amount by weight of, for example, from about 15% to about 70%, preferably from about 18% to about 50%. Other high viscosity polymers can also be used such as, for example, Methocel™ K15M, Methocel™ K100M, or Methocel™ E4M and the like. In some embodiments, a low viscosity hydroxypropyl methylcellulose can be used, such as Methocel™ E5OLV, Methocel™ E5, Methocel™ E6, or Methocel™ E15LV or combinations thereof and the like. In certain embodiments, both a high viscosity and a low viscosity hydroxypropyl methylcellulose can be used in the matrix. In some embodiments, when the low density hydroxypropyl methylcelluloses is present in a range of from about 15% to about 70%, preferably from about 25% to about 50%, the high density hydroxypropyl methylcellulose is present in an amount by weight of from about 20% to about 50%.

[0089] In general, the active compound or ingredient can be contained within any layer of a dosage form of the invention, and sustained release of the active compound can be achieved by the use of a release rate controlling polymer either contained within the layer containing the active compound, or in any layer encompassing the layer containing the active compound, for example an enteric coating. Such an enteric coating can also be applied to pellets, beads or spheroids containing active compound, or the active compound can be contained within the enteric coating itself.

[0090]

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

[0091] Tablets of the invention can be coated with water-soluble film coat(s), coloring agents, or coated with pH dependent or pH independent polymers to further control the rate of release of active compound. In some embodiments, the tablets are coated with a subcoat, an enteric coating or an overcoating, or any combination thereof. In some preferred embodiments, the tablets of the formulations of the invention are coated with film.

[0092] The present inventions provides methods and/or processes for preparing sustained-release formulations comprising 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds, and/or metabolites. In one embodiment, a composition comprising the active ingredient with at least one rate controlling polymer and at least one organic acid is compressed for a time and under conditions effective for forming a tablet thereof. In some embodiments, the tablet is further coated, *e.g.*, with film.

[0093] In another embodiment, the active ingredient is mixed with at least one release rate controlling polymer and a least one organic acid thereby forming a blend. The blend can be further compressed for a time and under conditions to form a tablet. In some embodiments, the tablet is further coated, *e.g.*, with film. In a preferred embodiment, the blend is a dry blend.

[0094] In some embodiments, the formulations are prepared by roller compaction. For example, tablets can be prepared by granulation followed by milling. In some embodiments, the active ingredient, filler (*e.g.*, microcrystalline cellulose) and polymer (*e.g.*, hydroxypropylmethylcellulose) are granulated and then milled. The milled granules are then mixed with additional excipients, such as, for example, citric acid and magnesium stearate.

[0095] Also included in accordance with the present invention are any of the numerous technologies that exist for attaining sustained release oral formulations including those described above, as well as micro and macroencapsulation, fibers, matrices both polymeric

(high density and low density) and non-polymeric, foams, liposomes, micelles, gels, physically dispersed drug in polymeric, porous, slightly porous or non-porous matrices, adsorption onto ion exchange resins, mixing with or adsorption onto chemically or biologically degradable matrices and the like. The active compound can be formulated in such a way that the drug achieves a single maximal concentration or can be formulated so that the drug is pulsed in two or more peaks. Oral delivery can be via way of liquid or solid dosage form. Liquid dosage forms include syrups, suspensions, emulsions, elixirs, and the like. The liquid carrier can include an organic or aqueous base and can be further modified with suitable pharmaceutical additives such as solubilizers, emulsifiers, buffers, preservatives, sweeteners, flavoring agents, suspending agents, thickening agents, colorants, viscosity regulators, stabilizers or osmoregulators, or combinations thereof. The aqueous carrier can also contain, for example, polymeric substances or oils.

[0096] The present invention also provides immediate release dosage forms. Immediate release dosage forms of the present invention can comprise the active ingredient, for example, 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds, or metabolites. As in the sustained release formulations, in some embodiments, the active ingredient is micronized. Preferably, the immediate release formulations are substantially free of base.

[0097] In a preferred embodiment, the immediate release formulation comprises the active ingredient, at least one filler and at least one lubricant. The formulations of the invention additionally can include any of a variety of materials that confer beneficial properties to the formulation. Such materials include, for example, solubility modifiers such as surfactants such as, for example, sodium lauryl sulfate, acidic compounds, fillers, lubricants, antioxidants, pH modifiers, chelating agents, disintegrants, binders, stabilizers, excipients including water soluble excipients such as sugars, and water dispersing excipients such as microcrystalline cellulose, colloidal silicone dioxide, silicified microcrystalline cellulose and starch. The range of lubricant is typically from about, for example, 0.2% to about 5% by weight. In one embodiment of the present invention, the amount of lubricant in a 150 mg dosage form is from about 0.5 to about 1 mg. The range of filler can be, for example, from about 70% to about 99%,

by weight. In one embodiment of the present invention, the amount of filler in a 150 mg dosage form is from about 80 to about 149 mg.

[0098] The immediate release dosage forms of the present invention can contain the active compound in any convenient percentage and part in relation to the other ingredients. Typically, the formulation comprises active ingredient in percentage of from about 0.05% to about 10%.

[0099] For example, in one embodiment, immediate release formulations comprise about 297 parts of filler, and about 1.5 parts of lubricant per part of active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0100] In another embodiment, immediate release formulations comprise about 29 parts of filler, and about 0.15 parts of lubricant per part of active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0101] In another embodiment, immediate release formulations comprise about 148 parts of filler, and about 0.75 parts of lubricant per part of active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0102] In another embodiment, immediate release formulations comprise about 58 parts of filler, and about 0.3 parts of lubricant per part of active ingredient, *e.g.*, 4-cyano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl}-N-pyridin-2-yl-benzamide or pharmaceutically acceptable salt thereof.

[0103] The immediate release formulations contemplated by the present invention can be in any form suitable for administration to a mammal and are not limited to the examples presented herein.

[0104] The present invention provides methods and/or processes for preparing immediate release formulations comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, and/or metabolites thereof. In one embodiment, a composition comprising the active ingredient with at least one filler and at least one lubricant is compressed for a time and under conditions effective to form a tablet thereof. In some embodiments, the tablet is further coated, *e.g.*, with film.

[0105] In some embodiments, the active ingredient is mixed with at least filler and a least one lubricant thereby forming a blend. The blend can be further compressed for a time and under conditions to form a tablet. In some embodiments, the tablet is further coated, *e.g.*, with film.

[0106] In some embodiments, the formulations are prepared by roller compaction.

[0107] The immediate release dosage forms like the sustained release dosage forms can be, for example, in the form of coated pellets, spheres, capsules, powder, or tablets.

[0108] Thus, in accordance with the present invention there are provided sustained release and immediate release dosage forms, including oral and non-oral sustained release dosage formulations. Accordingly, the present invention includes each of the numerous technologies that exist for immediate release non-oral dosage formulations. Delivery of active compound in accordance with the present invention can be via mucosal, vaginal, rectal, ocular, transdermal, intrauterine, routes and the like.

[0109] The present invention therefore provides, *inter alia*, dosage forms for 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds, and/or metabolites, methods for immediate delivery of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally related compounds, and/or metabolites, and methods for sustained delivery of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, pharmaceutically acceptable salts thereof, structurally

related compounds, and/or metabolites over an extended period of time. In some embodiments, administration of the dosage form is once every 24 hours, once every 12 hours, or once every 6 hours.

[0110] The dosage forms described herein facilitate the immediate or sustained release of active compounds in a mammal through many routes, including oral administration. In some preferred embodiments, the dosage forms include the compound 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide, preferably the hydrochloride salt thereof, commonly referred to as lecozotan.

[0111] In preferred embodiments of the present invention, oral sustained release dosage forms comprising the drug lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier are provided. In one aspect, sustained release dosage forms comprising lecozotan, such as those described herein, possess improved pharmacokinetic profiles as compared to immediate release dosage forms. When administered to a patient population, oral dosage forms comprising lecozotan achieve a mean maximum (e.g., peak) plasma concentration (C_{max}) of lecozotan in the patient population and a mean minimum plasma concentration (C_{min}) of lecozotan in the patient population. Preferred sustained release dosage forms of the present invention will minimize the variance between the C_{max} and C_{min} plasma levels in the patient population. In particular, preferred sustained release dosage forms of the present invention will minimize the variance between the maximum and trough plasma levels in the patient population.

[0112] As used herein peak or maximum concentration (C_{max}) of an active ingredient, such as lecozotan, in blood plasma, area under concentration vs. time curve (AUC) of an active ingredient, such as lecozotan, in blood plasma, and time to maximal plasma concentration (t_{max}) of an active ingredient, such as lecozotan, in blood plasma are pharmacokinetic parameters known to one skilled in the art. (*Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, Chapter 7; Scargle and Yu, 4th edition, 1999). Unless otherwise indicated, the pharmacokinetic parameters are measured at steady state in a fasting population. The concentration vs. time curve measures the concentration of active ingredient in blood serum of a subject verses time after oral administration of a dosage form. " C_{max} " is the maximum concentration of active ingredient in the blood serum of a subject after administration of the dosage form to the subject. " t_{max} " is the time to reach maximum

~~The plasma drug concentration~~ concentration of active ingredient in the blood serum of a subject following administration of the dosage form to a subject. The plasma drug concentration at any time following drug administration is referenced as C_{time} , as in $C_{9\text{h}}$ or $C_{24\text{h}}$. " C_{trough} " refers to the plasma drug concentration at the end of the dosing interval. The "plasma drug concentration" or "plasma concentration" is, generally expressed as mass per unit volume, typically nanograms per milliliter.

[0113] Persons of skill in the art appreciate that plasma drug concentrations obtained in individual subjects will vary due to interpatient variability in the many parameters affecting drug absorption, distribution, metabolism and excretion. For this reason, unless otherwise indicated, mean values obtained from groups of patients ("patient populations") are used herein.

[0114] As used herein, the area under concentration vs. time curve (AUC) of active ingredient, *e.g.*, lecozotan, in blood plasma is calculated according to the linear up / log down trapezoidal rule. The "delivery rate" or "rate of absorption" is estimated by comparison of the time (t_{max}) to reach the maximum concentration (C_{max}). Both C_{max} and t_{max} are analyzed using non-parametric methods. Comparisons of the pharmacokinetics of immediate and sustained release formulations are performed by analysis of variance (ANOVA). $P < 0.05$ is considered significant. Results are given as mean values $\pm$ SEM. Equivalence of a pharmacokinetic parameter generally refers to the 90 % confidence interval of the ratio of the central values of the pharmacokinetic parameter of the test formulation to the reference formulation being contained within about 0.8 to about 1.25.

[0115] In one aspect of the present invention, the sustained release formulations will achieve a C_{max} in a patient and a C_{24} in a patient wherein the mean ratio of C_{max}/C_{24} in a patient population is from about 5:1 to about 1.1:1. In some preferred embodiments, the mean ratio of C_{max}/C_{24} in a patient population is from about 3:1 to about 1.1:1, from about 2.8:1 to about 1.1:1, from about 2.5 to about 1.1:1, from about 2.3:1 to about 1.1:1 or even from about 2:1 to about 1.1:1 or from about 1.5:1 to about 1.1:1. Accordingly, in certain embodiments, the mean ratio of C_{max}/C_{24} in a patient population is about 5. In other embodiments, the mean ratio of C_{max}/C_{24} in a patient population is about 3, about 2.8, about 2.5 or even about 2.3, about 2, or about 1.5. In certain embodiments, these C_{max} and C_{24}

values are measured after administration of a single dose of the drug to a patient. In some embodiments, a 5 mg single dose of the drug is administered. In other embodiments, these $C_{\max}$ and C_{24} values are measured at steady state in a fasting population.

[0116] In one aspect of the present invention, the sustained release formulations will achieve a $C_{\max}$ in a patient and a C_{24} in a patient wherein the mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in a patient population is from about 2.4:1 to about 1.1:1, from about 2.3:1 to about 1.1:1, from about 2:1 to about 1.1:1, from about 1.9 to about 1.1:1, from about 1.5:1 to about 1.1:1 or from about 1.25:1 to about 1.1:1. Accordingly, in certain embodiments, the mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in a patient population is about 2.3. In other embodiments, the mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in a patient population is about 2, about 1.9, about 1.5 or even about 1.25. In one aspect, these $C_{\max}$ and C_{24} values are measured at steady state in a fasting population, *e.g.*, after 28 daily doses of the drug to a patient. In some embodiments, the drug is administered at a daily dose of 10 mg. In other embodiments, these $C_{\max}$ and C_{24} values are measured after administration of a single dose of the drug to a patient.

[0117] In some embodiments, the variation between $C_{\max}$ and C_{12} or C_{24} in a patient population can be characterized as a percent variation. For example, in certain aspects, the mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ or $C_{\max}/C_{12}$ in a patient population that has been administered lecozotan will vary no more than about 250%. In other embodiments, the mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ or $C_{\max}/C_{12}$ in a patient population will vary no more than about 100%, about 50%, about 30%, or even about 25%. In some embodiments, the $C_{\max}$ and C_{12} or C_{24} are measured at steady state. In other embodiments, the $C_{\max}$ and $C_{\min}$ are measured after administration of a single dose of the drug to a patient.

[0118] In certain aspects of the present invention, the sustained release formulations will achieve a mean $C_{\max}$ in a patient population and a mean C_{24} in a patient population wherein the ratio of mean $C_{\max}/\text{mean } C_{24}$ is from about 5:1 to about 1.1:1. In some preferred embodiments, the ratio of mean $C_{\max}/\text{mean } C_{24}$ is from about 2.8:1 to about 1.1:1, from about 2:4 to about 1.1:1, from about 2.3 to about 1.1:1, from about 2:1 to about 1.1:1, from about 1.5:1 to about 1.1:1 or even from about 1.25:1 to about 1.1:1. Accordingly, in certain embodiments, the ratio of mean $C_{\max}/\text{mean } C_{24}$ is about 5, about 2.8, about 2.4, about 2.3, about 2, about 1.5, or even about 1.25. In one aspect, these $C_{\max}$ and C_{24} values are measured

after administration of a single dose of the drug to a patient. In some embodiments, a 5 mg single dose of the drug is administered. In one aspect, these $C_{\max}$ and C_{24} values are measured at steady state in a fasting population, e.g., after 28 daily doses of the drug to a patient.

[0119] In one aspect of the present invention, the sustained release formulations will achieve a mean $C_{\max}$ in a patient population and a mean C_{12} in a patient population wherein the ratio of mean $C_{\max}$ /mean C_{12} is from about 3:1 to about 1.1:1. In some preferred embodiments, the ratio of mean $C_{\max}$ /mean C_{12} is from about 2.3:1 to about 1.1:1, from about 2:1 to about 1.1:1, from about 1.9 to about 1.1:1, from about 1.5:1 to about 1.1:1 or from about 1.25:1 to about 1.1:1. Accordingly, in certain embodiments, the ratio of mean $C_{\max}$ /mean C_{12} is about 2.3. In other embodiments, the ratio of mean $C_{\max}$ /mean C_{12} is about 2, about 1.9, about 1.75 or even about 1.5, about 1.4, about 1.3, about 1.25, about 1.2, or about 1.1. In some embodiments, the $C_{\max}$ and C_{12} are measured at steady state. In other embodiments, the $C_{\max}$ and C_{12} are measured after administration of a single dose of the drug to a patient. In some embodiments, the drug is administered at a dosage of 5 mg.

[0120] Certain preferred sustained release formulations maintain therapeutic levels of lecozotan over a 24 hour dosing period, thus providing for once daily dosing. Preferred sustained release formulations also reduce the incidence or severity of side effects associated with lecozotan therapy. The adverse side effects include headache, dizziness, paresthesia, abnormal vision, tinnitus, or a combination thereof.

[0121] A decreased incidence of side effects refers to a reduced incidence of side effects in a patient population, and not to a total absence of side effects, when measured in a comparable population consuming an immediate release formulation of lecozotan.

[0122] Preferably, the sustained release formulations that have an improved pharmacokinetic profile have a dissolution profile wherein no more than about 40% of lecozotan is released at about 2 hours of measurement, and from about 50 to 85% of lecozotan is released at about 12 hours of measurement.

~~The following examples~~
[0123] The dissolution of the sustained release tablets or oral dosage forms is determined as directed in the USP, using Apparatus II (paddles), at 50 rpm, in 900 milliliters of USP pH 6.8 phosphate buffer at 37°C. A sinker is used for each tablet or dosage form. A filtered sample of the dissolution medium is taken at the time(s) specified. The amount of active ingredient dissolved is determined by chromatographing the sample, along with a standard of known concentration, on a reverse-phase high performance liquid chromatography column. The concentration of active ingredient in each sample is determined by comparing the peak responses of the sample chromatogram with the peak responses of the standard chromatograms obtained concomitantly.

[0124] Certain sustained release formulations preferably reduce peak plasma levels of lecozotan without have a substantial impact on either C_{min} (*e.g.*, trough) levels of lecozotan or the extent of lecozotan absorption in the patient. Preferably, sustained release formulations achieve certain pharmacokinetic parameters when compared to an immediate release dosage form. One example of such an immediate release formulation is lecozotan, blended in microcrystalline cellulose, such as Avicel® brand from FMC Corporation, lactose monohydrate and magnesium stearate that results in greater than 75% dissolution of the active ingredient in less than 0.25 hours in a 0.1 N HCl solution.

[0125] Certain sustained release formulations of the present invention preferably achieve a mean C_{max} in a patient population that is lower than the mean C_{max} achieved in a patient population administered an immediate release dosage form. Preferably, mean peak plasma levels are reduced by at least about 10%, more preferably at least about 20%. In some embodiments, mean peak plasma levels are reduced by at least about 30% or more. In some embodiments, mean peak plasma levels are reduced by greater than 50%. Preferably, a single dose of a 5 mg oral dosage formulation achieves a mean C_{max} in a patient population that is about 100 ng/ml or lower. In another aspect of the present invention, multiple daily doses of 10 mg of lecozotan achieve a mean C_{max} in a patient population that is about 350 ng/ml. In some embodiments, the C_{max} is measured at steady state. In other embodiments, the C_{max} is measured after administration of a single dose of the drug to a patient.

[0126] Certain sustained release formulations of the present invention preferably achieve a mean t_{max} in a patient population that is greater than the mean t_{max} achieved in a patient

population administered an immediate release dosage form. Preferably, $t_{\max}$ is doubled, tripled, or even quadrupled. In certain embodiments of the present invention, the mean $t_{\max}$ achieved in a patient population administered a sustained release dosage form of lecozotan is from about 4 to about 8 hours.

[0127] Sustained release formulations of the present invention preferably achieve a mean C_{trough} in a patient population that is substantially equivalent to the C_{trough} achieved in a patient population administered an immediate release dosage form. Maintaining comparable trough levels to those obtained with immediate release dosage forms maintains the therapeutic efficacy of the active ingredient. A mean C_{trough} of at least 80% should be achieved with the preferred sustained release formulations of the present invention over a 24-hour interval when compared to immediate release dosage form over a 12-hour interval. In some embodiments, the mean C_{trough} is at least about 90% or at least about 95% when compared to immediate release dosage form.

[0128] In order to maintain the therapeutic efficacy, it is also preferred that the total amount of lecozotan absorbed from the sustained release dosage form (AUC) is substantially equivalent to the total amount of lecozotan absorbed from an immediate release formulation over a 24 hour dosing interval. Accordingly, in preferred embodiments, the sustained release dosage forms achieve a mean AUC in a patient population that is substantially equivalent to the mean AUC achieved in a patient population administered an immediate release dosage form. For example, a mean AUC of at least about 80% should be achieved with the preferred sustained release formulations of the present invention when compared to immediate release dosage form over a 24 hour interval. In some embodiments, the mean AUC is at least about 90% or at least 95% when compared to immediate release dosage form over a 24-hour interval. The AUC should be no more than about 125% of the AUC of an immediate release formulation.

[0129] The present invention provides methods comprising administering the sustained release dosage forms to a patient. In certain embodiments, the sustained release dosage forms are administered to treat Alzheimer's disease in a patient. In some embodiments, the methods of administering sustained release dosage forms also include a step of identifying a patient at risk at adverse side effects through administration of lecozotan. In an exemplary

embodiment of the present invention, to identify subject patients for treatment according to the methods of the invention, accepted screening methods can be employed to determine the status of Alzheimer's disease in a subject. In certain aspects, a routine medical history can be taken to determine whether the patient already suffers from or is prone to suffer from one or more of the side effects associated with administration of immediate release dosage forms of lecozotan. A patient that already suffers from one or more of these side effects or is prone to suffer from one or more of these side effects can be classified as a patient at risk of adverse effects through administration of lecozotan. In other aspects, an electrocardiogram can be performed to determine if the patient has any cardiac abnormalities, *e.g.*, slow heart rate, that may indicate that he or she will be better treated with a formulation that has a reduced C_{max} . These and other routine methods allow the clinician to identify patients in need of therapy using the methods and formulations of the invention.

[0130] Preferred sustained release formulations of the present invention achieve certain mean pharmacokinetic parameters in a patient population. The patient population is selected in accordance with standard procedures for performing randomized studies. The patient population comprises at least 12 people selected without prior knowledge of the manner in which drugs of this class would be metabolized in them.

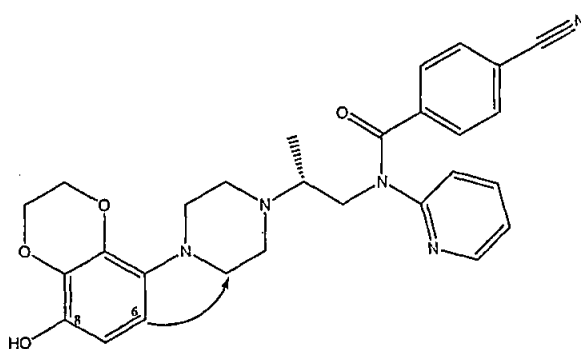
EXAMPLES**Example 1: Identification of metabolites of 4-cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide**

[0131] Four metabolites referred to as M8, M11, M12, and M13 were isolated by solvent (ethyl acetate containing 10% methanol) extraction followed by semi-preparative HPLC. The semi-preparative HPLC separation was conducted on a xTerra C18 column (7.8 x 300 mm, 10 μ m), and a gradient of acetonitrile/water containing 10 mM ammonium acetate (pH=4.5) was used as the mobile phase.

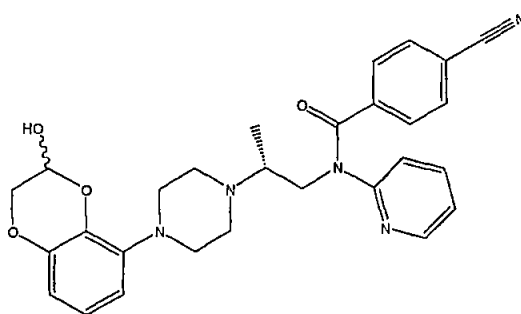
[0132] The structures of the metabolites were determined based on NMR and mass spectra data. For NMR, all samples were dissolved in CD₃CN. For sample M11, about 10% D₂O was added to increase solubility. Proton and COSY data were acquired on all samples. For the samples containing M11 and M12, HSQC and HMBC data were also acquired to determine the structures.

[0133] M11, M12 and M13 metabolites were formed through hydroxylation at the dihydrobenzo-[1, 4]dioxin-piperazine moiety. The NMR studies were conducted to determine the locations of the hydroxylation in these metabolites and to confirm the structure of M8.

[0134] **M11:** 1D proton spectrum of M11 showed two aromatic protons of the 2,3-dihydrobenzo[1,4] dioxin moiety instead of 3 as in the parent compound, indicating the hydroxylation occurred on the benzene ring. The two proton signals are doublets suggesting the hydroxylation occurred either on C₆ or C₈ positions. To distinguish the two regio isomers, a 1D NOE experiment was carried out, since relatively strong NOE correlations between the benzene proton H₆ and the piperazine protons are expected for C₈ hydroxylation, but not for C₆ hydroxylation. Such NOE correlations were indeed observed in the 1D NOE experiment. Therefore the structure of M11 is as shown below where the hydroxyl group is on C₈ of the 2,3-dihydro-benzo[1,4] dioxin moiety.

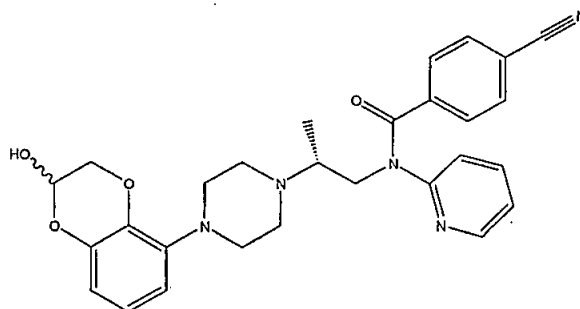


[0135] **M12:** 1D proton spectrum of M12 was more complicated than expected for the metabolite. A careful analysis of the spectrum however, suggested the sample contained isomers. Comparison of the proton spectrum of the M12 metabolite with that of the parent compound indicated that the aromatic moieties and the piperazine moiety are intact in M12. The protons of the 1,4-dioxin ring however, are quite different. Three methine signals are observed at 5.5, 5.15 and 5.1 ppm. These methine protons integrated into one equivalent proton for the sample. The HSQC data showed that the carbon shifts of these methine groups are between 80 to 88 ppm, suggesting the hydroxylation on one of the dioxin methylenes. COSY spectrum showed that the down-field methine proton correlates to the methylene protons of the dioxane ring, confirming the hydroxylation on the dioxane ring. The fact that more than two sets of signals were observed indicates chiral isomers existed in the sample. Whether the chiral isomers were generated by the enzymes or through racemization in the sample purification steps is not clear. Based on the NMR results the structure of M12 is as shown below:

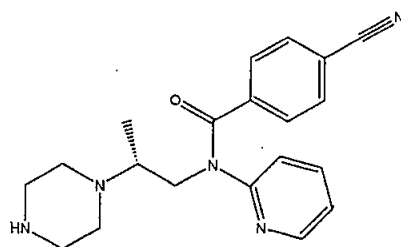


[0136] **M13:** Comparison of the proton spectrum of M13 with that of M12 suggests M12 and M13 are very similar. All aromatic protons observed in the parent compound were observed in M13 suggesting that the aromatic moieties are intact in the metabolite. It

appeared that in M13, the hydroxylation also occurred on the dioxin ring. Similar to M12, M13 contained isomers as indicated by four methine protons observed at 5.5, 5.19, 5.10 and 4.86 ppm. It was noted that over time the intensity of these four methine signals changed, suggesting the ratio of the isomers have changed. Similar changes were observed in M12. Combined with the results from M12 analysis, it appeared that the observed NMR spectra of M12 and M13 might not represent the original components. The NMR analysis indicated that M12 and M13 were produced by hydroxylation on the dioxane ring, corresponding to 2 and 3 positions, respectively. M12 and M13 can rearrange, and both can be racemized.



[0137] **M8:** Proton and COSY spectra of M8 were acquired for this sample. The data are consistent with the proposed structure for M8 based on MS/MS analysis performed by DSM. The pyridine moiety, the piperazine moiety and the cyano-propyl benzamide moieties are all intact. Compared with the parent compound, the only group missing is the 2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin moiety.



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

[0138] Structurally related compounds represented by Formulas 2-9 were identified. The structurally related compounds were isolated from a preparation comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide by preparative chromatography in the amounts of about 1 mg with the purity of

~~The structures were established by nuclear magnetic resonance spectroscopy, electrospray ionization mass spectrometry and determination of the number of exchangeable protons.~~
about 90%. The structures were established by nuclear magnetic resonance spectroscopy, electrospray ionization mass spectrometry and determination of the number of exchangeable protons.

[0139] A preparation comprising 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride salt was further processed as follows. The starting material was converted to base by treatment with aqueous sodium hydroxide and ethyl acetate. The resulting ethyl acetate solution was dried azeotropically, diluted with heptane to give a 3:1 ethyl acetate heptane mixture and treated with silica gel. The resulting mixture was filtered and concentrated repeatedly to remove heptane. The base was treated in ethyl acetate solution with 1.0 equivalent of hydrogen chloride in ethyl acetate. The product was dissolved in hot denatured ethanol. The mixture was filtered and concentrated. The product was crystallized by cooling and isolated by filtration. The final wet cake was dried. This process reduced the levels of dimeric impurities of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide.

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

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

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

T/115016/211113

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

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

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

~~FIGURE 3~~

Example 5: Representative immediate release formulations of the present invention.

0.5 mg Tablets

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

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

- a: The active moiety portion (free base) is theoretically 93% of 4-cyano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride drug substance. Actual amounts added are based on the potency of the hydrochloride drug substance. Inputs listed in the table above are based on the weight of the active ingredient.
- b: If the hydrochloride drug substance is not at 100% potency, adjustment to the drug substance input must be made with corresponding adjustment to the lactose monohydrate input.
- c: Includes an excess quantity. Theoretical quantity is 0.075 Kg. 1.0 mg Tablets,

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

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

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

2.5 mg Tablets

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

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

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

5.0 mg Tablets

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

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

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

Example 6: Representative manufacturing directions for representative immediate release tablets

1. Dispense the lactose monohydrate and microcrystalline cellulose into suitable containers.
2. Dispense the 4-cyano-N-((2R)-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl)-N-pyridin-2-yl-benzamide hydrochloride into a suitably sized tumbler mixing bowl. Add a small portion of the dispensed lactose monohydrate and mix into a tumbling mixer.

3. Pass the pre-blend from step 2, followed by the microcrystalline cellulose, through a 500 μm screen into a suitably sized tumbler mixer bowl. Mix.
4. Transfer the pre-blend from step 3 into a suitably sized tumbler mixer bowl. Pass the remaining lactose monohydrate through a 500 μm screen into the mixing bowl. Mix.
5. Weigh the blend and calculate the amount of magnesium stearate required for the batch. Dispense the magnesium stearate into a suitable container, and mix with a portion of the blend from step 4.
6. Pass this pre-mix through a 500 μm screen and into the remaining blend in the mixing bowl. Mix the final blend.
7. Compress the blend from step 6 using a suitable compression machine fitted with appropriate tooling, to produce tablets with the required weight and hardness.
8. De-dust, weight check, and visually inspect the finished tablets.

Example 7: Single dose study between three sustained release formulations and an immediate release formulation of lecozotan

[0140] This study was a single-dose, randomized, 4-period, crossover, bioequivalence study between three modified release formulations and an immediate release formulation of lecozotan in healthy subjects. Doses were administered orally after an overnight fast of at least 10 hours. Formulations used in this study were 5 mg of an immediate release (IR), 5 mg of a modified fast-release formulation (MR (fast)), 5 mg of a modified medium-release formulation (MR (medium)), and 5 mg of a modified slow-release formulation (MR (slow)). These formulations are provided in Example 3. Blood samples for lecozotan analysis were obtained within 2 hours of test article administration and at 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 30, 36 and 48 hours after test article administration.

[0141] Plasma concentration data and PK parameters of lecozotan were compared between the four formulations using an analysis of variance for a four-period crossover study. Additionally, the geometric mean (log-transformed) relative bioavailability of the maximum observed concentration (C_{max}) of lecozotan, area under the concentration-time curve (AUC) and AUC up to the time of the last quantifiable concentration (AUC_T) and their 90% confidence limits were estimated to determine the magnitude of difference in these parameters between the 4 formulations. The lecozotan immediate release tablet was used as the reference treatment. The 90% confidence limits for parameter estimates were constructed

on the log scale using the 2¹-sided tests procedure. The 4 treatments (formulations) were judged to be bioequivalent if the 90% confidence limits fell within the interval (0.80, 1.25).

[0142] A total of 20 subjects contributed pharmacokinetic data for this analysis. Figure 1 provides mean concentrations of lecozotan versus time for the four formulations. As shown by Figure 1, the mean C_{max} for the IR formulation is 278.5 ng/mL. The mean values for the modified release formulations are below 100 ng/mL. The MR (fast) and MR (medium) formulations have C_{max} values of 99.7 and 95.1 ng/mL, respectively. The MR (slow) formulation has a C_{max} value of 58.4 ng/mL. The T_{max} for the IR formulation occurs at 0.88 hours. T_{max} values for the MR (fast), MR (medium) and MR (slow) occur at 5.63, 8.83 and 7.90 hours, respectively.

[0143] AUC values for the IR, MR (fast) and MR (medium) formulations range from 2058.8 to 2246.8 ng h/mL. The AUC value for the MR (slow) formulation is 1565.0 ng h/mL. The mean AUC ratio of MR to the IR formulations is above 100% for the MR (fast) and MR (medium). The mean ratio of AUC for MR (slow) to IR is 79.3%. The mean ratio of C_{max} lecozotan concentrations at 24 hours ($C_{max}/C_{24\text{ h}}$ ratio) ranges from 23 for the IR formulation to values of 2.8, 2.3 and 3.5 for the MR (fast), MR (medium), MR (slow) formulations, respectively.

Example 8: Multiple dose study between three sustained release formulations and an immediate release formulation of lecozotan

[0144] This study was a randomized, double-blind, placebo-controlled study to assess safety, tolerability, pharmacokinetic and pharmacodynamic study of 1) ascending multiple-doses of 0.5, 1, 2.5 and 5 mg lecozotan administered orally as a twice daily regimen (q12h) to patients with mild to moderate Alzheimer's disease (AD; age range = 53 to 80 yrs) using the immediate-release (IR) formulation and 2) multiple doses of 10 mg administered orally as once-daily regimen (QD) to patients with mild to moderate Alzheimer's disease using the sustained-release (SR) formulation.

PART 1: IR FORMULATION

59
[0145] Six subjects received lecozotan and 2 received placebo in the 0.5, 1 and 2.5 mg dose groups (cohorts 1- 3) whereas 12 subjects received lecozotan and 4 received placebo in the 5 mg dose group (cohort 4). Blood samples for lecozotan analysis were obtained on days 1 and 28 within 2 hours of test article administration and at 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 24 (day 1 only) and 28 (day 28 only) hours after test article administration.

PART 2: SR FORMULATION

[0146] In this part of the study, 12 subjects received lecozotan (10 mg QD of SR formulation) and 4 received placebo. Blood samples for lecozotan analysis were obtained at predose (within 2 hours of test article administration), 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 24 hours post dose on day 1 and at predose, 1, 2, 4, 8, 24, 48 and 72 hours post dose on day 28.

[0147] A total of 11 AD patients (age range =52 to 90 yrs) contributed pharmacokinetic data for this analysis. After both single and multiple dose administration of the SR formulation, a plateau-like concentration vs. time profile was seen for all subjects up to a period of 24 hours, with peak/trough fluctuation (i.e. $C_{\max}/C_{\min}$) = 1.9 at steady-state. Lecozotan concentrations were seen to start declining after 24 hours. In part 1, mean $t_{\max}$ for lecozotan with the IR formulation was seen to range from 1 – 1.5 hours after both single and multiple dose administration. In comparison, lecozotan mean $t_{\max}$ values with the SR formulation after single and multiple dosing were 8 and 4 hrs, respectively. The dose dependent pharmacokinetic parameters $C_{\max}$ and AUC_{0-24} after single dose administration of the SR formulation at a dose of 5 mg and 10 mg is as follows: 5 mg SR single dose: $C_{\max}$ = 99.7 ng/mL, AUC_{0-24} = 1845 ng hr/mL; 10 mg SR single dose: $C_{\max}$ = 210.4 ng/mL, AUC_{0-24} = 3738.3 ng hr/mL).

[0148] Based on pharmacokinetic modeling of single dose plasma concentration data obtained with 5 mg SR formulation, it was predicted that at steady state, a QD regimen of the SR formulation is predicted to achieve similar exposure (AUC_{0-24}), a lower $C_{\max}$ and a similar $C_{\min}$ in comparison to the q12h regimen with the IR formulation. In agreement with these predictions, the mean lecozotan steady-state total daily exposure (AUC_{0-24}) was 5788 ng*hr/mL after administration of 5 mg q12h IR formulation and 6111 ng*hr/mL after administration of 10 mg QD SR formulation in AD patients. Mean lecozotan steady-state $C_{\max}$

was 450 ng/mL (model predicted = 425 ng/mL) with 5 mg q12h IR regimen in comparison to the mean steady-state C_{max} of 353 ng/mL (model-predicted = 319 ng/mL) with 10 mg QD SR formulation. Trough concentrations at the end of the dosing interval are 180 ng/mL and 184 ng/mL for 5 mg q12h of IR and 10 mg QD of SR formulations, respectively. Mean C_{max}/C_{min} ratio at steady-state for 10 mg QD SR formulation was 1.91. Mean C_{max}/C_{min} ratio at steady-state for 5 mg q12h of IR was 2.4. Mean t_{max} with the 5 mg q12h IR regimen was 0.8 while mean t_{max} with 10 mg QD SR formulation was 4.2.

Example 9: Adverse Effects.

[0149] The following table demonstrates that the incidence of side effects was reduced following treatment with sustained release formulations of lecozotan as compared to the immediate release formulation of lecozotan.

Treatment of Emergent Adverse Events (TEAEs)
Immediate Release (IR) vs. Sustained Release Formulation

TEAE	Lecozotan 5 mg IR	Lecozotan 5 mg SR- fast	Lecozotan 5 mg SR- medium
Headache	1	0	0
Dizziness	9	0	1
Paresthesia	1	0	0
Abnormal Vision	2	0	0
Tinnitus	1	0	0
Total	14	0	1

[0150] Although the foregoing invention has been described in detail by way of example for purposes of clarity of understanding, it will be apparent to the artisan that certain changes and modifications are comprehended by the disclosure and can be practiced without undue experimentation within the scope of the appended claims, which are presented by way of illustration not limitation.

[0151] All publications and patent documents cited above are hereby incorporated by reference in their entirety for all purposes to the same extent as if each were so individually denoted.

What is claimed:

1. A method comprising administering to a patient an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient and a 24 hour plasma concentration (C_{24}) in a patient, wherein a mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in a patient population is from about 5:1 to about 1.1:1.
2. The method of claim 1, wherein the $C_{\max}$ and C_{24} values are measured after administration of a single dose of the oral dosage form to a patient.
3. The method of claim 2, wherein the oral dosage form comprises about 5 mg of lecozotan.
4. The method of claim 2, wherein the mean $C_{\max}$ in the patient population is about 100 ng/ml or lower.
5. The method of claim 1, wherein the mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in the patient population is from about 3:1 to about 1.1:1.
6. The method of claim 5, wherein the $C_{\max}$ and C_{24} values are measured after administration of a single dose of the oral dosage form to a patient.
7. The method of claim 1, wherein the mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in the patient population is from about 2.8:1 to about 1.1:1.
8. The method of claim 1, wherein the mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in the patient population is from about 2.3:1 to about 1.1:1.
9. The method of claim 1, wherein the mean $t_{\max}$ in the patient population is about 3.5 hours or greater.

10. The method of claim 1, wherein the mean $t_{\max}$ in the patient population is about 5 hours or greater.
11. A method comprising administering to a patient an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient and a 24 hour plasma concentration (C_{24}) in a patient, wherein a mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in a patient population is from about 2.4:1 to about 1.1:1.
12. The method of claim 11, wherein the $C_{\max}$ and C_{24} values are measured at steady state in a fasting population.
13. The method of claim 12, wherein about 10 mg of lecozotan is provided daily to the patient.
14. The method of claim 12, wherein the mean $C_{\max}$ is about 350 ng/ml.
15. The method of claim 11, wherein the mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in the patient population is from about 2.3:1 to about 1.1:1.
16. The method of claim 11, wherein the mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in the patient population is from about 2:1 to about 1.1:1.
17. The method of claim 11, wherein the mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in the patient population is from about 1.9:1 to about 1.1:1.
18. The method of claim 11, wherein the mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in the patient population is from about 1.5:1 to about 1.1:1.
19. A method comprising administering to a patient an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a mean maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient population and a mean 24 hour plasma

concentration (C_{24}) in a patient population, wherein a ratio of mean $C_{\max}$ /mean C_{24} is from about 5:1 to about 0.5:1.

20. The method of claim 19, wherein the $C_{\max}$ and C_{24} values are measured after administration of a single dose of the oral dosage form to a patient.
21. The method of claim 20, wherein the oral dosage form comprises about 5 mg of lecozotan.
22. The method of claim 19, wherein the ratio of mean $C_{\max}$ /mean C_{24} is from about 2.8:1 to about 1.1:1.
23. The method of claim 19, wherein the ratio of mean $C_{\max}$ /mean C_{24} is from about 2:1 to about 1.1:1.
24. The method of claim 19, wherein the ratio of $C_{\max}$ /mean C_{24} is from about 1.5:1 to about 1.1:1.
25. A method comprising administering to a patient an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a mean maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient population and a mean 12 hour plasma concentration (C_{12}) in a patient population, wherein a ratio of mean $C_{\max}$ /mean C_{12} is from about 3:1 to about 0.5:1.
26. The method of claim 18, wherein the ratio of mean $C_{\max}$ /mean C_{12} is from about 2:1 to about 1.1:1.
27. The method of claim 18, wherein the ratio of mean $C_{\max}$ /mean C_{12} is from about 1.5:1 to about 1.1:1.
28. A method for minimizing an adverse side effect associated with the administration of lecozotan to a patient, comprising administering to a patient an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a

maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient and a 24 hour plasma concentration (C_{24}) in a patient, wherein a mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in a patient population is from about 5:1 to about 1.1:1.

29. The method of claim 28, wherein the $C_{\max}$ and C_{24} values are measured after administration of a single dose of the oral dosage form to a patient.
30. A method for minimizing an adverse side effect associated with the administration of lecozotan to a patient, comprising administering to a patient an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient and a 24 hour plasma concentration (C_{24}) in a patient, wherein a mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in a patient population is from about 2.4:1 to about 1.1:1.
31. The method of claim 30, wherein the $C_{\max}$ and C_{24} values are measured at steady state in a fasting population.
32. A method for minimizing an adverse side effect associated with the administration of lecozotan to a patient, comprising
 - identifying a patient at risk of an adverse side effect through administration of lecozotan; and
 - administering to a patient an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient and a 24 hour plasma concentration (C_{24}) in a patient, wherein a mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in a patient population is from about 5:1 to about 1.1:1.
33. The method of claim 32, wherein the $C_{\max}$ and C_{24} values are measured after administration of a single dose of the oral dosage form to a patient.
34. The method of claim 32, wherein the adverse side effect is headache, dizziness, paresthesia, abnormal vision, tinnitus, or a combination thereof.

35. ~~USE CLAIM 32~~ The method of claim 32, wherein the incidences of the adverse side effects are reduced.
36. A method for minimizing an adverse side effect associated with the administration of lecozotan to a patient, comprising
 identifying a patient at risk of an adverse side effect through administration of lecozotan; and
 administering to a patient an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient and a 24 hour plasma concentration (C_{24}) in a patient, wherein a mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in a patient population is from about 2.4:1 to about 1.1:1.
37. The method of claim 36, wherein the $C_{\max}$ and C_{24} values are measured at steady state in a fasting population.
38. The method of claim 36, wherein the adverse side effect is headache, dizziness, paresthesia, abnormal vision, tinnitus, or a combination thereof.
39. The method of claim 36, wherein the incidences of the adverse side effects are reduced.
40. A method for administering lecozotan to a patient, the method comprising administering to the patient an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the dosage form exhibits an *in vitro* dissolution profile when measured in a USP type II dissolution apparatus at 50 rpm, in 900 ml of USP pH 6.8 phosphate buffer at 37°C and a sinker is used for each dosage form, wherein:
 no more than 40 % of lecozotan is released at about 2 hours of measurement in said apparatus; and
 from about 50 % to about 85 % of lecozotan is released at about twelve hours of measurement in said apparatus.

- 66
41. ~~US 2005/034813~~ A method for administering lecozotan to a patient, the method comprises administering an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier to a patient and
- (i) achieves a mean $C_{\max}$ in a patient population that is less than the mean $C_{\max}$ obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release formulation to the patient population;
 - (ii) achieves a mean $t_{\max}$ in a patient population that is greater than the $t_{\max}$ obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release formulation to the patient population; and
 - (iii) achieves a curve of concentration of lecozotan over time, the curve having an area under the curve (AUC) in a patient population that is substantially the same as the AUC obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release dosage form to the patient population.
42. The method of claim 41, wherein the oral dosage form achieves a mean $C_{\max}$ of about 100 ng/ml or less.
43. The method of claim 42, wherein when the $C_{\max}$ is measured after administration of a single dose of the oral dosage form.
44. The method of claim 43, wherein the oral dosage form comprises about 5 mg of lecozotan.
45. The method of claim 41, wherein the oral dosage form achieves a mean $t_{\max}$ of from about 4 hours to about 8 hours.
46. The method of claim 41, wherein the oral dosage form achieves a mean AUC that is from about 2000 to about 2500 ng h/mL.
47. The method of claim 46, wherein when the mean AUC is measured after administration of a single dose of the oral dosage form.

48. The method of claim 47, wherein the oral dosage form comprises about 5 mg of lecozotan.
49. The method of claim 41, wherein the oral dosage form achieves a mean $C_{\max}$ of less than 400 ng/mL.
50. The method of claim 49, wherein the oral dosage form achieves a mean $C_{\max}$ of about 350 ng/mL.
51. The method of claim 49, wherein when the $C_{\max}$ is measured at steady state in a fasting population.
52. The method of claim 51, wherein 10 mg of lecozotan is administered daily to the patient.
53. The method of claim 41, wherein the oral dosage form achieves a mean $t_{\max}$ of from about 4 hours to about 8 hours.
54. The method of claim 41, wherein the oral dosage form achieves a mean AUC that is from about 5500 to about 6300 ng h/mL.
55. A method for minimizing an adverse side effect associated with the administration of lecozotan to a patient, the method comprises administering an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier to a patient and
- (i) achieves a mean $C_{\max}$ in a patient population that is less than the mean $C_{\max}$ obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release formulation to the patient population;
 - (ii) achieves a mean $t_{\max}$ in a patient population that is greater than the $t_{\max}$ obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release formulation to the patient population; and
 - (iii) achieves a curve of concentration of lecozotan over time, the curve having an area under the curve (AUC) in a patient population that is substantially the

same as the AUC obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release dosage form to the patient population.

56. A method for minimizing an adverse side effect associated with the administration of lecozotan to a patient, comprising
- identifying a patient at risk of an adverse side effect through administration of lecozotan; and
 - administering to the patient an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier to the patient and
- (i) achieves a mean $C_{\max}$ in a patient population that is less than the mean $C_{\max}$ obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release formulation to the patient population;
 - (ii) achieves a mean $t_{\max}$ in a patient population that is greater than the mean $t_{\max}$ obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release formulation to the patient population; and
 - (iii) achieves a curve of concentration of lecozotan over time, the curve having an area under the curve (AUC) in a patient population that is substantially the same as the AUC obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release dosage form to the patient population.
57. A method of treating Alzheimer's disease in a patient comprising administering a sustained release formulation of lecozotan to the patient.
58. Use of lecozotan in the preparation of a medicament in the form of an oral dosage form that comprises and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient and a 24 hour plasma concentration (C_{24}) in a patient, wherein a mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in a patient population is from about 5:1 to about 1.1:1.
59. Use of lecozotan in the preparation of a medicament in the form of an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient and a 24 hour plasma

concentration (C_{24}) in a patient, wherein a mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in a patient population is from about 2.4:1 to about 1.1:1.

60. Use of lecozotan in the preparation of a medicament in the form of an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a mean maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient population and a mean 24 hour plasma concentration (C_{24}) in a patient population, wherein a ratio of mean $C_{\max}/\text{mean } C_{24}$ is from about 5:1 to about 0.5:1.
61. Use of lecozotan in the preparation of a medicament in the form of an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a mean maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient population and a mean 12 hour plasma concentration (C_{12}) in a patient population, wherein a ratio of mean $C_{\max}/\text{mean } C_{12}$ is from about 3:1 to about 0.5:1.
62. Use of lecozotan in the preparation of a medicament in the form of an oral dosage form for minimizing an adverse side effect associated with the administration of lecozotan to a patient, wherein the oral dosage form comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient and a 24 hour plasma concentration (C_{24}) in a patient, wherein a mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in a patient population is from about 5:1 to about 1.1:1.
63. Use of lecozotan in the preparation of a medicament in the form of an oral dosage form for minimizing an adverse side effect associated with the administration of lecozotan to a patient, wherein the oral dosage form comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier and achieves a maximum plasma concentration ($C_{\max}$) in a patient and a 24 hour plasma concentration (C_{24}) in a patient, wherein a mean ratio of $C_{\max}/C_{24}$ in a patient population is from about 2.4:1 to about 1.1:1.
64. Use of lecozotan in the preparation of a medicament in the form of an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier, wherein the dosage form exhibits an *in vitro* dissolution profile when measured in a USP type II

dissolution apparatus at 50 rpm, in 900 ml of USP pH 6.8 phosphate buffer at 37°C and a sinker is used for each dosage form, wherein:

no more than 40 % of lecozotan is released at about 2 hours of measurement in said apparatus; and

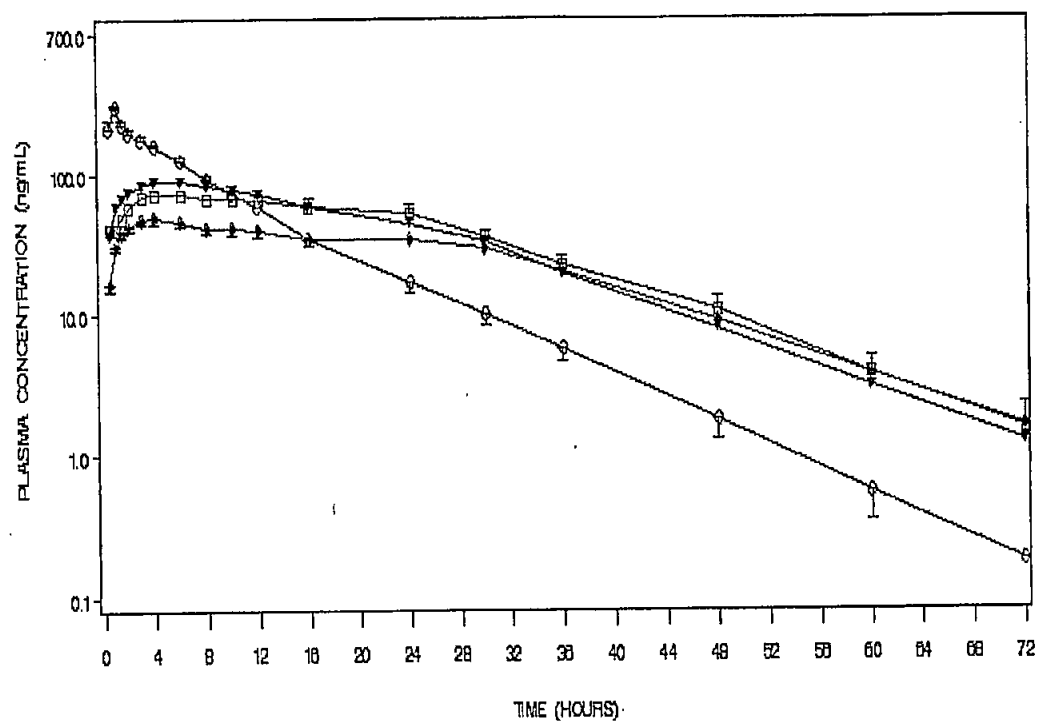
from about 50 % to about 85 % of lecozotan is released at about twelve hours of measurement in said apparatus.

65. Use of lecozotan in the preparation of a medicament in the form of an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier to a patient and
- (i) achieves a mean $C_{\max}$ in a patient population that is less than the mean $C_{\max}$ obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release formulation to the patient population;
 - (ii) achieves a mean $t_{\max}$ in a patient population that is greater than the $t_{\max}$ obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release formulation to the patient population; and
 - (iii) achieves a curve of concentration of lecozotan over time, the curve having an area under the curve (AUC) in a patient population that is substantially the same as the AUC obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release dosage form to the patient population.
66. Use of lecozotan in the preparation of a medicament in the form of an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier to a patient and
- (i) achieves a mean $C_{\max}$ in a patient population that is less than the mean $C_{\max}$ obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release formulation to the patient population;
 - (ii) achieves a mean $t_{\max}$ in a patient population that is greater than the $t_{\max}$ obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release formulation to the patient population; and
 - (iii) achieves a curve of concentration of lecozotan over time, the curve having an area under the curve (AUC) in a patient population that is substantially the

same as the AUC obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release dosage form to the patient population.

67. Use of lecozotan in the preparation of a medicament in the form of an oral dosage form for minimizing an adverse side effect associated with the administration of lecozotan to a patient, comprising
- identifying a patient at risk of an adverse side effect through administration of lecozotan; and
 - administering to the patient an oral dosage form that comprises lecozotan and a pharmaceutically acceptable carrier to the patient and
- (i) achieves a mean $C_{\max}$ in a patient population that is less than the mean $C_{\max}$ obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release formulation to the patient population;
 - (ii) achieves a mean $t_{\max}$ in a patient population that is greater than the mean $t_{\max}$ obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release formulation to the patient population; and
 - (iii) achieves a curve of concentration of lecozotan over time, the curve having an area under the curve (AUC) in a patient population that is substantially the same as the AUC obtained from administering an equivalent dose of lecozotan from an immediate release dosage form to the patient population.
68. A use according to any one of claims 57 to 66 wherein the medicament is for the treatment of treating Alzheimer's disease in a patient.

FIGURE 1



○ SRA-333 IR
◆ SRA-333 MR (SLOW)
□ SRA-333 MR (MEDIUM)
▼ SRA-333 MR (FAST)
┘ SE bar

FIGURE 2

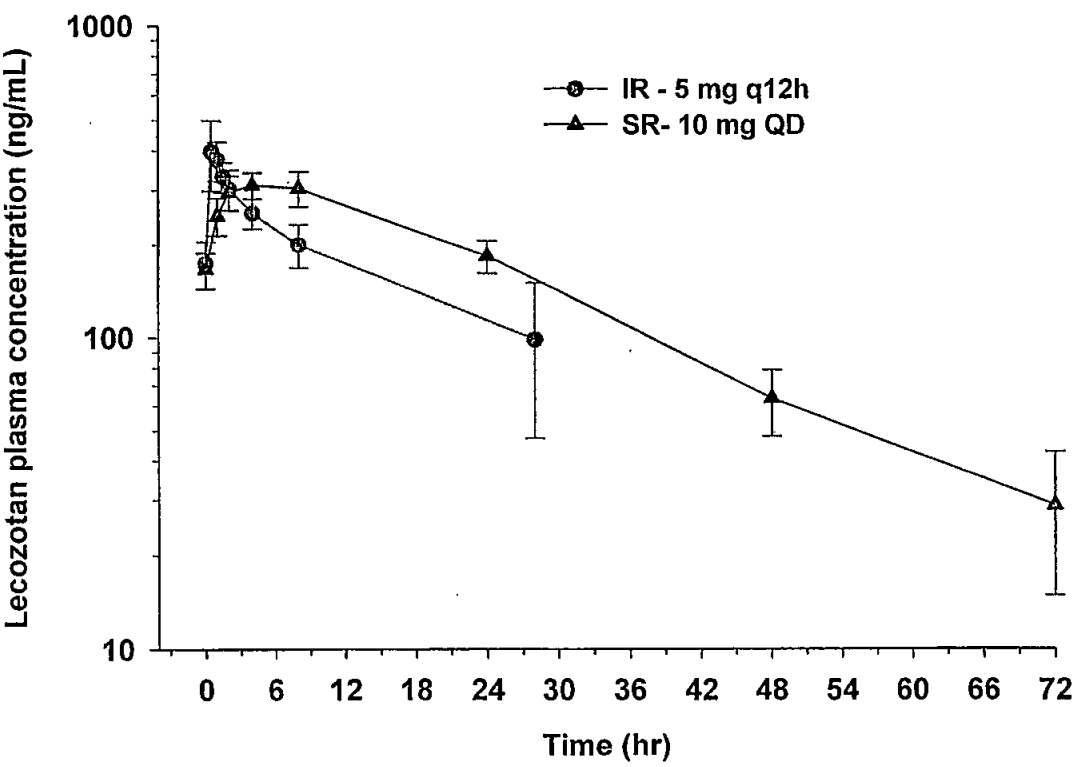


FIGURE 3

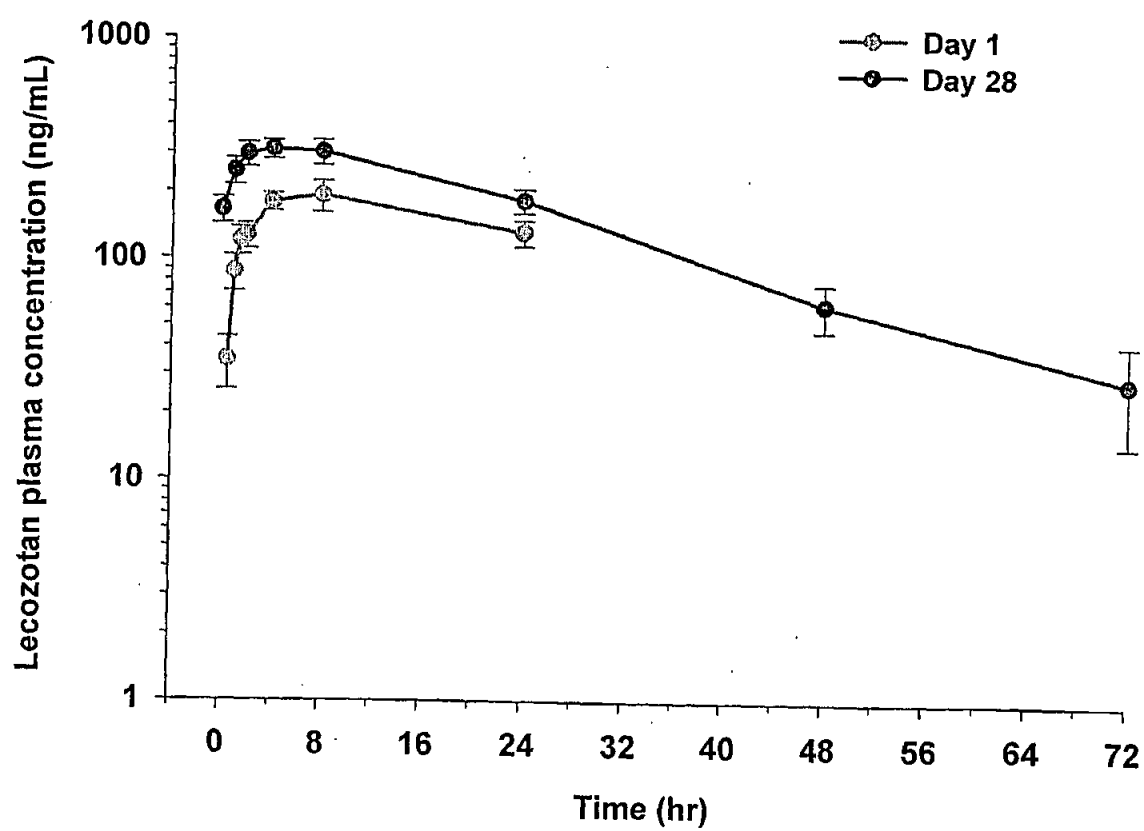
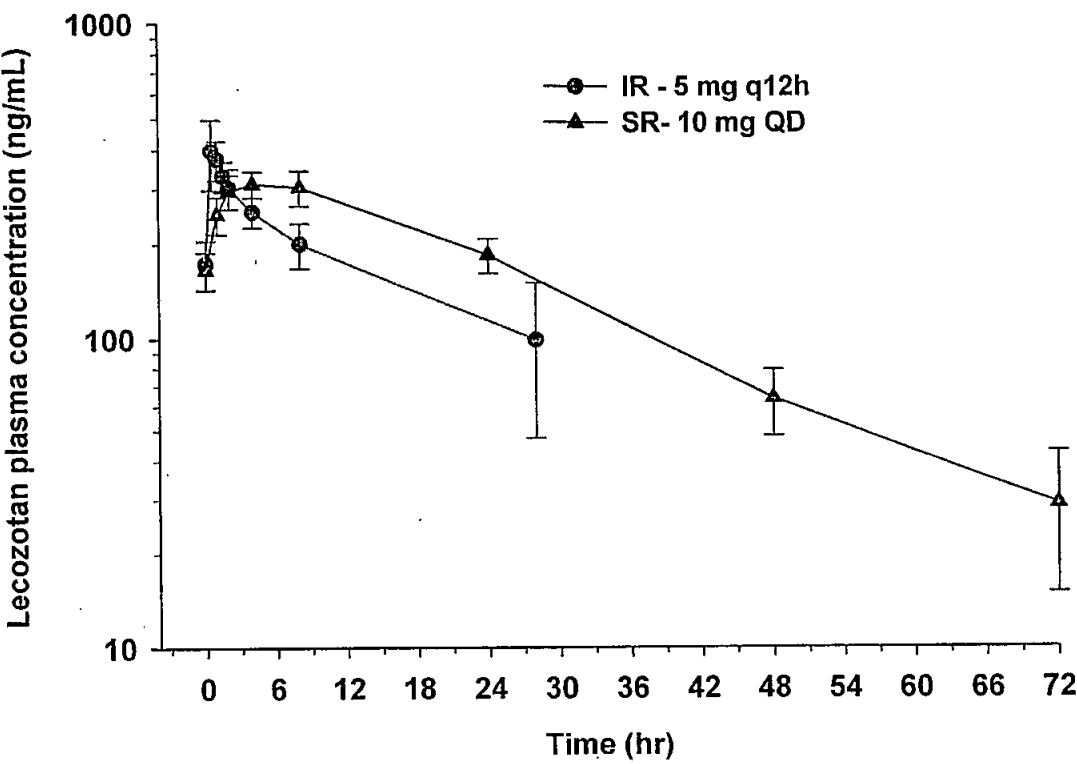


Figure 4



FORMAS Y COMPOSICIONES DE DOSIFICACIONES FARMACÉUTICAS

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUDES RELACIONADAS

- 5 [0001] Esta solicitud reivindica prioridad de la Solicitud U.S. No. 60/715,417, presentada en septiembre 9, 2005, cuya descripción completa se incorpora aquí como referencia.

CAMPO DE LA INVENCION

10

- [0002] Esta invención se relaciona, por ejemplo, con formulaciones y métodos novedosos para el suministro de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de ésta, compuestos estructuralmente relacionados, y/o metabolitos; así como también con el uso de estas formulaciones y métodos para tratar enfermedades.
- 15

20 ANTECEDENTES DE LA INVENCION

- [0003] Datos recientes han sugerido que el receptor 5-HT_{1A} está involucrado en procesamiento cognitivo. Ver, por ejemplo, Schechter, L.E., et al., "Lecozotán (SRA-333): A Selective Serotonin 1A Receptor Antagonist That Enhances the Stimulated Release of Glutamate and Acetylcholine in the Hippocampus and Possesses Cognitive-Enhancing Properties," *JPET* 314:1274-1289, 2005. El antagonista receptor de 5-HT_{1A},
- 25

clorhidrato de 4-ciano-N-[(2R)-[4-(2,3-dihidrobenczo [1,4] dioxin-5-il) piperazin-1-il] propil]-N-piridin-2-il-benzamida (lecozotán) se ha caracterizado en múltiples ensayos farmacológicos *in vitro* e *in vivo* como un fármaco para tratar la disfunción cognitiva. Las determinaciones de la actividad de unión e intrínsecas *in vitro* demostraron que el lecozotán es un antagonista receptor del 5-HT_{1A} potente y selectivo. Utilizando micro diálisis *in vivo*, el lecozotán (0.3 mg/kg sc) antagonizó la disminución en el 5-HT extracelular del hipocampo inducida por una dosis de exposición (0.3 mg/kg sc) de 8 OH-DPAT y no tuvo efecto solo a dosis 10 veces mayores. El lecozotán potencia significativamente la liberación estimulada por cloruro de potasio de glutamato y acetilcolina en la circunvolución dentada del hipocampo. La administración crónica de lecozotán no indujo tolerancia o des-sensibilización al receptor 5-HT_{1A} en un modelo de comportamiento indicativo de la función del receptor 5-HT_{1A}. En estudios de discriminación de fármaco, el lecozotán (0.01 mg/kg im) no se sustituyó por 8-OH-DPAT y produjo un bloqueo relacionado con la dosis de la cola de estímulo discriminativo agonista de 5-HT_{1A}. En monos rhesus viejos, el lecozotán produjo una mejora significativa en la eficiencia de desempeño de tarea a una dosis óptima (1 mg/kg po). El déficit de aprendizaje inducido por el antagonista glutamatérgico MK-801 (evaluado por el complejo mediante la discriminación espacial perceptualmente compleja y visual) y por las lesiones colinérgicas específicas del hipocampo (evaluadas mediante discriminación espacial visual) se

reversaron por lecozotán (2 mg/kg im) en monos tití. La naturaleza heterosináptica de los efectos del lecozotán imbuye este compuesto este compuesto con un mecanismo novedoso de acción dirigido a las patologías bioquímicas que subyacen la pérdida cognitiva en la enfermedad de Alzheimer.

[0004] En razón a que el 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida (lecozotán) y sus sales farmacéuticamente aceptables, compuestos estructuralmente relacionados, metabolitos, y combinaciones de éstos son importantes en el tratamiento de la Enfermedad de Alzheimer, es importante suministrar formulaciones de estos ingredientes activos que suministren bio-disponibilidad y eficacia óptima. La invención está dirigida a éstos, así como también otras importantes necesidades.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0005] La presente invención suministra, *inter alia*, formulaciones que comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, también denominada como lecozotán, sales farmacéuticamente aceptables de ésta, compuestos estructuralmente relacionados, metabolitos y combinaciones de éstos.

[0006] Los compuestos suministrados por la presente invención incluyen:

4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de ésta (por ejemplo, sal de clorhidrato de 4-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida) y compuestos estructuralmente relacionados y metabolitos de éste, que incluyen, pero no están limitados a:

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

4-ciano-N-(2-piperazin-1-il)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste; N-(5-cloropiridin-2-il)-4-ciano-N-[2-(4-hidroxi-piperazin-1-il)-propil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

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

4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-hidroxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de ésta;

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

10 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2-hidroxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

15 4-ciano-N-(2R-2-piperazin-1-il-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridin-2-il)amino]-1-metiletil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilpropil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil)-N-piridin-2-ilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

25 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridin-2-il)amino]-1-metiletil}piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]butil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil)-N-piridin-2-ilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridin-2-il)amino]-1-metiletil)piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]hexil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil)-N-piridin-2-ilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{[8-(4-{(1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridin-2-il)amino]-1-metiletil)piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]metil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil)-N-piridin-2-ilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridin-2-il)amino]-1-metiletil)piperazin-1-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]etil}-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil)-N-piridin-2-ilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste; y

4-ciano-N-[2(R)-(4-ciano-benzimido)-propil]-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

[0007] En una modalidad, los compuestos están en la forma de partículas. En un aspecto, las partículas tienen un diámetro medio de no más de aproximadamente 20 micrómetros. En otro aspecto, las partículas tienen un diámetro medio de desde aproximadamente 0.75 a aproximadamente 10 micrómetros. En otro aspecto, las partículas tienen un diámetro medio de desde aproximadamente 2 a aproximadamente 8 micrómetros.

[0008] Las composiciones de la presente invención comprenden

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

5 de éste (por ejemplo, sal de clorhidrato de 4-((2R)-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida),

compuestos estructuralmente relacionados o metabolitos de éste como se describe aquí. En

algunas modalidades, las composiciones de la presente

10 invención comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-

il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable

de éste y uno o más compuestos estructuralmente relacionados y/o metabolitos. En algunas modalidades, 4-ciano-N-((2R)-2-

15 [4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éste y sus compuestos

estructuralmente relacionados y/o metabolitos están presentes en la composición en forma de partículas. En un aspecto, las

20 partículas tienen un diámetro medio de no más de aproximadamente 20 micrómetros. En otro aspecto, las partículas tienen un diámetro medio de desde aproximadamente

0.75 a aproximadamente 10 micrómetros. En otro aspecto, las partículas tienen un diámetro medio de desde aproximadamente

2 a aproximadamente 8 micrómetros. En algunas modalidades, los compuestos estructuralmente relacionados y/o metabolitos, cuando se suministran en una composición con 4-ciano-N-((2R)-

25 2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-

4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éste y uno o más compuestos estructuralmente relacionados y/o metabolitos.

propil}-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éste (por ejemplo, sal de clorhidrato de 4-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida) están en una cantidad de menos de aproximadamente 0.1 por ciento en peso cada uno. En algunas modalidades, las composiciones de la presente invención comprenden además un portador farmacéuticamente aceptable.

10 **[0009]** En algunas modalidades, las composiciones y formas de dosis de la presente invención comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éste están sustancialmente
15 libres de uno o más dímeros de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida. "Sustancialmente libre", como se utiliza en este contexto, significa que los dímeros estarán presentes en las composiciones en una cantidad de menos de
20 aproximadamente 0.5% cada una, en peso, preferiblemente en una cantidad de menos de aproximadamente 0.3% cada una, en peso, más preferiblemente en una cantidad de menos de aproximadamente 0.2% cada una, en peso, y aún más preferiblemente en una cantidad de menos de aproximadamente
25 0.1% cada una, en peso, con base en el peso total de la composición, y en las formas de dosis en una cantidad de menos de aproximadamente 0.5% cada una, en peso, preferiblemente en una cantidad de menos de aproximadamente

0.3% cada una, en peso, más preferiblemente en una cantidad de menos de aproximadamente 0.2% cada una, en peso, y aún más preferiblemente en una cantidad de menos de aproximadamente 0.1% cada una, en peso, con base en el peso del ingrediente activo en la forma de dosis. De acuerdo con esto, la presente invención suministra formulaciones que comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éste están sustancialmente libres de los dímeros de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida y/o otros compuestos estructuralmente relacionados de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida. Los dímeros representativos de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida son como se muestra en las fórmulas 7 y 8.

[0010] Las formas de dosis de la presente invención comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éste (por ejemplo, sal de clorhidrato de 4-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida), compuestos estructuralmente relacionados o los metabolitos como se describe aquí. En algunas modalidades, las formas de dosis de la presente

invención comprenderán 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éste y uno o más compuestos y/o metabolitos estructuralmente relacionados. En algunas modalidades, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éste y sus compuestos y/o metabolitos estructuralmente relacionados están presentes en la forma de dosis en la forma de partículas. En un aspecto, las partículas tienen un diámetro medio de no más de aproximadamente 20 micrómetros. En otro aspecto, las partículas tienen un diámetro medio de desde 0.75 a aproximadamente 10 micrómetros. En otro aspecto, las partículas tienen un diámetro medio de desde aproximadamente 2 a aproximadamente 8 micrómetros. En algunas modalidades los compuestos y/o metabolitos estructuralmente relacionados cuando se suministran en una forma de dosis con 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éste (por ejemplo, sal de clorhidrato de 4-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida) está en una cantidad de menos de aproximadamente 0.1%, en peso, con base en el peso total de la forma de dosis.

[0011] El término ingrediente activo se refiere a 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-

il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éste (por ejemplo, sal de clorhidrato de 4-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida),

5 compuestos o metabolitos estructuralmente relacionados (como se muestra aquí) y sus sales farmacéuticamente aceptables.

[0012] En algunas modalidades, las composiciones farmacéuticas y/o las formas de dosis comprenden además del
10 ingrediente activo (por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éste) por lo menos un polímero que controla la tasa y por lo menos un ácido orgánico. En algunas
15 modalidades, el ácido orgánico es anhidrato de ácido cítrico monohidrato de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido glutámico, ácido fumárico, ácido málico o ácido tartárico. En algunas modalidades, el ácido orgánico es ácido cítrico o un ácido orgánico polifuncional. En algunas
20 modalidades, el por lo menos un polímero que controla la tasa de liberación es una metilcelulosa. En algunas modalidades, el polímero es un hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa, hidroxietil celulosa o hidroxpropilmetilcelulosa eftalato. En algunas modalidades, la
25 hidroxipropilmetilcelulosa es hipromelosa 2208 o 2910 (por ejemplo, Metocel™ K4M, Metocel™ K15M, Metocel™ K100M, Metocel™ E10M, Metocel™ E4M, Metocel™ K100LV, Metocel™ E50LV, Metocel™ E5, Metocel™ E6, o Metocel™ E15LV. En

algunas modalidades, el ácido orgánico es ácido cítrico y el polímero que controla la tasa es hipromelosa 2208 (por ejemplo, Metocel™ K4M Premium CR y/o Metocel™ K100M Premium CR).

5

[0013] En algunas modalidades, las composiciones y/o formas de dosis farmacéuticas comprenden además por lo menos un relleno. En algunas modalidades, el relleno es celulosa microcristalina, lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, maltodextrina, dextrosa, fructosa, maltosa, manitol, almidón, o sacarosa. En algunas modalidades, la celulosa microcristalina es celulosa microcristalina silicificada y la lactosa es monohidrato de lactosa. En algunas modalidades, las composiciones y/o las formas de dosis farmacéuticas comprenden además por lo menos un lubricante. En algunas modalidades, el lubricante es estearato de magnesio, talco, ácido esteárico, o dióxido de silicio coloidal. De acuerdo con esto en algunas modalidades, las composiciones y/o las formas de dosis farmacéuticas de la presente invención comprenden, además del ingrediente o ingredientes activos, por lo menos un polímero que controla la tasa, por lo menos un ácido orgánico, por lo menos un relleno, y por lo menos un lubricante.

25 [0014] En algunas modalidades, las composiciones y/o las formas de dosis farmacéuticas de la presente invención comprenden aproximadamente 2 a aproximadamente 45 o 46 partes de un polímero que controla la tasa de liberación y

aproximadamente 1 a aproximadamente 5 partes de un ácido orgánico por parte de ingrediente activo. En algunas modalidades, las composiciones y/o formas de dosis farmacéuticas comprenden aproximadamente 0.4 a aproximadamente 10 mg del ingrediente activo. En algunas modalidades, las composiciones y/o formas de dosis farmacéuticas de la presente invención comprenden aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mg de el o los polímeros que controlan la tasa, aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg de el o los ácidos orgánicos, aproximadamente 85 a aproximadamente 179 mg de el o los rellenos y aproximadamente 1 mg de lubricante. En algunas modalidades, existe desde aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg de ácido o ácidos orgánicos.

15

[0015] En algunas modalidades, las composiciones y/o las formas de dosis farmacéuticas de la presente invención comprenden además del ingrediente activo (por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente aceptable de éste), por lo menos un relleno y por lo menos un lubricante. En algunas modalidades, el relleno es celulosa microcristalina, lactosa, carbonato de calcio, fosfato de calcio, maltodextrina, dextrosa, fructosa, maltosa, manitol, almidón, sacarosa o una mezcla de éstas. En algunas modalidades, el relleno es celulosa microcristalina, lactosa, o una mezcla de éstos. En algunas modalidades, las composiciones y/o las formas de dosis farmacéuticas

comprenden además por lo menos un lubricante. En algunas modalidades, el lubricante es estearato de magnesio, talco, ácido esteárico, o dióxido de silicio coloidal. En algunas modalidades, el lubricante es estearato de magnesio.

5

[0016] En algunas modalidades, las composiciones y/o las formas de dosis farmacéuticas comprenden aproximadamente 15 a aproximadamente 300 partes de relleno y aproximadamente 0.1 a aproximadamente 3 partes de lubricante por parte de
10 ingrediente activo. En algunas modalidades, las composiciones y/o formas de dosis farmacéuticas comprenden aproximadamente 0.1 a aproximadamente 5 mg de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una forma de sal farmacéuticamente
15 aceptable de éste. En algunas modalidades, las composiciones y/o las formas de dosis farmacéuticas comprenden aproximadamente 80 a aproximadamente 150 mg de uno o más relleno(s) y por lo menos aproximadamente 0.75 mg de uno o más lubricante(s).

20

[0017] En algunas modalidades, las formas de dosis de la presente invención están en la forma de tabletas. En un aspecto, las tabletas están recubiertas con película.

25 **[0018]** En algunas modalidades, las composiciones o formas de dosis de la presente invención están en la forma de una mezcla seca.

[0019] La presente invención suministra procesos de suministrar las composiciones y formas de dosis de la presente invención. En algunas modalidades, las composiciones están comprimidas durante un tiempo y bajo condiciones
5 efectivas para formar una tableta de éste. En algunas modalidades, las tabletas están recubiertas adicionalmente con película.

[0020] La presente invención también suministra procesos
10 que comprenden mezclar el ingrediente activo, por lo menos un polímero que controla la tasa y por lo menos un ácido orgánico formando de esta manera una mezcla de éste. En algunas modalidades, el proceso comprende además comprimir la mezcla durante un tiempo y bajo condiciones efectivas para
15 formar una tableta de éste. En algunas modalidades, las tabletas están además recubiertas con película.

[0021] La presente invención también suministra procesos que comprenden mezclar el ingrediente activo, por lo menos un
20 relleno y por lo menos un lubricante formando de esta manera una mezcla de éste. En algunas modalidades, el proceso comprende además comprimir la mezcla durante un tiempo y bajo condiciones efectivas para formar una tableta de éste. En algunas modalidades, las tabletas están además recubiertas
25 con película.

[0022] En algunas modalidades, las formas de dosis de la presente invención están libres de base.

[0023] En algunas modalidades, la presente invención suministra métodos y procesos de administrar una forma de dosis, el compuesto o la composición de la presente invención a un mamífero, por ejemplo, un humano. En algunas 5 modalidades, las formas de dosis, compuestos, o composiciones se administran oralmente. En un aspecto, ellas se administran oralmente una vez cada 12 o 24 horas. En otro aspecto, ellas se administran oralmente una vez cada 48 horas. En algunas modalidades particularmente preferidas, las formas de dosis, 10 compuestos, o composiciones se administran para tratar la Enfermedad de Alzheimer.

[0024] En ciertos aspectos, la presente invención suministra métodos para administrarle a un paciente una forma 15 de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable. En algunas modalidades, los métodos comprenden administrarle a un paciente una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable y lograr una concentración máxima 20 del plasma ($C_{\max}$) en un paciente y una concentración en el plasma a las 24 horas (C_{24}) en un paciente, en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en una población de pacientes va de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1.1:1. En ciertas modalidades, la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ va desde 25 aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1.1:1, desde aproximadamente 2.8:1 a aproximadamente 1.1:1, o desde aproximadamente 2.3:1 a aproximadamente 1.1:1. En ciertos aspectos, los valores $C_{\max}$ y C_{24} se miden después de la

administración de una dosis simple de la forma de dosis oral a un paciente. En algunas modalidades, la forma de dosis oral comprende aproximadamente 5 mg de lecozotán. En ciertos aspectos, el $t_{\max}$ media en la población de pacientes es de aproximadamente 3.5 horas o mayor o aproximadamente 5 horas o mayor. En ciertos aspectos, el $C_{\max}$ media en la población de pacientes es de aproximadamente 100 ng/ml o menos. En algunas modalidades, la administración de estas formas de dosis minimiza un efecto colateral adverso asociado con la administración de lecozotán a un paciente. En algunas modalidades, estos métodos incluyen una etapa de identificar una paciente en riesgo de un efecto colateral adverso a través de la administración de lecozotán; y posteriormente administrar la forma de dosis oral al paciente. En ciertos aspectos, el efecto colateral adverso es dolor de cabeza, mareo, parestesia, visión anormal, tinitus, o una combinación de éstos.

[0025] En algunas modalidades, los métodos para administrar lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable comprende administrar a un paciente una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable y logra una concentración máxima en el plasma ($C_{\max}$) en un paciente y una concentración en el plasma a las 24 horas (C_{24}) en un paciente, en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en una población de pacientes va de aproximadamente 2.4:1 a aproximadamente 1.1:1. En ciertas modalidades, la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ va de aproximadamente 2.3:1 a aproximadamente

1.1:1, de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1.1:1, de aproximadamente 1.9:1 a aproximadamente 1.1:1 o de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1.1:1. En ciertos aspectos, los valores $C_{\max}$ y C_{24} se miden a situación de equilibrio en una población en ayunas. En algunas modalidades, aproximadamente 10 mg de lecozotán se suministran diariamente al paciente. En ciertos aspectos, el $C_{\max}$ media en la población de pacientes es de aproximadamente 350 ng/ml. En algunas modalidades, la administración de estas formas de dosis minimiza un efecto colateral adverso asociado con la administración de lecozotán a un paciente. En algunas modalidades, estos métodos incluyen una etapa de identificar un paciente en riesgo de un efecto colateral adverso a través de la administración de lecozotán; y administrar posteriormente la forma de dosis oral al paciente. En ciertos aspectos, el efecto colateral adverso es dolor de cabeza, mareo, parestesia, visión anormal, tinnitus, o una combinación de éstos.

20 **[0026]** La presente invención también suministra métodos que comprenden administrar a una paciente una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable y lograr una concentración media máxima en el plasma ($C_{\max}$) en una población de pacientes y una
25 concentración en el plasma a las 24 horas (C_{24}) en una población de pacientes, en donde la proporción de $C_{\max}$ media / C_{24} media en una población de pacientes va de aproximadamente 2.4:1 va de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 0.5:1. En

ciertos aspectos la proporción del $C_{\max}$ media/ C_{24} media va de aproximadamente 2.8:1 a aproximadamente 1.1:1, desde aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1.1:1, o desde aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1.1:1. En ciertos aspectos, los valores $C_{\max}$ y C_{24} se miden después de la administración de una dosis única de la forma de dosis oral a un paciente. En otros aspectos, los valores de $C_{\max}$ y C_{24} se miden en situación de equilibrio en una población en ayunas. En algunas modalidades, la forma de dosis oral comprende aproximadamente 5 mg de lecozotán. En algunas modalidades, la administración de estas formas de dosis minimiza un efecto colateral adverso asociado con la administración de lecozotán a un paciente. En algunas modalidades, estos métodos incluyen una etapa de identificar un paciente en riesgo de un efecto colateral adverso a través de la administración de lecozotán; y administrar posteriormente la forma de dosis oral al paciente. En ciertos aspectos, el efecto colateral adverso es dolor de cabeza, mareo, parestesia, visión anormal, tinnitus, o una combinación de éstos.

[0027] La presente invención también suministra métodos que comprenden administrar a un paciente una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable y lograr una concentración media máxima en el plasma ($C_{\max}$) en una población de pacientes y una concentración media a las 12 horas en el plasma (C_{12}) en una población de pacientes, en donde la proporción de $C_{\max}$ media/ C_{24} media va de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 0.5:1.

En ciertas modalidades, la proporción del $C_{\max}$ media/ C_{24} media va de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1.1:1 o desde aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1.1:1. En algunas modalidades, la administración de estas formas de dosis minimiza un efecto colateral adverso asociado con la administración de lecozotán a un paciente. En algunas modalidades, la administración de estas formas de dosis minimiza un efecto colateral adverso asociado con la administración del lecozotán a un paciente. En algunas modalidades, estos métodos incluyen una etapa de identificar un paciente en riesgo de un efecto colateral adverso a través de la administración del lecozotán; y administrar posteriormente la forma de dosis oral al paciente. En ciertos aspectos, el efecto colateral adverso es dolor de cabeza, mareo, parestesia, visión anormal, tinnitus, o una combinación de éstos.

[0028] En algunas modalidades, la presente invención suministra métodos para administrar lecozotán a un paciente que comprende administrar al paciente una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde la forma de dosis exhibe un perfil de disolución in vitro cuando se mide en un aparato de disolución tipo II USP a 50 rpm, en 900 ml de amortiguador de fosfato pH 6.8 USP a 37°C y se utiliza un grabador para cada forma de dosis, en donde no más de 40% de lecozotán se libera en aproximadamente 2 horas de la medición en dicho aparato; y desde aproximadamente 50% a

aproximadamente 85% de lecozotán se libera en aproximadamente doce horas de la medición en dicho aparato.

[0029] En algunas modalidades, la presente invención
5 suministra métodos para administrar lecozotán a un paciente que comprende administrar una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable a un paciente y (i) lograr una $C_{\max}$ media en una población de
10 pacientes que es menos que la $C_{\max}$ media obtenida de administrar una dosis equivalente de lecozotán de una formulación de liberación inmediata a la población de
pacientes; (ii) lograr una $t_{\max}$ media en una población de
pacientes que es mayor que la $t_{\max}$ obtenida de administrar una
dosis equivalente de lecozotán de una formulación de
15 liberación inmediata a la población de pacientes; y (iii) lograr una curva de concentración de lecozotán durante el tiempo, la curva tiene un área bajo la curva (AUC) en una población de pacientes que es sustancialmente la misma que el
AUC obtenido de administrar una dosis equivalente de
20 lecozotán de una forma de dosis de liberación inmediata a la población de pacientes. En ciertas modalidades, la forma de dosis oral logra una $C_{\max}$ media de aproximadamente 100 ng/ml o menos y/o una $t_{\max}$ media de desde aproximadamente 4 horas a
aproximadamente 8 horas y/o un AUC media que va desde
25 aproximadamente 2000 a aproximadamente 2500 ng h/mL. En un aspecto, estas mediciones se hacen después de administrar una dosis única de la forma de dosis oral, por ejemplo, una dosis única de 5 mg de lecozotán. En ciertas modalidades, la forma

de dosis oral logra una C_{max} media de menos de 400 ng/mL, por ejemplo una C_{max} media de aproximadamente 350 ng/mL, y/o una t_{max} media de desde aproximadamente 4 horas a aproximadamente 8 horas y/o una AUC media que va desde aproximadamente 5500 a aproximadamente 6300 ng h/mL. En ciertos aspectos, estas mediciones se hacen en situación de equilibrio en una población en ayunas. En ciertos aspectos, 10 mg de lecozotán se administran diariamente al paciente. En algunas modalidades, la administración de estas formas de dosis minimiza un efecto colateral adverso asociado con la administración del lecozotán a un paciente. En algunas modalidades, estos métodos incluyen una etapa de identificar un paciente en riesgo de un efecto colateral adverso a través de la administración del lecozotán; y posteriormente administrar la forma de dosis oral al paciente. En ciertos aspectos, el efecto colateral adverso es dolor de cabeza, mareo, parestesia, visión anormal, tinnitus, o una combinación de éstos.

20 BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

[0030] **FIGURA 1** presenta una gráfica que muestra la concentración media de lecozotán durante el tiempo para tres formulaciones de liberación sostenida y una formulación de liberación inmediata después de una dosis única de 5 mg de lecozotán.

[0031] **FIGURA 2** presenta una gráfica que muestra la concentración media del lecozotán en el plasma versus los perfiles de tiempo en pacientes de Alzheimer que reciben dosis orales múltiples de liberación inmediata (5 mg dos veces al día) y formulaciones de liberación sostenida (10 mg una vez al día).

[0032] **FIGURA 3** presenta una gráfica que muestra la concentración de lecozotán en el plasma versus el perfil de tiempo en pacientes de Alzheimer que reciben dosis orales únicas y múltiples (QD) dosis de 10 mg de la formulación de liberación sostenida de lecozotán como se describe en la parte 2 del ejemplo 8. Los datos para el Día 1 muestran desde 0 a las 24 horas. Los datos para el Día 28 muestran desde 0 a las 72 horas.

[0033] **FIGURA 4** presenta una gráfica que muestra una comparación de las concentraciones medias de lecozotán en el plasma versus los perfiles de tiempo en pacientes de Alzheimer que reciben dosis orales múltiples de formulaciones IR (5 mg) y SR (10 mg QD).

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

[0034] La presente invención suministra, *inter alia*, formulaciones que comprenden 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de

éste, compuestos estructuralmente relacionados, y/o metabolitos. Como se utiliza aquí, el término "formulaciones" se refiere a compuestos, composiciones, y formas de dosis, tales como, por ejemplo, formas de dosis de liberación inmediata o liberación sostenida.

[0035] La presente invención también suministra procesos para elaborar las formulaciones y métodos para administrarlos a un mamífero.

10

[036] Las formulaciones preferidas para uso en la presente invención son aquellas que actúan como agentes serotoninérgicos y tienen una actividad de unión de 5-HT_{1A}. En particular, los compuestos preferidos actúan como antagonistas de 5-HT_{1A}. Ver, por ejemplo, US-B-6,784,294, US-B-6,713,626, US-B US-B-6,469,007, US-B-6,586,436, US-A-5,710,149, y US-A-6,127,357, y WO 97/03982, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos. Los compuestos de la presente invención, así como también las composiciones que comprenden más de un compuesto de la presente invención, se pueden preparar por aquellos expertos en la técnica de síntesis orgánica empleando métodos conocidos que utilizan reactivos fácilmente disponibles y materiales de partida, ver, por ejemplo, EP-B-0512755, WO 97/03982, US-B-6,127,357, US-B-6,469,007, US-B-6,713,626, y US-B-6,784,294, y US-A-20030208075A1, cuyas descripciones se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos.

25

[0037] Tales métodos incluyen alquilatar clorhidrato de 1-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazina con 4,5-dihidro-5S-metil-3-(2-piridinil)-3H[1.2.3]oxatiazol-2,2-dioxido sulfamato para dar un intermedio de ácido sulfámico
5 que se hidroliza a {(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}piridin-2-il-amina y luego tratar {(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}piridin-2-il-amina con cloruro de 4-cianobenzoilo para dar una base de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-
10 piridin-2-il-benzamida. El tratamiento de la base de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida con ácido clorhídrico da su sal de clorhidrato.

15

[0038] En algunas modalidades de la presente invención, las preparaciones que comprenden 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida y sus sales farmacéuticamente
20 aceptables se procesan y purifican adicionalmente. Por ejemplo, en una modalidad, una preparación que comprende 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida preparada por los métodos descritos aquí se disuelve en disolvente
25 orgánico, tratado con silica gel, y filtrado con el fin de remover los compuestos estructuralmente relacionados, por ejemplo, los dímeros representados por las Fórmulas 7 y 8. El producto restante se puede concentrar luego y re-cristalizar

con el fin de suministrar, por ejemplo, sal de clorhidrato de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida.

5 **[0039]** Las formulaciones preferidas de la presente invención se pueden utiliza para modular, por ejemplo, antagonizar o agonizar, la actividad del receptor 5-HT_{1A} y son útiles en el tratamiento de enfermedades tales como afecciones del CNS, incluyendo, pero no estando limitado a, 10 esquizofrenia, (y otros trastornos sicóticos tales como paranoia y enfermedad mano depresiva), enfermedad de Parkinson y otros trastornos motores, ansiedad (por ejemplo, trastornos de ansiedad generalizada, ataques de pánico, y trastornos obsesivo compulsivo), depresión (tal como mediante 15 la potenciación de los inhibidores de retoma de serotonina y los inhibidores de retoma de norepinefrina de serotonina), enfermedad de Alzheimer, síndrome de Tourette, migraña, autismo, trastornos de déficit de atención y trastornos de hiperactividad. Las formulaciones preferidas son útiles para 20 el tratamiento de trastornos del sueño, fobias sociales, dolor, trastornos de termoregulación, trastornos endocrinos, incontinencia urinaria, vasoespasmo, ataques, trastornos de la alimentación tales como por ejemplo, obesidad, anorexia y bulimia, disfunción sexual, y tratamiento de abstinencia de 25 alcohol, drogas y nicotina.

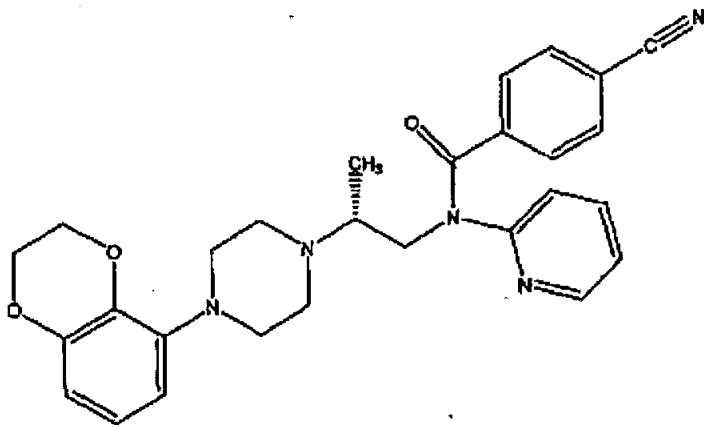
[0040] Las formulaciones preferidas de la presente invención también son útiles para el tratamiento de

disfunción cognitiva que incluye pero no está limitada a la disfunción cognitiva asociada con daño cognitivo medio (MCI), enfermedad de Alzheimer y otras demencias que incluyen Cuerpo de Lewy, vascular, y demencias post ataque. La disfunción cognitiva asociada con los procedimientos quirúrgicos, el daño o ataque al cerebro traumáticos se pueden tratar de acuerdo con la presente invención. Además, las formulaciones preferidas son útiles para el tratamiento de enfermedades en las cuales la disfunción cognitiva es co-morbilidad tal como, por ejemplo, enfermedad de Parkinson, autismo y trastornos de déficit de atención.

[0041] A pesar de su alta solubilidad en agua (aproximadamente 51 mg/ml a 25°C), 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida y sus sales se suministran preferiblemente en forma micronizada. Como tal, la presente invención suministra formulaciones que comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de éste, compuestos estructuralmente relacionados, o metabolitos en forma micronizada y no micronizada. Para los propósitos de la presente invención, un compuesto en forma micronizada está en la forma de partículas que tienen un diámetro medio de no más de aproximadamente 20 micrómetros. Se entiende que los compuestos de la presente invención pueden estar en la forma de partículas que tienen un diámetro medio mayor de aproximadamente 20 micrómetros, por ejemplo en

la forma de partículas que tienen un diámetro medio de aproximadamente 20 micrómetros a aproximadamente 300 o aproximadamente 500 micrómetros. Preferiblemente, las partículas tienen un diámetro medio de aproximadamente 10
5 micrómetros, más preferiblemente un diámetro medio de aproximadamente 0.75 a aproximadamente 10 micrómetros, aún más preferiblemente desde aproximadamente 2 a aproximadamente 8 micrómetros. Los métodos de micronización o reducción de tamaño de partícula son conocidos y no están descritos aquí
10 en detalle.

[0042] Como se reconocerá, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida se representa por la siguiente
15 fórmula:



[0043] Dentro de la presente invención, los compuestos de
25 fórmula 1 se pueden preparar en la forma de sales farmacéuticamente aceptables. Como se utiliza aquí, el término "sales farmacéuticamente aceptables" se refiere a sales preparadas de ácidos no tóxicos farmacéuticamente

aceptables, que incluyen sales inorgánicas, y sales orgánicas. Las sales no orgánicas adecuadas incluyen, por ejemplo, ácidos inorgánicos y orgánicos tales como ácido acético, benzenosulfónico, benzoico, camforsulfónico, cítrico, etenosulfónico, fumárico, glucónico, glutámico, bromhídrico, clorhídrico, isetiónico, láctico, málico, maléico, mandélico, metanosulfónico, músico, nítrico, pamóico, pantoténico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico, p-toluenosulfónico y similares. Particularmente se prefieren los ácidos clorhídrico, bromhídrico, fosfórico, y sulfúrico, y más preferiblemente es la sal de clorhidrato.

[0044] En ciertas modalidades, las formulaciones que comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o sales farmacéuticamente aceptables de éste también comprenderán uno o más compuestos estructuralmente relacionados que se pueden detectar y cuantificar utilizando métodos conocidos. Ejemplos de tales compuestos estructuralmente relacionados incluyen, pero no están limitados a, aquellos compuestos representados por las Fórmulas 2-9 y a sales farmacéuticamente aceptables de éste, que incluyen por ejemplo:

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

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

5 4-ciano-*N*-(2-pieprazin-1-il)-propil)-*N*-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

4-ciano-*N*-[(2*R*)-2-piperazin-1-il-propil]-*N*-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

10

N-(5-cloro-piridin-2-il)-4-ciano-*N*-[2-(4-hidroxi-piperazin-1-il)-propil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

15 *N*-(5-cloro-piridin-2-il)-4-ciano-*N*-[(2*R*)-2-(4-hidroxi-piperazin-1-il)-propil]-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

N-(5-cloro-piridin-2-il)-4-ciano-*N*-{2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

20 *N*-(5-cloro-piridin-2-il)-4-ciano-*N*-{(2*R*)-2-[4-(2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

25 propil}benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridin-2-il)amino]-1-metiletil}pieprazin-1-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilpropil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil}-N-

5 piridin-2-ilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridin-2-il)amino]-1-metiletil}pieprazin-1-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]butil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil}-N-piridin-2-ilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridin-2-il)amino]-1-metiletil}pieprazin-1-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]hexil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil}-N-piridin-2-ilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

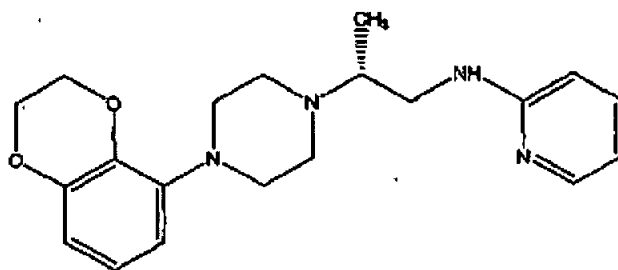
20 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{[8-(4-{(1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridin-2-il)amino]-1-metiletil}pieprazin-1-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]metil)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil}-N-piridin-2-ilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;

25

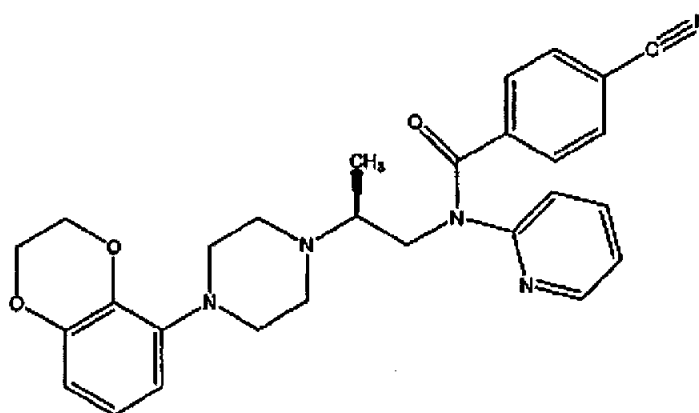
4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-cianobenzoil)(piridin-2-il)amino]-1-metiletil}pieprazin-1-il)-2,3-dihidro-1,4-benzodioxin-5-il]etil)-2,3-dihidro-1,4-

benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil)-N-piridin-2-ilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste; y

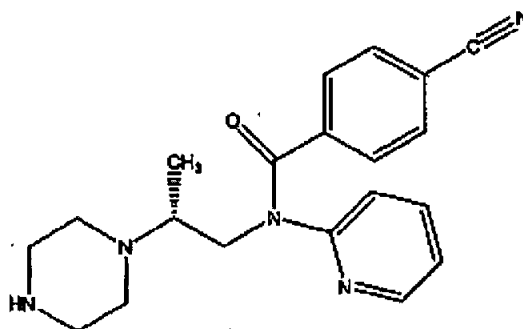
4-ciano-N-[2(R)-(4-ciano-benzamido)-propil]-N-piridin-2-ilbenzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste;



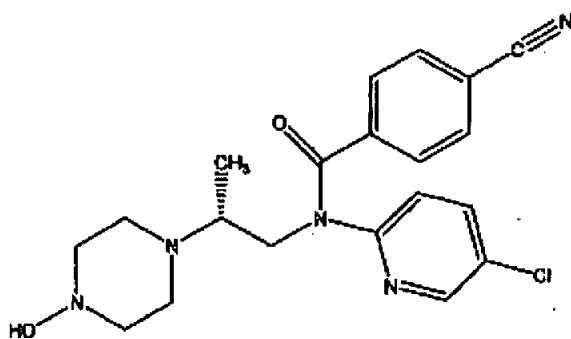
Fórmula 2



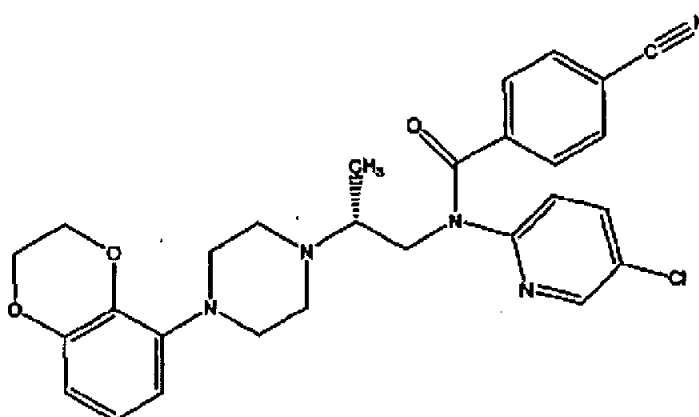
Fórmula 3



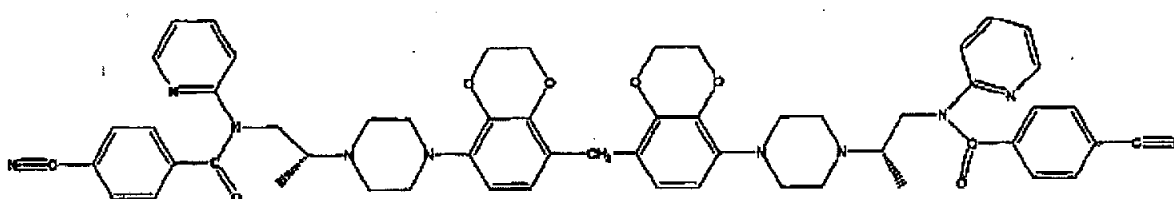
Fórmula 4



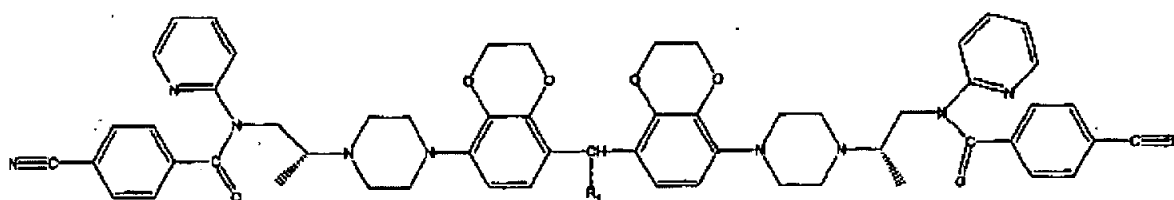
Fórmula 5



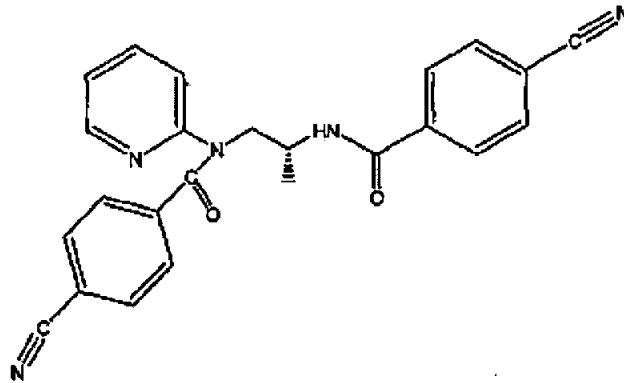
Fórmula 6



Fórmula 7



Fórmula 8



Fórmula 9

en donde R_1 es $-CH_3$, $-CH(CH_3)_2$, $-CH_2CH_2CH_3$, $CH_2CH_2CH_2CH_3$ o
 10 $CH_2CH_2CH_2CH_2CH_3$.

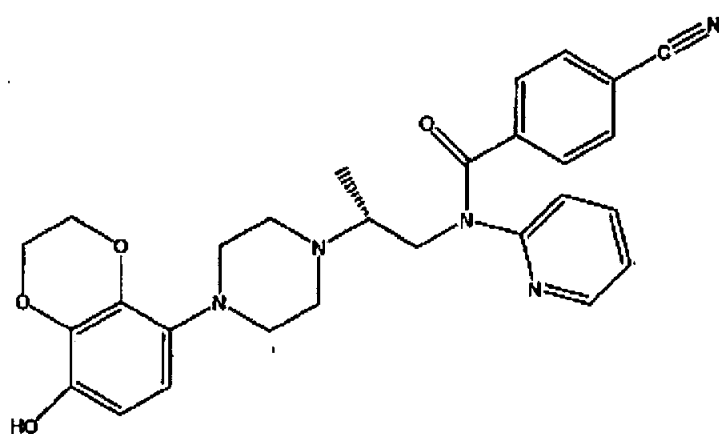
[0045] En algunas modalidades, la presente invención suministra formulaciones que comprenden uno o más compuestos representados por las Fórmulas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 o una
 15 sal farmacéuticamente aceptables de éste. En algunos aspectos de la presente invención, las formulaciones comprenderán 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste y uno o más compuestos de
 20 Fórmula 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 o 9 o una sal farmacéuticamente aceptable de éste. En algunas modalidades, por ejemplo, las formulaciones de la presente invención pueden comprender 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, {(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, y 4-ciano-N-((2S)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-

piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste. De acuerdo con esto, la presente invención suministra formulaciones que comprenden sal de clorhidrato de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, ((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-amina, y sal de clorhidrato de 4-ciano-N-((2S)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida. Cuando los compuestos estructuralmente relacionados descritos anteriormente están presentes en combinación con 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste, el anterior preferiblemente predomina y el último preferiblemente está presente en la composición en una cantidad de menos de aproximadamente 10%, más preferiblemente presente en una cantidad de menos de aproximadamente 5% y aún más preferiblemente en cantidades de menos de aproximadamente 1% o 0.1%, por ejemplo, en cantidades desde entre aproximadamente 0.08% y aproximadamente 0.27%.

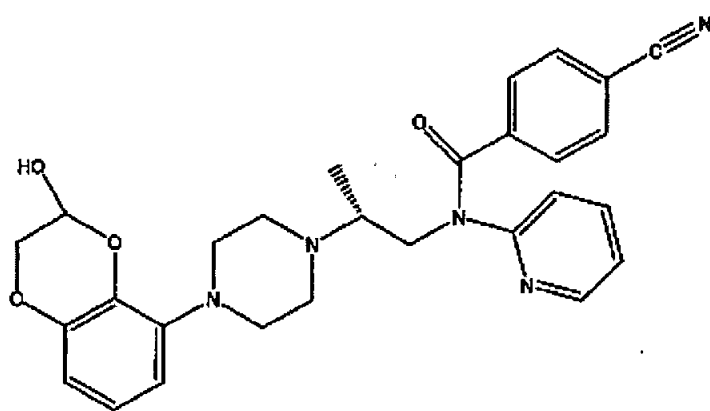
[0046] La 4-ciano-N-(2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida contiene un centro quiral y se utiliza predominantemente como el isómero R. Las formulaciones, por ejemplo, compuestos, composiciones, o formas de dosis, de la presente invención pueden incluir tanto los isómero R como S, y no están

limitados a un enantiómero único o a mezcla entantiomérica particular.

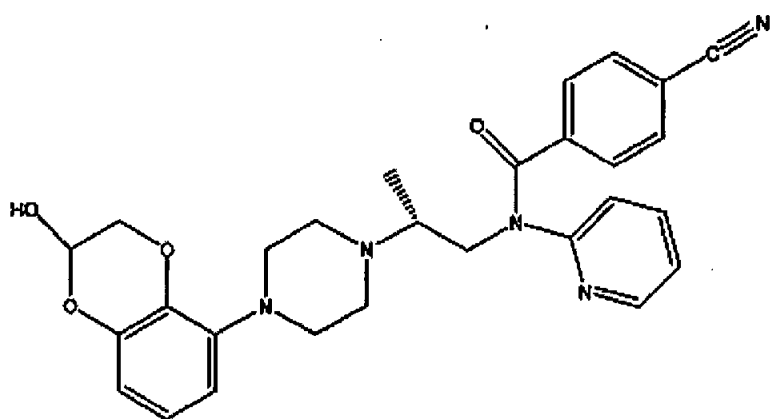
[0047] La presente invención también suministra
5 formulaciones que comprenden metabolitos de 4-ciano-N-((2R)-
2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-
propil)-N-piridin-2-il-benzamida. Los metabolitos incluyen,
pero no están limitados a, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(8-hidroxi-
2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-
10 piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable
de éste, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(3-hidroxi-2,3-dihidro-
benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-
il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste,
4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2-hidroxi-2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-
15 5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una
sal farmacéuticamente aceptable de éste, y 4-ciano-N-(2R-2-
piperazin-1-il-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal
farmacéuticamente aceptable de éste. Como se reconoce, estos
metabolitos están representados por las Formulas 10-13. Se
20 reconocerá que estos metabolitos se pueden emplear como
compuestos farmacéuticamente activos en formas de dosis
farmacéutica por su propio derecho, solos o en combinación
con otros compuestos farmacéuticamente activos.



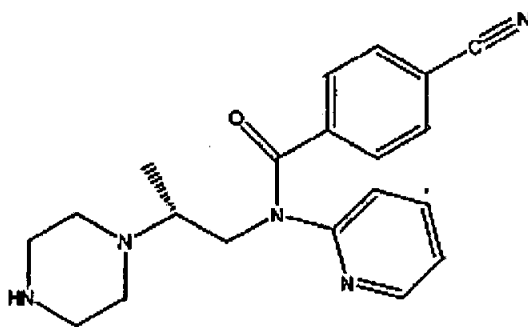
Fórmula 10



Fórmula 11



Fórmula 12



Fórmula 13

[0048] La presente invención suministra formas de dosis de liberación inmediata y de liberación sostenida que comprenden uno o más ingredientes activos, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de éste, compuestos estructuralmente relacionados y metabolitos de éste que tienen la actividad de unión del 5-HT_{1A}.

[0049] Una "tasa de liberación" de droga se refiere a la cantidad de droga liberada de una forma de dosis por unidad de tiempo, por ejemplo, miligramos de droga liberados por hora (mg/hr). Las tasas de liberación de droga se pueden calcular, por ejemplo, bajo condiciones de prueba de disolución de la forma de dosis *in vitro* conocida en la técnica. Como se utiliza aquí, una tasa de liberación de droga obtenida en un tiempo específico "luego de la administración" se refiere a la tasa de liberación de droga *in vitro* obtenida en el tiempo especificado luego de la implementación de una prueba de disolución apropiada. Los

métodos para desarrollar las tasas de disolución o los ensayos de tasa se conocen en la técnica. El tiempo en el cual el porcentaje especificado de la droga dentro de la forma de dosis se ha liberado se puede referenciar como el valor "T_x", donde "x" es el porcentaje de droga que se ha liberado. Una medición de referencia comúnmente utilizada para evaluar la liberación de la droga de las formas de dosis orales es el tiempo en el cual el 70% o el 90% de la droga dentro de la forma de dosis se han liberado. Esta medición se denomina como "T₇₀" o "T₉₀" para la forma de dosis.

[0050] Para los propósitos de esta invención, los términos "formulación de liberación inmediata" se refieren a las formulaciones que suministran una liberación relativamente rápida y no gradual del compuesto activo de la formulación; por ejemplo, las formulaciones que contienen compuesto activo y un portador que se disuelve rápidamente que no retarda la liberación del compuesto activo proveniente de la formulación. Tal formulación de liberación inmediata están exentas de polímero que controlan la tasa de liberación u otras especies que retardan la liberación del compuesto activo proveniente de la formulación, o contengan tales polímero o especies en cantidades que sean suficientemente pequeños de tal forma que la liberación del compuesto activo proveniente de la formulación no se retarda con relación a una formulación idéntica a la que le falte tales polímero o especies. Un ejemplo de tal formulación de liberación inmediata es el ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-

{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, la sal farmacéuticamente aceptable de éste, los compuestos estructuralmente relacionados, o metabolitos, mezclados en 5 celulosa microcristalina, tal como la marca Avicel® de FMC corporation, que da como resultado más del 75% de la disolución del ingrediente activo en menos de 0.25 horas en una solución de HCl 0.1 N.

10 **[0051]** Como se utiliza aquí, los términos "liberación sostenida", "formulación de liberación sostenida", "formulación de dosis de liberación sostenida" y similares se refiere a formulaciones que contengan los materiales que retarden la liberación del compuesto activo proveniente de la 15 formulación con relación a una formulación de "liberación inmediata" como se describió anteriormente, por ejemplo, con relación a una formulación de otra manera idéntica a la que le falta el polímero que controla la tasa de liberación u otros materiales que retardan la liberación. Así, el término 20 "liberación sostenida" puede aplicar a cualquier número de formas de liberación extendida y se considera sustancialmente sinónima con liberación retrasada, liberación en el tiempo, liberación prolongada, liberación programada en el tiempo, liberación en el tiempo, liberación con cubrimiento en el 25 tiempo, liberación sostenida, acción lenta, acción larga, acción retrasada, liberación espaciada, liberación espaciada en el tiempo, actuación extendida, acción extendida, y similares.

[0052] Los términos "liberación lenta", "liberación media", y "liberación rápida" pretenden referirse a las formulaciones de liberación sostenida como se describió aquí
5 que liberan el compuesto activo a una tasa que es una tasa lenta, media o rápida con relación uno al otro.

[0053] Se aprecia que las formulaciones de liberación sostenida pueden dar como resultado una liberación del
10 compuesto activo proveniente de la forma de dosis a una tasa efectiva para incrementar el tiempo que a éste le toma alcanzar la concentración terapéutica máxima como comparada con una formulación de liberación inmediata, por ejemplo, y sin limitación, por un período de 50% o más, 100% o más, 150%
15 o más, o 200% o más comparado con la formulación de liberación inmediata; por ejemplo, comparado con una formulación de otra manera idéntica a la que le falta el polímero que controla la tasa de liberación u otros materiales que retardan la liberación. Las formulaciones de
20 liberación sostenida también pueden dar como resultado la liberación del compuesto activo proveniente de la forma de dosis a una tasa efectiva para disminuir la concentración terapéutica máxima de dicho compuesto comparado con una formulación de liberación inmediata, por ejemplo y sin
25 limitación, por lo menos 10%, por lo menos 20%, por lo menos 25%, por lo menos 30%, por lo menos 40%, o por lo menos 50% comparado con la formulación de liberación inmediata. Las formulaciones de liberación sostenida también pueden dar como

resultado la liberación del compuesto activo proveniente de la forma de dosis a una tasa efectiva para incrementar la cantidad de tiempo que una concentración farmacéuticamente efectiva del compuesto activo se mantiene con relación a una formulación de liberación inmediata, por ejemplo, y sin limitación, en por lo menos 25%, por lo menos 50%, por lo menos 75%, por lo menos 100%, o por lo menos 125% la cantidad de tiempo que una concentración farmacéuticamente activa del compuesto activo se mantiene con relación a una formulación de liberación inmediata. La satisfacción de cualquiera de los criterios precedentes es suficiente para hacer una formulación de "liberación sostenida".

[0054] La presente invención suministra métodos para la liberación sostenida del ingrediente activo que comprende administrar al sujeto las formas de dosis descritas. En un aspecto, la tasa de liberación del compuesto activo proveniente de las formas de dosis es de orden cero. En otro aspecto, la tasa de liberación del ingrediente activo proveniente de las formas de dosis es ascendente.

[0055] Como se utiliza aquí, el término "polímero que controla la tasa de liberación" pretende denotar cualquier material de polímero adecuado para las formas de dosis farmacéuticas que retardan la liberación de las sustancias de droga tales como las formas de dosis. El polímero que controla la tasa de liberación inhibirá preferiblemente la liberación de la droga en el estómago. Preferiblemente, el

polímero que controla la tasa de liberación es un hidrogel que embebe y/o absorbe el fluido evitando de esta manera la liberación de la droga en el estómago. Ejemplos de polímero que controlan la tasa de liberación adecuada se pueden
5 encontrar en *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990.

[0056] Algunos polímeros que controlan la tasa de liberación preferidos para uso en el presente invención
10 incluyen, sin limitación, hidroxipropil celulosas, metilcelulosas, polimetacrilatos, copolímeros de éster de ácido metacrílico-ácido, acetato eftalato de celulosa, etil celulosas, hidroxietil celulosas, hidroximetilcelulosas, hidroxipropiletil celulosas, polivinil acetato-ftalato,
15 eftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, óxidos de poli(etileno), hidroxipropilmetilcelulosa tales como, por ejemplo, hipromelosa 2208 y 2910 y combinaciones de dos o más de éstas. Los polímero que controlan la tasa de liberación adecuada están disponibles de fuentes comerciales, tales como
20 Metocel™ K4M, Metocel™ K15M, Metocel™ K100M, Metocel™ E4M, Metocel™ K100LV, Metocel™ E50LV, Metocel™ E5, Metocel™ E6, Metocel™ E15LV y Surelease™ disponible de Colorcon y Eudragit™, RS Eudragit™ RL disponible de Röhm GMBH & Co. En algunas modalidades, las formulaciones de la presente
25 invención comprenderán hidroxipropilmetilcelulosa que forma la matriz de alta densidad, hidroxipropilmetilcelulosa que forma la matriz de baja densidad, o combinaciones de éstas.

[0057] Las formulaciones de liberación sostenida de la presente invención comprenden por lo menos un polímero que controla la tasa de liberación. El rango del polímero que controla la tasa de liberación en la formulación es preferiblemente de aproximadamente 10% a aproximadamente 75% en peso, más preferiblemente desde aproximadamente 20% a aproximadamente 60% en peso. En una modalidad de la presente invención, la cantidad del polímero que controla la tasa de liberación en una forma de dosificación de 250 mg va de aproximadamente 50 a aproximadamente 150 mg. En algunas modalidades, el polímero que controla la tasa de liberación es un éter de celulosa, tal como, por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa que forma la matriz, hidroxipropilmetilcelulosa, o hidroxietil celulosa, por ejemplo, MetocelTM K4M Premium CR o MetocelTM K100M Premium CR.

[0058] Además de comprender por lo menos un polímero que controla la tasa de liberación, las formas de liberación sostenida de la presente invención comprenden generalmente por lo menos un agente para mejorar la tasa de liberación en el intestino, por ejemplo, un ácido orgánico. Para los usos aquí, el término "ácido orgánico" comprende cualquier ácido que pueda ser ingerido de manera segura por un mamífero. Aunque no se quiere estar ligado por ninguna teoría particular, se cree que el ácido mejora la liberación del producto de droga en el intestino. Ejemplos de ácidos orgánicos adecuados para el uso en la presente invención

incluye, pero no están limitados a, ácido tartárico, ácido málico, ácido fumárico, ácido aspártico, ácido glutámico, hidrocloreuro de glicina, ácido atípico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido oléico o ácido cítrico. Los ácidos
5 orgánicos preferidos son ácido cítrico o ácido orgánico polifuncional. El rango del ácido orgánico en la formulación es preferiblemente de aproximadamente 1% a aproximadamente 30%, más preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% en peso. En una modalidad de la presente
10 invención, la cantidad de ácido orgánico en una forma de dosis de 250 mg es de aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg, preferiblemente de aproximadamente 5 a aproximadamente 25 mg. En algunas modalidades, la cantidad de ácido orgánico es de aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg.

15

[0059] Preferiblemente, las formulaciones de liberación sostenidas están sustancialmente libres de base. Para el uso aquí, una formulación, una forma de dosis, o composición que sea sustancialmente de base se refiere a una formulación,
20 forma de dosis, o composición que tenga menos de aproximadamente 10% de base, preferiblemente menos de aproximadamente 5% de base y más preferiblemente menos de aproximadamente 1% o 0.1% de base. Como se utiliza aquí, el término "base" se refiere a un compuesto químico que funcione
25 como un aceptador de protón.

[0060] Además del compuesto activo y el polímero que controla la tasa de liberación, las formulaciones de la

invención pueden comprender cualquiera de una variedad de materiales adicionales que le confieran propiedades benéficas a las formulación. Tales materiales incluyen, por ejemplo, modificadores de solubilidad tales como tensoactivos tales como, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, compuestos ácidos, antioxidantes, modificadores de pH, agentes quelantes, rellenos desintegrantes, ligadores, lubricantes, estabilizadores, excipientes que incluyen excipientes solubles en agua tales como azúcares y excipientes que dispersan el agua tales como, por ejemplo, celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina silicificada y almidón. En algunas modalidades, la formulación se suministra a un pH de aproximadamente 6 o menos, por ejemplo a un pH de desde aproximadamente 1 a aproximadamente 6.

[0061] Ejemplos no limitantes de excipientes solubles en agua o excipientes que dispersan el agua incluyen lactosa, manitol, sacarosa, y similares. Los excipientes solubles en agua pueden estar presentes en un rango en porcentajes en peso que dependen del objetivo terapéutico particular requerido. Para uso en la presente invención, los porcentajes y partes se expresan como partes en peso o porcentajes en peso, a menos que se anote otra cosa. En general, el rango de los excipientes solubles en agua puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 0% a aproximadamente 50% o a aproximadamente 99%, o desde aproximadamente 2% a aproximadamente 25%. Ejemplos de excipientes dispersables en agua incluyen

celulosa microcristalina, dióxido de silicio coloidal, celulosa microcristalina silicificada (ProsolvTM), almidones, croscarmelosa sodio y similares.

5 **[0062]** Ejemplos no limitantes de estabilizadores incluyen antioxidantes tales como BHA, BHT, ácidos ascórbicos, tocoferoles, y similares. Ejemplos no limitantes de quemadores de metal adecuados incluyen EDTA, ácido cítrico y similares. Ejemplos no limitantes de modificadores de pH
10 incluyen ácido cítrico, ácido fumárico, y similares. Ejemplos no limitantes de ligadores incluyen almidones, PVP (polivinilpirrolidona), HPMC (hidroxipropil metilcelulosa), HPC (hidroxipropil celulosa) y similares. Ejemplos no limitantes de ácidos de flujo incluyen estearato de magnesio
15 y similares. Ejemplos no limitantes de modificadores de solubilidad incluyen tensoactivos tales como lauril sulfato de sodio o polisorbato (por ejemplo, TweenTM 80) y similares.

[0063] En una modalidad preferida, las formulaciones de
20 liberación sostenida de la presente invención comprenden el ingrediente activo, por lo menos un polímero que controla la tasa de liberación, un ácido orgánico, por lo menos un relleno y por lo menos un lubricante.

25 **[0064]** Ejemplos de lubricantes incluyen, pero no están limitados a, ácido esteárico, estearato de magnesio, gliceril behenato, talco, aceite mineral (en PEG), dióxido de silicio coloidal y similar. Se aprecia sin embargo que cualquier

lubricante conocido en la técnica se puede utilizar en las formulaciones descritas aquí. El rango de lubricante puede ser, por ejemplo, de aproximadamente 0.2% a aproximadamente 5%, en peso. En una modalidad de la presente invención, la
5 cantidad de lubricante en una forma de dosis de 250 mg es de aproximadamente 1 mg.

[0065] Ejemplos de rellenos incluyen, pero no están limitados a, celulosa microcristalina silicificada, celulosa
10 microcristalina, acetato de celulosa, diacetato de celulosa, triacetato de celulosa, monohidrato de lactosa, lactosa anhidra, carbonato de calcio, fosfato de calcio (por ejemplo, anhidro dibásico), maltodextrina, dextrisam fructosa, maltosa, manitol, almidón, almidón (por ejemplo,
15 pregelatinizado), sacarosa, y lactosa. Se aprecia, sin embargo, que cualquier relleno conocido en la técnica se puede utilizar en las formulaciones descritas aquí. El rango del relleno puede ser, por ejemplo, desde aproximadamente 25% a aproximadamente 75%, o a aproximadamente 99% en peso. En
20 una modalidad de la presente invención (por ejemplo, para formulaciones de liberación sostenida de ejemplo), la cantidad del relleno presente en una forma de dosis de 250 mg es de aproximadamente 85 a aproximadamente 179 mg.

25 [0066] Las formas de dosis de liberación sostenida de la presente invención pueden comprender el compuesto activo en cualquier porcentaje y parte conveniente en relación con los otros ingredientes. Típicamente, la formulación comprende el

ingrediente activo en porcentaje de desde aproximadamente 0.3% a aproximadamente 25%, preferiblemente desde aproximadamente 0.3% a aproximadamente 15%. En algunas modalidades, la formulación comprenderá el ingrediente activo en porcentaje de desde aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, preferiblemente desde aproximadamente 2% a aproximadamente 15%.

[0067] En una modalidad preferida, las formulaciones de liberación sostenida comprenderán desde aproximadamente 2 a aproximadamente 46 partes del polímero de control relacionado con la liberación y aproximadamente 0.4 a aproximadamente 10 partes de un agente para mejorar la tasa de liberación en el intestino por parte de ingrediente activo. Más preferiblemente desde aproximadamente 10 a aproximadamente 46 partes del polímero que controla la tasa de liberación y aproximadamente 1 a aproximadamente 5 partes de un agente para mejorar la tasa de liberación en el intestino por parte de ingrediente activo.

20

[0068] Por ejemplo, en una modalidad, las formulaciones de liberación sostenida rápida comprenden aproximadamente 10 partes de polímero que controla la tasa de liberación, y aproximadamente 5 partes de ácido orgánico por parte de ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

[0069] En otra modalidad, las formulaciones de liberación sostenida media comprenden aproximadamente 25 partes de polímero que controla la tasa de liberación, y aproximadamente 5 partes de ácido orgánico por parte del ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o una sal farmacéuticamente aceptable de éste.

10

[0070] En otra modalidad, las formulaciones de liberación sostenida lentas comprenden aproximadamente 30 partes de polímero que controla la tasa de liberación, y aproximadamente 1 parte de ácido orgánico por parte del ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o sal farmacéuticamente aceptable de éste.

[0071] En otra modalidad, las formulaciones de liberación sostenida comprenden aproximadamente 18 partes de polímero que controla la tasa de liberación, y aproximadamente 1 parte de ácido orgánico por parte de ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o sal farmacéuticamente aceptable de éste.

25

[0072] En otra modalidad, las formulaciones de liberación sostenida comprenden aproximadamente 46 partes de polímero que controla la tasa de liberación, y aproximadamente 1 parte del ácido orgánico por parte de ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o sal farmacéuticamente aceptable de éste.

[0073] En algunas modalidades, las formulaciones de liberación sostenida comprenden aproximadamente 5 mg del ingrediente activo, desde aproximadamente 50 a 150 mg del polímero que controla la tasa de liberación, desde aproximadamente 5 a aproximadamente 50 mg del ácido orgánico, desde aproximadamente 85 a aproximadamente 179 mg del relleno y aproximadamente 1 mg del lubricante.

[0074] En algunas modalidades, las formulaciones de liberación sostenida comprenden aproximadamente 2 mg del ingrediente activo, desde aproximadamente 50 a 150 mg del polímero que controla la tasa de liberación, desde aproximadamente 2 a aproximadamente 50 mg de ácido orgánico, desde aproximadamente 85 a aproximadamente 179 mg de relleno y aproximadamente 1 mg de lubricante.

[0075] En algunas modalidades, las formulaciones de liberación sostenida de ejemplo comprenden, en una tableta de 250 mg, aproximadamente 5 mg del ingrediente activo y aproximadamente 50 mg del polímero que controla la tasa de

liberación. Tal formulación de ejemplo puede además comprender, por ejemplo, aproximadamente 169 mg de relleno, aproximadamente 25 mg de ácido orgánico (u otro agente para mejorar la tasa de liberación en el intestino) y
5 aproximadamente 1 mg de lubricante.

[0076] En algunas modalidades, las formulaciones de liberación sostenida de ejemplo comprenden, en una tableta de 250 mg, aproximadamente 5 mg del ingrediente activo y
10 aproximadamente 125 mg del polímero que controla la tasa de liberación. Tal formulación de ejemplo puede comprender además, por ejemplo, aproximadamente 94 mg del relleno, aproximadamente 25 mg del ácido orgánico (u otro agente para mejorar la tasa de liberación en el intestino) y
15 aproximadamente 1 mg de lubricante.

[0077] En algunas modalidades, las formulaciones de liberación sostenida de ejemplo comprenden, en una tableta de 250 mg, aproximadamente 5 mg del ingrediente activo y
20 aproximadamente 150 mg del polímero que controla la tasa de liberación. Tal formulación de ejemplo puede comprender además, por ejemplo, aproximadamente 89 mg del relleno, aproximadamente 5 mg de ácido orgánico (u otro agente para mejorar la tasa de liberación en el intestino) y
25 aproximadamente 1 mg de lubricante.

[0078] En algunas modalidades, las formulaciones de liberación sostenida de ejemplo comprenden, en una tableta de

250 mg, aproximadamente 5 mg del ingrediente activo y aproximadamente 92 mg del polímero que controla la tasa de liberación. Tal formulación de ejemplo puede además comprender, por ejemplo, aproximadamente 150 mg de relleno, 5 aproximadamente 5 mg de ácido orgánico (u otro agente para mejorar la tasa de liberación en el intestino) y aproximadamente 1 mg de lubricante.

[0079] En algunas modalidades, las formulaciones de liberación sostenida de ejemplo comprenden, en una tableta de 10 250 mg, aproximadamente 2 mg del ingrediente activo y aproximadamente 92 mg del polímero que controla la tasa de liberación. Tal formulación de ejemplo puede además comprender, por ejemplo, aproximadamente 150 mg de relleno, 15 aproximadamente 2 mg de ácido orgánico (u otro agente para mejorar la tasa de liberación en el intestino) y aproximadamente 1 mg de lubricante.

[0080] Las formulaciones de liberación sostenida 20 contempladas por la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración a un mamífero y no están limitadas a los ejemplos presentados aquí.

[0081] En algunas modalidades, las formulaciones de la 25 invención están en la forma de pelmazos o esferas recubiertas. Un ejemplo no limitante de tal formulación es una esfera que contiene un núcleo del compuesto activo en una matriz inerte, recubierta con un polímero que controla la

tasa de liberación como se describió aquí. Ejemplos no limitantes de polímeros que controlan la tasa de liberación adecuados son polímeros dependientes o independientes de pH descritos aquí, tales como polimetacrilatos, Eudragit™ IVS, Eudragit™ RS/RL, acetato eftalato de celulosa, etil celulosas, hidroxipropil metilcelulosas, hidroxipropil celulosas, hidroxipropil etil celulosas y similares.

[0082] En algunas modalidades, las formulaciones de la invención están en la forma de pelmazos. Ejemplos de tales formulaciones incluyen aquellas que contienen pelmazos que contienen una capa del compuesto activo en la parte superior de un núcleo inerte, por ejemplo, una esfera de azúcar, y un recubrimiento de superficie que contiene uno o más polímeros que controlan la tasa de liberación. En otras modalidades, las formulaciones están en la forma de cápsulas, por ejemplo, cápsulas de gelatina dura o suave y/o polvo.

[0083] En algunas modalidades, las formulaciones de la invención están en la forma de tabletas. El porcentaje en peso del compuesto activo en las formulaciones representativas de este tipo va de aproximadamente 0.3% a aproximadamente 25%, preferiblemente desde aproximadamente 0.3% a aproximadamente 15%. En algunas modalidades, el porcentaje en peso del compuesto activo en las formulaciones representativas de este tipo son de aproximadamente 1% a aproximadamente 25%, preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 15%. Ejemplos no limitantes de tales tabletas

son las tabletas co-comprimidas, por ejemplo, "tableta en tableta" y tabletas de matriz.

[0084] La tableta co-comprimida puede incluir un núcleo y un recubrimiento comprimido exteriormente. Cualquiera o ambos del núcleo y el recubrimiento comprimido exteriormente pueden contener el compuesto activo y/o uno o más polímeros que controlan la tasa de liberación. En algunas modalidades, la forma de dosis es una tableta co-comprimida en donde tanto el núcleo como el recubrimiento comprimido exteriormente contienen el compuesto activo, y por lo menos un polímero que controla la tasa de liberación, uno de los cuales es preferiblemente una hidroxipropilmetilcelulosa. Los polímeros que forman la matriz preferida incluyen una hidroxipropilmetilcelulosa seleccionada de Metocel™ K4M, Metocel™ K15M, Metocel™ K100M, Metocel™ E10M, Metocel™ E10M, Metocel™ E4M, Metocel™ K4M, Metocel™ K100LV, Metocel™ E50LV, Metocel™ E5, Metocel™ E6, Metocel™ E15LV o una combinación de dos o más de éstos.

20

[0085] En algunas modalidades, la tableta es una tableta de matriz. La composición formadora de matriz puede contener ceras, gomas, óxidos de polietileno, carbapoles, hidroxipropilmetilcelulosas, hidroxipropil celulosas, hidroxietilcelulosas, polimetacrilatos u otros polímeros que controlan la tasa de liberación como se describió aquí. En algunas modalidades, tales tabletas de matriz se preparan al

25

mezclar el compuesto activo y el polímero formador de matriz,
y comprimir la mezcla.

[0086] En algunas modalidades, la tableta es una tableta
5 de matriz que incluye una matriz de cera. Tales tabletas se
pueden preparar, por ejemplo, al mezclar una cera tal como
cera carnauba, cetostearil alcohol o ácidos grasos, o
combinaciones de éstos y agregar el compuesto activo junto
10 con un relleno, tal como celulosa microcristalina así como
también otros excipientes, rellenos, lubricantes y similares,
y permitirle a la mezcla enfriarse. Las formulaciones
preparadas se pueden recubrir opcionalmente con o contener
uno o más de los polímeros de liberación de control solubles
15 en agua o que controlan la tasa de liberación. La cera puede
estar presente en la formulación en una cantidad total en
peso de, por ejemplo, desde aproximadamente 10% a
aproximadamente 60%, preferiblemente desde aproximadamente
20% a aproximadamente 40%. Una amplia variedad de ceras
adecuadas es adecuada para la presente invención. Ejemplos no
20 limitantes de tales ceras incluyen cera carnauba, cetostearil
alcohol, ácidos grasos, o una mezcla o dos o más de éstos. La
tableta de matriz también puede contener uno o más polímeros
que controlan la tasa de liberación como se describe aquí.

25 [0087] En algunas modalidades, la tableta de matriz es una
tableta que incluye una matriz de óxido de polietileno, por
ejemplo y sin limitación, resinas de óxido de polietileno
tales como SENTRY POLYOX™ (Union Carbide Corporation) o

equivalentes. Los POLYOX adecuados incluyen POLYOX™ WSR N-10, N-60 K, WSR-1105N, o WSR 303. El POLYOX™ puede tener un peso molecular en el rango de, por ejemplo, 100,000 a 7,000,000, o 900,000 a 5,000,000. El óxido de polietileno puede estar presente en la formulación en una cantidad total en peso de, por ejemplo, desde aproximadamente 5% o aproximadamente 10% a aproximadamente 40%, o aproximadamente 75% preferiblemente desde aproximadamente 5% a aproximadamente 40% o desde aproximadamente 10% a aproximadamente 20% de la formulación.

La tableta de matriz también puede contener uno o más polímeros que controlan la tasa de liberación como se describe aquí.

[0088] En algunas modalidades, la tableta de matriz es una tableta que incluye uno o más polímero que controlan la tasa de liberación como se describió aquí como el polímero formador de matriz. En algunas modalidades, tales tabletas incluyen una o más hidroxipropilmetilcelulosas formadoras de matriz como se describió aquí como el polímero formador de matriz. En algunas modalidades preferidas, es ventajoso utilizar una hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad tal como Metocel™ K4M en una cantidad en peso de, por ejemplo, desde aproximadamente 15% a aproximadamente 70%, preferiblemente desde aproximadamente 18% a aproximadamente 50%. Otros polímeros de alta viscosidad también se pueden utilizar tales como, por ejemplo, Metocel™ K15M, Metocel™ K100M, o Metocel™ E4M y similares. En algunas modalidades, se puede utilizar una hidroxipropilmetilcelulosa de baja

viscosidad, tal como Metocel™ E50LV, Metocel™ E5, Metocel™ E6, o Metocel™ E15LV o combinaciones de estos y similares. En ciertas modalidades, tanto una hidroxipropilmetilcelulosa de alta viscosidad como la de baja viscosidad se pueden utilizar en la matriz. En algunas modalidades, cuando está presente la hidroxipropilmetilcelulosas de baja densidad en un rango de desde aproximadamente 15% a aproximadamente 70%, preferiblemente desde aproximadamente 25% a aproximadamente 50%, la hidroxipropilmetilcelulosa de alta densidad está presente en una cantidad en peso de desde aproximadamente 20% a aproximadamente 50%.

[0089] En general, el compuesto o ingrediente activo puede estar contenido dentro de cualquier capa de una forma de dosis de la invención, y la liberación sostenida del compuesto activo se puede lograr mediante el uso de un polímero que controla la tasa de liberación sea contenido dentro de la capa que contiene el compuesto activo, o en cualquier capa que comprenda la capa que contenga el compuesto activo, por ejemplo un recubrimiento entérico. Tal recubrimiento entérico también se puede aplicar a pelmazos, glóbulos o esferoides que contienen el compuesto activo, o el compuesto activo puede estar contenido dentro del recubrimiento entérico mismo.

25

[0090] En algunas modalidades de las formulaciones de tableta de matriz de la invención, el compuesto activo está presente en una cantidad en peso de desde aproximadamente

0.02% a aproximadamente 16%, preferiblemente desde aproximadamente 0.02% a aproximadamente 4%.

[0091] Las tabletas de la invención se pueden recubrir con el o los recubrimientos de película solubles en agua, agentes colorantes, o recubiertas con polímeros dependientes de pH o independientes de pH para el control adicional de la tasa de liberación del compuesto activo. En algunas modalidades, las tabletas están recubiertas con un sub-recubrimiento, un recubrimiento entérico o un sobre recubrimiento, o cualquier combinación de éstos. En algunas modalidades preferidas, las tabletas de las formulaciones de la invención están recubiertas con película.

[0092] La presente invención suministra métodos y/o procesos para preparar formulaciones de liberación sostenida que comprenden 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de éste, compuestos estructuralmente relacionados, y/o metabolitos. En una modalidad, una composición que comprende el ingrediente activo con por lo menos un polímero que controla la tasa y por lo menos un ácido orgánico está comprimido durante un tiempo y bajo condiciones efectivas para formar una tableta de éste. En algunas modalidades, la tableta está además recubierta, por ejemplo, con película.

[0093] En otra modalidad, el ingrediente activo se mezcla con por lo menos un polímero que controla la tasa de liberación y por lo menos un ácido orgánico formando de esta manera una mezcla. La mezcla se puede comprimir además
5 durante un tiempo y bajo condiciones para formar una tableta. En algunas modalidades, la tableta se recubre además, por ejemplo, con la película. En una modalidad preferida, la mezcla es una mezcla seca.

10 [0094] En algunas modalidades, las formulaciones se preparan mediante compactación con rodillo. Por ejemplo, las tabletas se pueden preparar mediante granulación seguida por molido. En algunas modalidades, el ingrediente activo,
relleno (por ejemplo, celulosa microcristalina) y el polímero
15 (por ejemplo, hidroxipropilmetilcelulosa) se granulan y luego se muelen. Los gránulos molidos se mezclan entonces con excipientes adicionales, tales como, por ejemplo, ácido cítrico y estearato de magnesio.

20 [0095] También incluidos de acuerdo con la presente invención están cualquiera de las numerosas tecnologías que existen para lograr formulaciones orales de liberación sostenida que incluyen aquellas descritas anteriormente, así
como también micro y macro-encapsulación, fibras, matrices
25 tanto poliméricas (alta densidad y baja densidad) como no poliméricas, espumas, liposomas, micelas, geles, drogas físicamente dispersadas en matrices poliméricas, porosas, ligeramente porosas o no porosas, resinas de adsorción o

intercambio de ión, mezcladas con o en adsorción sobre matrices química o biológicamente degradables y similares. El compuesto activo se puede formular de tal manera que la droga logra una concentración máxima única o se puede formular de tal forma que la droga se pulsa en dos o más picos. El suministro oral puede ser por vía de la forma de dosis líquida o de sólida. Las formas de dosis líquidas incluyen jarabes, suspensiones, emulsiones, elixires, y similares. El portador líquido puede incluir una base orgánica o acuosa y se puede además modificar con aditivos farmacéuticos adecuados tales como solubilizadores, emulsificadores, amortiguadores, preservantes, endulzantes, agentes saborizantes, agentes de suspensión, agentes espesantes, colorantes, reguladores de la viscosidad, estabilizadores u osmoreguladores, o combinaciones de éstos. El portador acuoso también puede contener, por ejemplo, sustancias poliméricas o aceites.

[0096] La presente invención también suministra formas de dosis de liberación inmediata. Las formas de dosis de liberación inmediata de la presente invención pueden comprender el ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de éste, compuestos estructuralmente relacionados, o metabolitos. Como en las formulaciones de liberación sostenida, en algunas modalidades, el ingrediente activo se

microniza. Preferiblemente, las formulaciones de liberación inmediata están sustancialmente libres de base.

[0097] En una modalidad preferida, la formulación de liberación inmediata comprende el ingrediente activo, por lo menos un relleno y por lo menos un lubricante. Las formulaciones de la invención adicionalmente pueden incluir cualquiera de una variedad de materiales que confieren propiedades benéficas a la formulación. Tales materiales incluyen, por ejemplo, modificadores de solubilidad tales como tensoactivos tales como, por ejemplo, lauril sulfato de sodio, compuestos ácidos, rellenos, lubricantes, antioxidantes, modificadores de pH, agentes quelantes, desintegrantes, ligadores, estabilizadores, excipientes que incluyen excipientes solubles en agua tales como azúcares, y excipientes dispersantes en agua tales como celulosa microcristalina, dióxido de sílica coloidal, celulosa microcristalina silicificada y almidón. El rango de lubricante es típicamente desde aproximadamente, por ejemplo, 0.2% a aproximadamente 5% en peso. En una modalidad de la presente invención, la cantidad de lubricante en una forma de dosis de 150 mg va de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1 mg. El rango del relleno puede estar, por ejemplo, desde aproximadamente 70% a aproximadamente 99%, en peso. En una modalidad de la presente invención, la cantidad de relleno en una forma de dosis de 150 mg va de aproximadamente 80 a aproximadamente 149 mg.

[0098] Las formas de dosis de liberación inmediata de la presente invención pueden contener el compuesto activo en cualquier porcentaje conveniente y parte en relación con los otros ingredientes. Típicamente, la formulación comprende el
5 ingrediente activo en porcentaje de desde aproximadamente 0.05% a aproximadamente 10%.

[0099] Por ejemplo, en una modalidad, las formulaciones de liberación inmediata comprende aproximadamente 297 partes de
10 relleno, y aproximadamente 1.5 partes de lubricante por parte de ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o la sal farmacéuticamente aceptable de éste.

15

[0100] En otra modalidad, las formulaciones de liberación inmediata comprenden aproximadamente 29 partes de relleno, y aproximadamente 0.15 partes de lubricante por parte de
ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-
20 dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o la sal farmacéuticamente aceptable de éste.

[0101] En otra modalidad, las formulaciones de liberación
25 inmediata comprenden aproximadamente 148 partes de relleno, y aproximadamente 0.75 partes de lubricante por parte de ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-

piridin-2-il-benzamida o la sal farmacéuticamente aceptable de éste.

[0102] En otra modalidad, las formulaciones de liberación inmediata comprenden aproximadamente 58 partes de relleno, y aproximadamente 0.3 partes de lubricante por parte de ingrediente activo, por ejemplo, 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida o la sal farmacéuticamente aceptable de éste.

[0103] Las formulaciones de liberación inmediata contempladas por la presente invención pueden estar en cualquier forma adecuada para la administración a un mamífero y no están limitadas a los ejemplos presentados aquí.

[0104] La presente invención suministra métodos y/o procesos para preparar formulaciones de liberación inmediata que comprende 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de éste, y/o metabolitos de éste. En una modalidad, una composición que comprende el ingrediente activo con por lo menos un relleno y por lo menos un lubricante se comprime durante un tiempo y bajo las condiciones efectivas para formar una tableta de éste. En algunas modalidades, la tableta se recubre además, por ejemplo, con película.

[0105] En algunas modalidades, el ingrediente activo se mezcla con por lo menos un relleno y por lo menos un lubricante formando de esta manera una mezcla. La mezcla se puede además comprimir durante un tiempo y bajo condiciones
5 para formar una tableta. En algunas modalidades, la tableta se recubre además, por ejemplo, con película.

[0106] En algunas modalidades, las formulaciones se preparan mediante compactación con rodillo.

10

[0107] Las formas de dosis de liberación inmediata como las formas de dosis de liberación sostenida pueden estar, por ejemplo, en la forma de glóbulos, esferas, cápsulas, polvos, o tabletas recubiertos.

15

[0108] Así, de acuerdo con la presente invención se suministran formas de dosis de liberación sostenida y liberación inmediata, que incluyen formulaciones de dosis de liberación sostenida oral y no oral. De acuerdo con esto, la
20 presente invención incluye cada una de las numerosas tecnologías que existen para las formulaciones de dosis no oral de liberación inmediata. El suministro del compuesto activo de acuerdo con la presente invención puede ser por vía de mucosa, vaginal, rectal, ocular, transdérmica,
25 intrauterina, rutas y similares.

[0109] La presente invención suministra por lo tanto, *inter alia*, las formas de dosis para 4-ciano-N-((2R)-2-[4-

(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, las sales farmacéuticamente aceptables de éste, los compuestos estructuralmente relacionados, y/o los metabolitos, los métodos para la liberación inmediata de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, las sales farmacéuticamente aceptables de éste, los compuestos estructuralmente relacionados, y/o los metabolitos, y los métodos para la liberación sostenida de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, las sales farmacéuticamente aceptables de éste, los compuestos estructuralmente relacionados, y/o los metabolitos durante un período extendido de tiempo. En algunas modalidades, la administración de la forma de dosis es una vez cada 24 horas, una vez cada 12 horas, o una vez cada 6 horas.

[0110] Las formas de dosis descritas aquí facilitan la liberación inmediata o sostenida de los compuestos activos en un mamífero a través de muchas rutas, incluyendo la administración oral. En algunas modalidades preferidas, las formas de dosis incluyen el compuesto 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, preferiblemente la sal de clorhidrato de éste, comúnmente denominada como lecozotán.

[0111] En las modalidades preferidas de la presente invención, se suministran las formas de dosis de liberación

sostenida que comprenden la droga lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable. En un aspecto, las formas de dosis de liberación sostenida que comprenden lecozotán, tal como aquellas descritas aquí, poseen perfiles farmacocinéticos mejorados comparados con las formas de dosis de liberación inmediata. Cuando se administra a una población de pacientes, las formas de dosis oral que comprenden lecozotán logran una concentración media máxima en el plasma (por ejemplo, pico) ($C_{\max}$) de lecozotán en la población de pacientes y una concentración media mínima en el plasma ($C_{\min}$) de lecozotán en la población de pacientes. Las formas de dosis de liberación sostenida preferidas de la presente invención minimizarán la varianza entre los niveles de plasma $C_{\max}$ y $C_{\min}$ en la población de pacientes. En particular, las formas de dosis de liberación sostenida preferidas de la presente invención minimizarán la varianza entre los niveles de plasma máximo y mínimo en la población de pacientes.

[0112] Como se utiliza aquí el pico o concentración máxima ($C_{\max}$) de un ingrediente activo, tal como el lecozotán, en el plasma sanguíneo, área bajo la curva de concentración versus tiempo (AUC) de un ingrediente activo, tal como el lecozotán, en el plasma sanguíneo, y el tiempo para la concentración máxima en el plasma ($t_{\max}$) de un ingrediente activo, tal como el lecozotán, en el plasma sanguíneo son parámetros farmacocinéticos conocidos por un experto en el técnica. (*Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, Capítulo 7; Scargle and Yu, 4ta edición, 1999). A menos que se indique

otra cosa, los parámetros farmacocinéticos se miden en situación de equilibrio en una población en ayunas. La curva de concentración versus tiempo mide la concentración del ingrediente activo en el suero sanguíneo de un sujeto versus el tiempo después de la administración oral de una forma de dosis. " C_{max} " es la concentración máxima del ingrediente activo en el suero sanguíneo de un sujeto después de la administración de la forma de dosis al sujeto. " t_{max} " es el tiempo para alcanzar la concentración máxima del ingrediente activo en el suero sanguíneo de un sujeto luego de la administración de la forma de dosis al sujeto. La concentración de droga en el plasma en cualquier momento uego de la administración de la droga se denomina como C_{tiempo} como en C_{9h} o C_{24h} . " C_{minimo} " se refiere a la concentración de droga en el plasma al final del intervalo de dosificación. La "concentración de droga en el plasma" o "concentración en el plasma" es, generalmente expresada como masa por unidad de volumen, típicamente nanogramos por mililitro.

[0113] Las personas expertas en la técnica apreciarán que las concentraciones de droga en el plasma obtenidas en sujetos individuales variarán debido a la variabilidad interpaciente en los muchos parámetros que afectan la absorción, distribución, metabolismo y excreción de la droga. Por esta razón, a menos que se indique otra cosa, los valores medios obtenidos de los grupos de pacientes ("poblaciones de pacientes") se utilizan aquí.

[0114] Como se utiliza aquí, el área bajo la curva de concentración versus tiempo (AUC) del ingrediente activo, por ejemplo, lecozotán, en el plasma sanguíneo se calcula de acuerdo a la regla trapezoidal lineal hacia arriba / log
5 hacia abajo. La "tasa de liberación" o "tasa de absorción" se estima mediante la comparación del tiempo ($t_{\max}$) para alcanzar la concentración máxima ($C_{\max}$). Tanto $C_{\max}$ como $t_{\max}$ se analizan utilizando métodos no paramétricos. Las comparaciones de las farmacocinéticas de las formulaciones de liberación inmediata
10 y sostenida se desarrollan mediante el análisis de varianza (ANOVA). $P < 0.05$ se considera significativo. Los resultados se dan como valores medios $\pm$ SEM. La equivalencia de un parámetro farmacocinética se refiere generalmente al 90% de intervalo de confianza de la proporción de los valores
15 centrales del parámetro farmacocinética de la formulación de prueba a la formulación de referencia que está contenida dentro de aproximadamente 0.8 a aproximadamente 1.25.

[0115] En un aspecto de la presente invención, las
20 formulaciones de liberación sostenida lograrán un $C_{\max}$ en un paciente y un C_{24} en un paciente en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en una población de pacientes va de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1.1:1. En algunas modalidades preferidas, la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en una población de
25 pacientes va desde aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1.1:1, desde aproximadamente 2.8:1 a aproximadamente 1.1:1, desde aproximadamente 2.5 a aproximadamente 1.1:1, desde aproximadamente 2.3:1 a aproximadamente 1.1:1 o aún desde

145

aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1.1:1 o desde aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1.1:1. De acuerdo con esto, en ciertas modalidades, la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en una población de pacientes es de aproximadamente 5. En 5 otras modalidades, la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en una población de pacientes es de aproximadamente 3, aproximadamente 2.8, aproximadamente 2.5 o aún aproximadamente 2.3, aproximadamente 2, o aproximadamente 1.5. En ciertas modalidades, estos valores $C_{\max}$ y C_{24} se midien 10 después de la administración de una dosis única de la droga a un paciente. En algunas modalidades, se administra una dosis única de 5 mg de la droga. En otras modalidades, estos valores $C_{\max}$ y C_{24} se miden en situaciones de equilibrio en una población en ayunas.

15 **[0116]** En un aspecto de la presente invención, las formulaciones de liberación sostenida lograrán un $C_{\max}$ en un paciente y un C_{24} en un paciente en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en una población de pacientes va de aproximadamente 2.4:1 a aproximadamente 1.1:1, desde aproximadamente 2.3:1 a 20 aproximadamente 1.1:1, desde aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1.1:1, desde aproximadamente 1.9 a aproximadamente 1.1:1, desde aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1.1:1 o desde aproximadamente 1.25:1 a aproximadamente 1.1:1. De acuerdo con esto, en ciertas 25 modalidades, la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en una población de pacientes es de aproximadamente 2.3. En otras modalidades, la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en una población de pacientes es aproximadamente 2, aproximadamente 1.9, aproximadamente

1.5 o aún aproximadamente 1.25. En un estos valores $C_{\max}$ y C_{24} se miden en condiciones de equilibrio en una población en ayunas, por ejemplo, después de 28 dosis diarias de la droga a un paciente. En algunas modalidades, la droga se administra
5 a una dosis diaria de 10 mg. En otras modalidades, estos valores $C_{\max}$ y C_{24} se miden después de la administración de una dosis única de la droga a un paciente.

[0117] En algunas modalidades, la variación entre $C_{\max}$ y C_{12}
10 o C_{24} en una población de pacientes se puede caracterizar como una variación porcentual. Por ejemplo, en ciertos aspectos, la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ o $C_{\max}/C_{12}$ en una población de pacientes a la que se le ha administrado lecozotán variará no más de aproximadamente 250%. En otras modalidades, la
15 proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ o $C_{\max}/C_{12}$ en una población de pacientes variará no más de aproximadamente 100%, aproximadamente 50%, aproximadamente 30%, o aún aproximadamente 25%. En algunas modalidades, el $C_{\max}$ y C_{12} o C_{24} se miden en condiciones de equilibrio. En otras modalidades,
20 el $C_{\max}$ y el $C_{\min}$ se miden después de la administración de una dosis única de la droga al paciente.

[0118] En ciertos aspectos de la presente invención, las formulaciones de liberación sostenida lograrán un $C_{\max}$ medio
25 en una población de pacientes y un C_{24} media en una población de pacientes en donde la proporción de $C_{\max}$ media/ C_{24} media va de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1.1:1. En algunas modalidades preferidas, la proporción de $C_{\max}$ media/ C_{24} media

va de aproximadamente 2.8:1 a aproximadamente 1.1:1, desde
aproximadamente 2:4 a aproximadamente 1.1:1, desde
aproximadamente 2.3 a aproximadamente 1.1:1, desde
aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1.1:1, desde
5 aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1.1:1 o aún desde
aproximadamente 1.25:1 a aproximadamente 1.1:1. De acuerdo
con esto, en ciertas modalidades, la proporción del $C_{\max}$
media/ C_{24} va de aproximadamente 5, aproximadamente 2.8,
aproximadamente 2.4, aproximadamente 2.3, aproximadamente 2,
10 aproximadamente 1.5, o aún aproximadamente 1.25. En un
aspecto, estos valores de $C_{\max}$ y C_{24} se miden después de la
administración de una dosis única de la droga a un paciente.
En algunas modalidades, se administra una dosis única de 5 mg
de la droga. En un aspecto, estos valores de $C_{\max}$ y C_{24} se
15 miden en condiciones de equilibrio en una población en
ayunas, por ejemplo, después de 28 dosis diarias de la droga
a un paciente.

[0119] En un aspecto de la presente invención, las
20 formulaciones de liberación sostenida lograrán una $C_{\max}$ media
en una población de pacientes y una C_{12} media en una población
de pacientes en donde la proporción de la $C_{\max}$ media/ C_{12} media
va de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1.1:1. En algunas
modalidades preferidas, la proporción de $C_{\max}$ media/ C_{24} media
25 va de aproximadamente 2.3:1 a aproximadamente 1.1:1, desde
aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1.1:1, desde
aproximadamente 1.9 a aproximadamente 1.1:1, desde
aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1.1:1, o desde

aproximadamente 1.25:1 a aproximadamente 1.1:1. De acuerdo con esto, en ciertas modalidades, la proporción del $C_{\max}$ media/ C_{12} media es aproximadamente 2.3. En otras modalidades la proporción del $C_{\max}$ media/ C_{24} media es de aproximadamente 2, 5 aproximadamente 1.9, aproximadamente 1.75 o aún aproximadamente 1.5, aproximadamente 1.4, aproximadamente 1.3, aproximadamente 1.25, aproximadamente 1.2, o aún aproximadamente 1.1. En algunas modalidades, el $C_{\max}$ y el C_{12} se miden en condiciones de equilibrio. En otras modalidades 10 el $C_{\max}$ y el C_{12} se miden después de la administración de una dosis única de la droga a un paciente. En algunas modalidades, la droga se administra una dosis de 5 mg.

[0120] Ciertas formulaciones de liberación sostenida 15 preferidas mantienen los niveles terapéuticos de lecozotán durante un período de dosificación de 24 horas, suministrando así una dosificación de una vez al día. Las formulaciones de liberación sostenida preferidas también reducen la incidencia o la severidad de los efectos colaterales asociados con la 20 terapia de lecozotán. Los efectos colaterales adversos incluyen dolor de cabeza, mareo, parestesia, visión anormal, tinnitus, o combinaciones de éstos.

[0121] Una incidencia disminuida de los efectos 25 colaterales se refiere a una incidencia reducida de los efectos colaterales en una población de pacientes, y no a la ausencia total de los efectos colaterales, cuando se mide en

una población comparable que consume una formulación de liberación inmediata de lecozotán.

[0122] Preferiblemente, las formulaciones de liberación sostenida que tengan un perfil farmacocinética mejorado tienen un perfil de disolución en donde no más de aproximadamente el 40% de lecozotán se libera en aproximadamente 2 horas de la medición, y desde aproximadamente 50 a 85% del lecozotán se libera a aproximadamente 12 horas de la medición.

[0123] La disolución de las tabletas de liberación sostenida o las formas de dosificación oral se determinan como dirigidas en el USP, utilizando el Aparato II (paletas) a 50 rpm, en 500 mililitros de amortiguador de fosfato pH 6.8 USP a 37°C. Un grabador se utiliza para cada forma de tableta o dosis. Una muestra filtrada del medio de solución se toma en el o los momentos especificados. La cantidad del ingrediente activo disuelto se determina al cromatografiar la muestra, junto con un estándar de concentración conocido, o una columna de cromatografía líquida de alto desempeño de fase inversa. La concentración del ingrediente activo en cada muestra se determina al comparar las respuestas pico del cromatograma de muestra con las respuestas pico de los cromatogramas estándar obtenidos concomitantemente.

[0124] Ciertas formulaciones de liberación sostenida reducen preferiblemente los niveles de plasma pico del

lecozotán sin tener un impacto sustancial sobre los niveles C_{min} (por ejemplo mínimo) o la cantidad de absorción de lecozotán en el paciente. Preferiblemente, las formulaciones de liberación sostenida logran ciertos parámetros farmacocinéticos cuando se comparan con una forma de dosis de liberación inmediata. Un ejemplo de tal formulación de liberación inmediata es el lecozotán mezclado de celulosa microcristalina, tal como Avicel® marca de FMC Corporation, monohidrato de lactosa y estearato de magnesio que da como resultado más del 75% de disolución en el ingrediente activo y menos de 0.25 horas en una solución de HCl 0.1 N.

[0125] Ciertas formulaciones de liberación sostenida de la presente invención logran preferiblemente una C_{max} media en una población de pacientes que es inferior que la C_{max} media lograda en una población de pacientes a los que se les administra una forma de dosis de liberación inmediata. Preferiblemente, los niveles de plasma pico medio se reducen en al menos aproximadamente 10%, más preferiblemente al menos aproximadamente 20%. En algunas modalidades, los niveles de plasma pico medio se reducen en por lo menos aproximadamente 30% o más. En algunas modalidades, los niveles de plasma pico se reducen en más del 50%. Preferiblemente, una dosis única de una formulación de dosis oral de 5 mg logra una C_{max} media en una población de pacientes que es de aproximadamente 100 ng/ml o menos. En otro aspecto de la presente invención, las dosis múltiples diarias de 10 mg de lecozotán logran una C_{max} media en una población de pacientes que es de aproximadamente

350 ng/ml. En algunas modalidades el C_{max} se mide en condiciones de equilibrio. En otras modalidades, el C_{max} se miden después de la administración de una dosis única de la droga del paciente.

5

[0126] Ciertas formulaciones de liberación sostenida de la presente invención logran preferiblemente una t_{max} media en una población de pacientes que es mayor que el t_{max} media logrado en una población a la que se le administra una forma de dosis de liberación inmediata. Preferiblemente, el t_{max} es doblado, triplicado, o aun cuadruplicado. En ciertas modalidades de la presente invención, el t_{max} media logrado en una población de pacientes a los que se le administra una forma de dosis de liberación sostenida de lecozotán es de aproximadamente 4 a aproximadamente 8 horas.

[0127] Las formulaciones de liberación sostenida de la presente invención logran preferiblemente una C_{min} media en una población de pacientes que es sustancialmente equivalente al C_{min} logrado en la población de pacientes a los que se les administra una forma de dosis de liberación inmediata. Mantener niveles mínimos comparables con aquellos obtenidos con las formas de dosificación de liberación inmediata mantiene la eficacia terapéutica del ingrediente activo. C_{min} media de por lo menos 80% se debe lograr con las formulaciones de liberación sostenida preferidas de la presente invención durante un intervalo de 24 horas cuando se compara con la forma de dosis de liberación inmediata durante

un intervalo de 12 horas. Algunas modalidades el C_{min} media es de por lo menos aproximadamente 90% o por lo menos aproximadamente 95% cuando se compara con la forma de dosis de liberación inmediata.

5

[0128] Con el fin de mantener la eficiencia terapéutica, también se prefiere que la cantidad total de lecozotán absorbida de la forma de dosis de liberación sostenida (AUC) sea sustancialmente equivalente a la cantidad total de lecozotán absorbida de una formulación de liberación inmediata durante un intervalo de dosificación de 24 horas. De acuerdo con esto, en modalidades preferidas, las formas de dosis de liberación sostenida logran una AUC medio en una población de pacientes que es sustancialmente equivalente al AUC medio logrado en una población de pacientes a las que se les administra una forma de dosis de liberación inmediata. Por ejemplo, el AUC medio de por lo menos aproximadamente 80% se debe lograr con unas formulaciones de liberación sostenida preferidas de la presente invención cuando se comparan con la forma de dosificación de liberación inmediata durante un intervalo de 24 horas. En algunas modalidades, el AUC medio es de por lo menos aproximadamente 90% o por lo menos 95% cuando se compara con la forma de dosis de liberación inmediata durante un intervalo de 24 horas. El AUC no debe ser más de aproximadamente 125% del AUC de una formulación de liberación inmediata.

[0129] La presente invención suministra métodos que comprenden administrar las formas de dosis de liberación sostenida a un paciente. En ciertas modalidades, las formas de dosis de liberación sostenida se administran para tratar

5 enfermedad de Alzheimer en un paciente. En algunas modalidades, los métodos para administrar formas de dosis de liberación sostenida también incluyen una etapa de identificar un paciente con riesgo de efectos colaterales adversos a través de la administración de lecozotán. En una

10 modalidad de ejemplo de la presente invención, para identificar los pacientes objeto para el tratamiento de acuerdo con los métodos de la invención, se pueden emplear métodos de selección aceptados para determinar el estado de la enfermedad de Alzheimer en un sujeto. En ciertos aspectos,

15 una historia médica de rutina se puede tomar para determinar si el paciente ya sufre o está propenso a sufrir de uno o más de los efectos colaterales asociados con la administración de las formas de dosis de liberación inmediata de lecozotán. Un paciente que ya sufre de uno o más de estos efectos

20 colaterales o está propenso a sufrir de uno o más de estos efectos colaterales se puede clasificar como un paciente en riesgo de efectos adversos a través de la administración de lecozotán. En otros aspectos, un electrocardiograma se puede desarrollar para determinar si el paciente tiene cualquier

25 anomalía cardíaca, por ejemplo, baja tasa cardíaca, que pueda indicar que él o ella serán mejor tratados con una formulación que tenga un C_{max} reducido. Estos y otros métodos de rutina le permiten al médico identificar los pacientes que

necesiten la terapia que utilice los métodos y formulaciones de la invención.

[0130] Las formulaciones de liberación sostenida preferida de la presente invención logran ciertos parámetros farmacocinéticos medios en una población de pacientes. La población de pacientes se selecciona de acuerdo con procedimientos estándar durante los estudios aleatorizados desarrollados. La población de pacientes comprende por lo menos 12 personas seleccionadas sin conocimiento previo de la manera en la cual las drogas de ésta clase se metabolizaran en ellos.

EJEMPLOS

15

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

[0131] Cuatro metabolitos denominados como M8, M11, M12, y M13 se aislaron mediante estación con disolvente (etil acetato que contiene 10% de metanol) seguido por HPLC semi preparativo. La separación con HPLC semi preparativo se condujo sobre una columna C18 externa (7.8 x 300 mm, 10 μ m), y un gradiente de acetonitrilo/agua que contiene 10 mM de acetato de amonio (pH= 4.5) se utilizó como fase móvil.

[0132] Las estructuras de los metabolitos se determinaron con base en datos de RMN, y espectro de masa. Para el RMN, se disolvieron todas las muestras en CD₃CN. Para la muestra M11, aproximadamente 10% de D₂O se agregó para incrementar la solubilidad. Los datos de protón y COSY fueron adquiridos sobre todas las muestras. Para las muestras que contienen M11 y M12, los datos HSQC y HMBC también se adquirieron para determinar las estructuras.

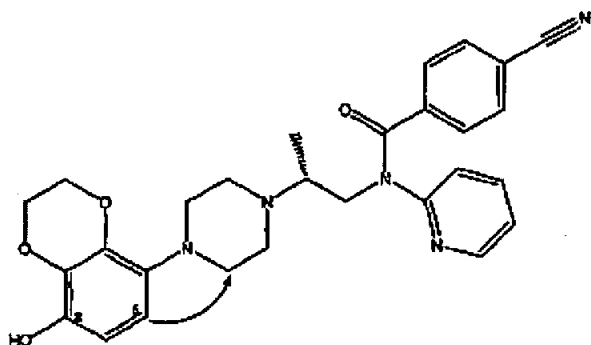
10 [0133] Los metabolitos M11, M12 y M13 se formaron a través de hidroxilación en la porción de dihidrobenzo-[1,4]dioxin-piperazina. Los estudios RMN se condujeron para determinar los sitios de hidroxilación en los metabolitos y confirmar la estructura del M8.

15

[0134] **M11:** El espectro de protón 1D de M11 mostró dos protones aromáticos de la porción 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin en lugar de 3 como en el compuesto padre, indicando que ocurrió hidroxilación sobre el anillo de benzeno. Las dos señales de protón son dobletes que sugieren que ocurrió hidroxilación sobre las posiciones C₆ y C₈. Para distinguir los dos regio isómeros, se llevó a cabo un experimento 1D NOE, en razón a que las correlaciones NOE relativamente fuertes entre el protón del benzeno H₆ y los protones de piperazina se esperan para hidroxilación C₈, pero no para hidroxilación C₆. Tales correlaciones NOE fueron de hecho observadas en el experimento 1D NOE. Por lo tanto, la estructura del M11 se muestra adelante donde el grupo

hidroxilo está sobre C₈ de la porción 2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxon.

5



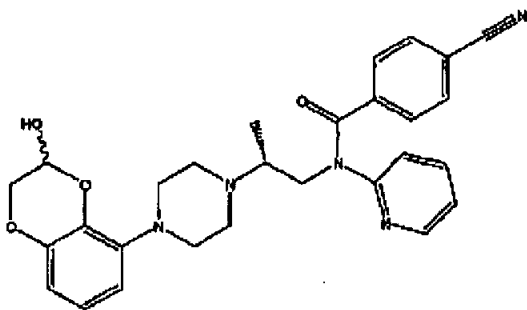
10 [0135] M12: El espectro de protón 1D de M12 fue más complicado de lo esperado para el metabolito. Un análisis cuidadoso de espectro sin embargo, sugirió que la muestra contenía isómeros. La comparación del espectro de protón del metabolito M12 con aquella del compuesto padre indicó que las

15 porciones aromáticas de la porción de piperazina están intactas en M12. Los protones del anillo 1,4-dioxin sin embargo, son muy diferentes. Tres señales de metina se observaron en 5.5, 5.15 y 5.1 ppm. Estos protones de metina se integraron en un protón equivalente para la muestra. Los

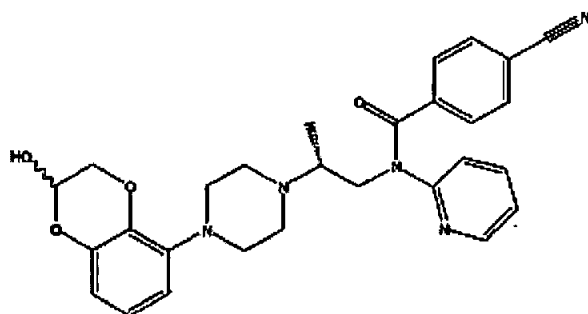
20 datos HSQC mostraron que los cambios del carbono de esos grupos de metina están entre 80 y 88 ppm, sugiriendo la hidroxilación sobre uno de los metilenos de dioxina. El espectro COSY mostró que el protón de metina "down-field" correlación a los protones de metileno del anillo de dioxano,

25 confirmando la hidroxilación del anillo de dioxano. El hecho de que más de dos grupos de señales se observaran indica que existen isómeros quirales en la muestra. Si los isómeros quirales fueron generados por las enzimas o a través de

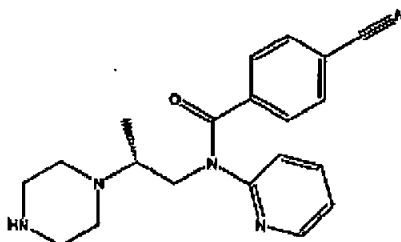
racemización en las etapas de purificación de la muestra no es claro. Con base en los resultados RMN en la estructura de M12 es como se muestra adelante:



[0136] M13: La comparación del espectro de protón de M13 con aquella del M12 sugiere que el M12 y el M13 son muy similares. Todos los protones aromáticos observados en el compuesto padre se observaron en M13 sugiriendo que las porciones aromáticas están intactas en el metabolito. Parecería que en M13 también ocurrió la hidroxilación sobre anillo de dioxina. Similar a M12, M13 contenía isómeros como se indicó por los cuatro protones de metina observados en 5.5, 5.19, 5.10 y 4.86 ppm. Se noto que durante el tiempo la intensidad de éstas cuatros señales de metina cambio, sugiriendo que la proporción de isómeros había cambiado. Cambios similares se observaron en M12. Combinados con los resultados del análisis M12, parece que el espectro RMN observado de M12 y M13 podría no representar los componentes originales. El análisis RMN indicó que M12 y M13 se produjeran mediante la hidroxilación del anillo de dioxano, que corresponde a 2 y 3 posiciones, respectivamente. M12 y M13 pueden reacomodarse, y ambos se pueden racemizar.



[0137] **M8:** Los espectros de protón y COSY se adquirieron para ésta muestra. Los datos son consistentes con la estructura propuesta para M8 con base en el análisis MS/MS desarrollado por DSM. La porción de piridina, la porción de piperazina y las porciones de ciano-propil benzamida están todas intactas. Comparados con el compuesto padre, el único grupo faltante es la porción de 2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin.



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

[0138] Los compuestos estructuralmente relacionados representados por las fórmulas 2-9 se identificaron. Los compuestos estructuralmente relacionados se aislaron de una preparación que comprende una 4-ciano- N-((2R)-2-[4-(2,3-

dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida mediante cromatografía preparativa en cantidades de aproximadamente 1 mg con la pureza de aproximadamente el 90%. Las estructuras se establecieron
5 mediante espectroscopia de resonancia magnética nuclear, espectroscopia de masa de ionización de electro pulverizado y de terminación del número de protones intercambiables.

[0139] Una preparación que comprende sal de clorhidrato de
10 4-ciano- N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida se procesa adicionalmente como sigue: el material de partida se convirtió a base mediante tratamiento con hidróxido de sodio acuoso y acetato de etilo. La solución de acetato de etilo
15 resultante se secó azeotrópicamente, se diluyó con heptano para dar una mezcla de etil acetato heptano 3:1 y se trató con sílica gel. La mezcla resultante se filtró y se concentró repetidamente para remover el heptano. La base se trató con una solución de acetato de etilo con 1.0 equivalentes de
20 cloruro de hidrógeno y acetato de etilo. El producto se disolvió en etanol desnaturalizado caliente. La mezcla se filtró y se concentró. El producto se cristalizó mediante enfriamiento y aislamiento por filtración. La torta húmeda final se secó. Este proceso redujo los niveles de impurezas
25 diméricas de 4-ciano- N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida.

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

	Ingrediente	Función del ingrediente	Cantidad por tableta (mg)		
			Rápido	Medio	Lento
5	Núcleo activo:				
	Clorhidrato de 4-ciano-	Activo	5.0	5.0	5.0
	N-((2R)-2-[4-(2,3-				
	dihidro-				
	benzo[1,4]dioxin-5-il)-				
	piperazin-1-il]-				
	propil)-N-piridin-2-il-				
	benzamida*				
10	Celulosa	Relleno	169.0	94.0	88.75
	microcristalina				
	silicificada (ProSolv®				
	HD 90)				
	HPMC (metocel™K4M	Polímero	50.0	125.0	37.5
	Premium CR)				
	HPMC (Metocel™K100M	Polímero	-	-	112.75
	Premium CR)				
	Estearato de Mg NF	Lubricante	1.0	1.0	1.0
	Ácido cítrico, anhidro	Para mejorar la	25.0	25.0	5.0
15		tasa de			
		liberación en el			
		intestino			
	Peso del núcleo (mg)		250	250	250
		Recubrimiento de película			
	Opadry blanco (YS-1-	Película blanca	7.5	7.5	7.5
	18202A)				
	Opadry claro (YS-1-	Película clara	1.25	1.25	1.25
	19025A)				
	Peso de tableta total		258.75	258.75	258.75
20	(mg)				

a: La cantidad de ingrediente activo puede necesitar ser ajustada de acuerdo con su potencia de liberación.

25

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

	Ingrediente	Función del ingrediente	Cantidad por tableta	
5	Clorhidrato 4-ciano- N- {(2R)-2-[4-(2,3- dihidro- benzo[1,4]dioxin-5-il)- piperazin-1-il]- propil}-N-piridin-2-il- benzamida*	Activo	5.0	2.0
	Celulosa microcristalina (Avicel® PH112)	Relleno	46.5	52.5
	Lactosa de flujo rápido	Relleno	100.0	100.00
	HPMC (Metocel™K4M Premium CR)	Polímero	55.00	55.00
	HPMC (Metocel™K100LV Premium CR LH)	Polímero	37.50	37.50
10	Estearato de Mg NF	Lubricante	1.0	1.0
	Ácido cítrico, anhidro	Para mejorar la tasa de liberación en el intestino	5.00	2.00
	Peso del núcleo (mg)		250	250
	Opadry blanco (YS-1- 18202*)	Película blanca	7.5	7.5
	Opadry claro (YS-1- 19025A)	Película clara	1.25	1.25
15	Peso de tableta total (mg)		258.75	258.75

a: La cantidad de ingrediente activo puede necesitar ser ajustada de acuerdo con su potencia de liberación.

Ejemplo 5: Formulación de liberación inmediata representativas de la presente invención

Tabletas de 0.5 mg

5

Ingredientes		Reivindicación (mg)	peso/peso %	Entrada (mg/tableta)
Ingredientes micronizados	activos ^{a,b}	0.5	0.33	0.50
Monohidrato de lactosa, NF ^b			79.17	118.75
Celulosa microcristalina, NF			20.00	30.00
Estearato de magnesio, NF			.50	0.75
Total			100.0	150.00

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

A: La porción de la parte activa (base libre) es teóricamente del 93% de la sustancia de droga de clorhidrato de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida. Las cantidades presentes agregadas están basadas en la potencia de la sustancia de droga de clorhidrato. Las entradas listadas en la tabla anterior están basadas en el peso del ingrediente activo.

B: Si la sustancia de droga de clorhidrato no está al 100% de la potencia, los ajustes a la entrada de la sustancia de la droga se deben hacer con los ajustes correspondientes a la entrada de monohidrato de lactosa.

C: Incluye un exceso de cantidad. La cantidad teórica es de 0.075 Kg. 1.0 mg de tabletas.

10

Ingredientes		Reivindicación (mg)	Peso/peso %	Entrada (mg/tableta)
Ingredientes micronizados	activos ^{a,b}	1.0	0.67	1.0
Monohidrato de lactosa, NF ^b			78.83	118.25
Celulosa microcristalina, NF			20.00	30.00
Estearato de magnesio, NF			0.50	0.75
Total			100.0	150.00

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

A: La porción de la parte activa (base libre) es teóricamente del 93% de la sustancia de droga de clorhidrato de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida. Las cantidades presentes agregadas están basadas en la potencia de la sustancia de la droga de clorhidrato. Las entradas listadas en la tabla anterior están basadas en el peso del ingrediente activo.

B: Si la sustancia de droga de clorhidrato no está al 100% de potencia, se puede hacer un ajuste a la entrada de la sustancia de la droga hecha con el correspondiente ajuste a la entrada de monohidrato de lactosa.

C: Incluye una cantidad en exceso. Cantidad teórica de 0.075 Kg.

15

20

25

Tabletas de 2.5 mg

Ingredientes		Reivindicación (mg)	P/P %	Entrada (mg/tableta)
Ingrediente	activo	2.5	1.67	2.50
micronizado ^{a,b}				
Monohidrato	de lactosa,		77.83	116.75
NF ^b				
Celulosa	microcristalina,		20.00	30.00
NF				
Estearato	de magnesio, NF		.50	0.75
Total			100.0	150.00

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

- A: La porción de la parte activa (base libre) es teóricamente 93% de la sustancia de droga de clorhidrato de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida. Las cantidades presentes agregadas están basadas en la potencia de la sustancia de droga de clorhidrato. Las entradas listadas en la tabla anterior están basadas en el peso del ingrediente activo.
- B: Si la sustancia de droga de clorhidrato no está con una potencia del 100%, se debe hacer un ajuste en la entrada de la sustancia de la droga con el ajuste correspondiente a la entrada del monohidrato de lactosa.
- C: Incluye una cantidad en exceso. La cantidad teórica es de 0.075 Kg.

Tabletas de 5.0 mg

Ingredientes		Reivindicación (mg)	P/P %	Entrada (mg/tableta)
Ingredientes	activos	5.0	3.33	5.0
micronizados ^{a,b}				
Monohidrato	de		76.17	114.25
lactosa, NF ^b				
Celulosa			20.00	30.00
microcristalina, NF				
Estearato	de magnesio,		.50	0.75
NF				
Total			100.0	150.00

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

- A: La porción de la parte activa (base libre) es teóricamente 93% de la sustancia de droga de clorhidrato de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida. Las cantidades presentes agregadas están basadas en la potencia de la sustancia de droga de clorhidrato. Las entradas listadas en la tabla anterior están basadas en el peso del ingrediente activo.
- B: Si la sustancia de droga de clorhidrato no está al 100% de potencia, se puede hacer un ajuste a la entrada de la sustancia de droga hecha con el ajuste correspondiente a la entrada de monohidrato de lactosa.
- C: Incluye una cantidad en exceso. La cantidad teórica es de 0.075 Kg.

Ejemplo 6: Guías representativas de elaboración para tabletas de liberación inmediata representativas.

1. Suministrar monohidrato de lactosa y celulosa microcristalina en recipientes adecuados.
5
2. Suministrar el clorhidrato de 4-ciano- N-{(2R)-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida en una tasa de mezcla con vaso de tamaño adecuado. Agregar una
10 pequeña porción del monohidrato de lactosa dispensado y mezclarla en el mezclador de vaso.
3. Pasar la premezcla de la etapa 2, seguido por
15 celulosa microcristalina, a través de un tamiz de 500µm a un tazón mezclador con vaso de tamaño adecuado. Mezclar.
4. Transferir la premezcla de la etapa 3 en un tazón
20 mezclador con vaso de tamaño adecuado. Pasar el monohidrato de lactosa restante a través de un tamiz de 500µm hacia el tazón de mezcla. Mezclar.
5. Pesar la mezcla y calcular la cantidad de estearato
25 de magnesio requerido para la tanda. Dispensar el estearato de magnesio en un recipiente adecuado, y mezclar con una porción de mezcla de la etapa 4.

6. Pasar ésta premezcla a través de un tamiz de 500µm y hacia la mezcla restante en el tazón de mezcla. Mezclar la mezcla final.

5

7. Comprimir la mezcla de la etapa 6 utilizando una maquina de compresión adecuada ajustada con herramientas apropiadas, para producir las tabletas con el peso y dureza requeridos.

10

8. Desempolvar, revisar el peso e inspeccionar visualmente las tabletas terminadas.

Ejemplo 7: Estudios de dosis única entre 3 formulaciones de liberación sostenida y una formulación de liberación inmediata de lecozotán.

15

[0140] Este estudio fue un estudio de bioequivalencias cruzado de 4 periodos aleatorizado de dosis única entre las formulaciones de liberación modificadas y una formulación de liberación inmediata del lecozotán en sujetos saludables. Las dosis se administraron oralmente después de un ayuno durante toda la noche de por lo menos 10 horas. Las formulaciones utilizadas en este estudio fueron de 5 mg de una liberación inmediata (IR), 5 mg de una formulación de liberación rápida modificada (MR(rápido)), 5 mg de una formulación de liberación media modificada (MR(media)), y 5 mg de una formulación de liberación lenta modificada (MR(lenta)). Estas

20

25

formulaciones se suministran en el ejemplo 3. Las muestras de sangre para el análisis del lecozotán se obtuvieron a las 2 horas de la administración del artículo de prueba y a la 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 30, 36 y 48 horas después de la administración del artículo de prueba.

[0141] Los datos de concentración del plasma y los parámetros PK de lecozotán se compararon entre las cuatro formulaciones que utilizan un análisis de varianza para un estudio cruzado de cuatro periodos. Adicionalmente, la media geométrica de la biodisponibilidad relativa (log-transformado) de la concentración observada máxima (C_{max}) de lecozotán, área bajo la curva de concentración-tiempo (AUC) y el AUC hasta el momento de la última concentración cuantificable (AUC_T) y sus límites de confianza del 90% se estimaron para determinar la magnitud de la diferencia de estos parámetros entre las 4 formulaciones. La tableta de liberación inmediata de lecozotán se utilizó como tratamiento de referencia. Los límites de confianza del 90% para los parámetros estimados se condujeron sobre una escala log utilizando procedimientos de prueba 2 1 lados. Los 4 tratamientos (formulaciones) se juzgaron por ser bioequivalentes si los límites de confianza del 90% caían dentro del intervalo (0.80, 1.25).

25

[0142] Un total de 20 sujetos contribuyeron con los datos farmacocinéticos para este análisis. La figura 1 suministra las concentraciones medias de lecozotán versus el tiempo de

las cuatro formulaciones. Como se muestra en la figura 1, el $C_{\max}$ media para la formulación IR es de 278.5 ng/mL. Los valores medios para la simulación de liberación modificados están por debajo de 100 ng/mL. Las formulaciones de MR (rápida) y MR (media) tienen valores $C_{\max}$ de 99.7 y 95.1 ng/mL respectivamente. La formulación MR (lenta) tiene un valor $C_{\max}$ de 58.4 ng/mL. La $T_{\max}$ para las formulaciones IR ocurre a la 0.88 horas. Los valores $T_{\max}$ para el MR (rápido), MR (medio) y MR (lento) ocurre a las 5.63, 8.83 y 7.90 horas, respectivamente.

[0143] Los valores AUC para las formulaciones IR, MR (rápida), y MR (Medio) varía desde 2058.8 a 2246.8 ng h/mL. El valor AUC para la formulación MR (lenta) es de 1565.0 ng h/mL. La proporción de AUC media de MR a las formulaciones IR están por encima del 100% del MR (rápido), y MR (medio). La proporción media del AUC para MR (lento) a IR es de 79.3%. La proporción media de las concentraciones de lecozotán $C_{\max}$ a las 24 horas (proporción $C_{\max}/C_{24\text{ h}}$) varía de 23 para la formulación IR a valores 2.8, 2.3 y 3.5 para las formulaciones MR (rápida), MR (media), MR (lenta), respectivamente.

Ejemplo 8: Estudio de dosis múltiple entre tres formulaciones de liberación sostenida y una formulación de liberación inmediata de lecozotán

[0144] Este estudio fue un estudio controlado con placebo, doble ciego, aleatorizado para evaluar la seguridad, tolerabilidad, farmacocinética y estudio farmacodinámico de 1) dosis ascendentemente múltiples de 0.5, 1, 2.5 y 5 mg de lecozotán administrados oralmente como un régimen de dos veces al día (q12h) a pacientes con enfermedad de Alzheimer media a moderada (AD; rango de edad = 53 a 80 años) utilizando la formulación de liberación inmediata (IR) y 2) dosis múltiples de 10 mg administrados oralmente como un régimen de una vez al día (QD) a pacientes con enfermedad de Alzheimer media a moderada utilizando la formulación de liberación sostenida (SR).

PARTE 1: FORMULACIÓN IR

[0145] Seis sujetos recibieron lecozotán y recibieron placebo en grupos de dosis de 0.5, 1 y 2.5 mg (cohortes 1- 3) mientras que 12 sujetos recibieron lecozotán y recibieron placebo en un grupo de dosis de 5 mg (cohorte 4). Las muestras de sangre para el análisis de lecozotán se obtuvieron en los días 1 y 28 dentro de las 2 horas de la administración del artículo de prueba y a 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 24 horas (días 1 solamente) y 28 (día 28 solamente) horas después de la administración del artículo de prueba.

PARTE 2: FORMULACIÓN SR

[0146] En ésta parte del estudio, 12 sujetos recibieron lecozotán (10 mg QD de la formulación SR) y 4 recibieron placebo. Las muestras de sangre para el análisis de lecozotán se obtuvieron entre dosis (a las 2 horas de la administración del artículo de prueba), 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 8, 24 horas post dosis en el día 1 y pre-dosis, 1, 2, 4, 8, 24, 48 y 72 horas post dosis en el día 28.

[0147] Un total de 11 pacientes AD (rango de edad = 52 a 90 años) contribuyeron con los datos farmacocinéticos para este análisis. Después de tanto la administración de dosis única como múltiple de la formulación SR, un perfil de concentración versus tiempo similar a una meseta fue visto para todos los sujetos hasta por un periodo de 24 horas, con una fluctuación pico/mínima (es decir $C_{\max}/C_{\min}$) = 1.9 a condiciones de equilibrio. Se vio que las concentraciones de lecozotán iniciaron su declinamiento después de las 24 horas. En la parte 1, el $t_{\max}$ media para lecozotán con la formulación IR fue vista por variar de 1 - 1.5 horas después de tanto la administración de dosis única como múltiple. En comparación, los valores $t_{\max}$ medias de lecozotán con una formulación SR después de la dosificación única y múltiple fue de 8 y 4 horas, respectivamente. Los parámetros farmacocinéticos dependiente de dosis $C_{\max}$ y AUC_{0-24} después de la administración de la dosis única de la formulación de SR a una dosis de 5 mg y 10 mg es como sigue: dosis única SR de 5 mg: $C_{\max}$ = 99.7 ng/mL, AUC_{0-24} = 1845 ng hr/mL; 10 mg dosis única SR: $C_{\max}$ = 210.4 ng/mL, AUC_{0-24} = 3738.3 ng hr/mL).

[0148] Con base en el modelamiento farmacocinético de los datos de concentración de plasma de dosis única obtenidos con una formulación SR de 5 mg, se predijo que en condiciones de equilibrio, un régimen QD de la formulación SR se predice que logra exposición similar (AUC_{0-24}), una C_{max} inferior y un C_{min} similar en comparación con el régimen q12h con la formulación IR. De acuerdo con éstas predicciones, la exposición diaria total en condiciones de equilibrio de lecozotán medio (AUC_{0-24}) fue de 5788 ng*hr/mL después de la administración de 5 mg de la formulación q12h IR y 6111 ng*hr/mL después de la administración de 10 mg de la formulación QD SR en pacientes AD. Las concentraciones de equilibrio medio de lecozotán C_{max} fueron de 450 ng/mL (modelo predicho = 425 ng/mL) con un régimen de 5 mg de q12h IR en comparación con un C_{max} medio en condiciones de equilibrio de 353 ng/mL (modelo predicho = 319 ng/mL) con una formulación de 10 mg de QD SR. Las concentraciones mínimas al final del intervalo de dosificación son de 180 ng/mL y 184 ng/mL para 5 mg q12h de IR y 10 mg QD de las formulaciones SR, respectivamente. La proporción C_{max}/C_{min} media a condiciones de equilibrio para una formulación QD SR de 10 mg fue de 1.91. La proporción C_{max}/C_{min} media a condiciones de equilibrio para 5 mg q12h de IR fue de 2.4. En el t_{max} media con un régimen q12h IR de 5 mg fue de 0.8 aunque el t_{max} media con la formulación QD SR de 10 mg fue de 4.2.

Ejemplo 9: Efectos adversos

[0149] La siguiente tabla demuestra que la incidencia de los efectos colaterales se redujo luego del tratamiento o las formulaciones de liberación sostenida de lecozotán comparado con la formulación de liberación inmediata de lecozotán.

Tratamiento de Eventos Adversos Emergentes (TEAE) Formulación de Liberación Inmediata (IR) vs. Liberación Sostenida

TEAE	Lecozotán 5 mg IR	Lecozotán 5 mg en SR-rápido	Lecozotán 5 mg en SR-medio
Dolor de cabeza	1	0	0
Mareo	9	0	1
Parestesia	1	0	0
Visión anormal	2	0	0
Tinnitus	1	0	0
Total	14	0	1

[0150] Aunque la invención anterior será descrito en detalle por vía de ejemplo para propósitos de claridad y entendimiento, será evidente para el experto que ciertos cambios sin modificaciones estén comprendidos por la descripción y se puedan practicar sin experimentación indebida dentro del alcance de las reivindicaciones finales, que se presentan por vía de ilustración no de limitación.

[0151] Todas las publicaciones y documentos de patentes citados anteriormente se incorporan aquí como referencia en su totalidad para todos los propósitos en la misma proporción que si ellos fueran individualmente denotados.

REIVINDICACIONES

1. Un método que comprende administrar a un paciente una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable y lograr una concentración máxima en el plasma ($C_{\max}$) en un paciente y una concentración en el plasma a las 24 horas (C_{24}) en un paciente, en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en una población de pacientes va de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1.1:1.
2. El método de la reivindicación 1, en donde los valores de $C_{\max}$ y C_{24} se miden después de la administración de una dosis única de la forma de dosis oral a un paciente.
3. El método de la reivindicación 2, en donde la forma de dosis oral comprende aproximadamente 5 mg de lecozotán.
4. El método de la reivindicación 2, en donde la $C_{\max}$ media en la población de pacientes es de aproximadamente 100 ng/ml o menos.
5. El método de la reivindicación 1, en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ de la población de pacientes va de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 1.1:1.

6. El método de la reivindicación 5, en donde los valores $C_{\max}$ y C_{24} se miden después de la administración de una dosis única de la forma de dosis oral a un paciente.

5 7. El método de la reivindicación 1, en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en la población del paciente es de aproximadamente 2.8:1 a aproximadamente 1.1:1.

10 8. El método de la reivindicación 1, en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en la población de pacientes es de aproximadamente 2.3:1 a aproximadamente 1.1:1

15 9. El método de la reivindicación 1, en donde el $t_{\max}$ media en la población de paciente es de aproximadamente 3.5 horas o mayor.

10. El método de la reivindicación 1, en donde el $t_{\max}$ media en la población de pacientes es de aproximadamente 5 horas o mayor.

20

11. Un método que comprende administrar a un paciente una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable y lograr una concentración máxima en el plasma ($C_{\max}$) en un paciente y una concentración en el plasma las 24 horas (C_{24}) en una paciente, en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en la población de pacientes es de aproximadamente 2.4:1 a aproximadamente 1.1:1.

25

12. El método de la reivindicación 11, en donde los valores $C_{\max}$ y C_{24} se miden en condiciones de equilibrio en una población en ayunas.

5 13. El método de la reivindicación 12, en donde aproximadamente 10 mg de lecozotán se suministran diariamente al paciente.

10 14. El método de la reivindicación 12, en donde la $C_{\max}$ media es de aproximadamente 350 ng/ml.

15 15. El método de la reivindicación 11, en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en la población de pacientes va de aproximadamente 2.3:1 a aproximadamente 1.1:1.

16. El método de la reivindicación 11, en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en la población de pacientes va de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1.1:1

20 17. El método de la reivindicación 11, en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en la población de pacientes va de aproximadamente 1.9:1 a aproximadamente 1.1:1.

25 18. El método de la reivindicación 11, en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en la población de pacientes es de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1.1:1

19. Un método que comprende administrar a un paciente una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable y lograr una concentración media máxima en el plasma ($C_{\max}$) en una población de pacientes y una concentración media en el plasma las 24 horas (C_{24}) en una población de pacientes en donde la proporción de $C_{\max}$ media/ C_{24} media es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 0.5:1

20. El método de la reivindicación 19, en donde los valores $C_{\max}$ y C_{24} se miden después de la administración de la dosis única de la forma de dosis oral a un paciente.

21. El método de la reivindicación 20, en donde la forma de dosis oral comprende aproximadamente 5 mg de lecozotán.

22. El método de la reivindicación 19, en donde la proporción de $C_{\max}$ media/ C_{24} media va de aproximadamente 2.8:1 a aproximadamente 1.1:1.

23. El método de la reivindicación 19, en donde la proporción del $C_{\max}$ media/ C_{24} media va de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1.1:1.

24. El método de la reivindicación 19, en donde la proporción del $C_{\max}$ / C_{24} media va de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1.1:1.

25. Un método que comprende administrar a un paciente una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable y lograr una concentración media máxima en el plasma (C_{max}) en una población de pacientes y una concentración media en el plasma a las 12 horas (C_{12}) en una población de pacientes, en donde la proporción de C_{max} media/ C_{12} media es de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 0.5:1.

10

26. El método de la reivindicación 18, en donde la proporción de C_{max} media/ C_{12} media va de aproximadamente 2:1 a aproximadamente 1.1:1.

15

27. El método de la reivindicación 18, en donde la proporción de C_{max} media/ C_{12} media va de aproximadamente 1.5:1 a aproximadamente 1.1:1.

20

28. Un método para minimizar los efectos colaterales adversos asociados con la administración de lecozotán a un paciente, que comprende administrarle a un paciente una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable y lograr una concentración máxima en el plasma (C_{max}) en un paciente y una concentración en el plasma las 24 horas (C_{24}) en un paciente en donde la proporción media de C_{max}/C_{24} en una población de pacientes es de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1.1:1.

25

29. El método de la reivindicación 28, en donde los valores $C_{\max}$ y C_{24} se miden después de la administración de una dosis única de la forma de dosis oral a un paciente.

5

30. Un método para minimizar los efectos colaterales adversos asociados con la administración de lecozotán a un paciente, que comprende administrar a un paciente una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable y lograr una concentración máxima en el plasma ($C_{\max}$) en un paciente y una concentración en el plasma las 24 horas (C_{24}) en un paciente en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en una población de pacientes va de aproximadamente 2.4:1 a aproximadamente 1.1:1.

10

31. El método de la reivindicación 30, en donde los valores de $C_{\max}$ y C_{24} se miden a condiciones de equilibrio en una población en ayunas.

15

32. Un método para minimizar los efectos colaterales adversos asociados con la administración de lecozotán a un paciente, que comprende identificar a un paciente en riesgo de un efecto colateral adverso a través de la administración de lecozotán; administrar a un paciente una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador

20

25

farmacéuticamente aceptable y lograr una concentración máxima en el plasma ($C_{\max}$) en un paciente y una concentración en el plasma las 24 horas (C_{24}) en un paciente, en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en una población de pacientes va de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1.1:1.

33. El método de la reivindicación 32, en donde los valores $C_{\max}$ y C_{24} se miden después de la administración de una dosis única de la forma de dosis oral a un paciente.

34. El método de la reivindicación 32, en donde el efecto colateral adverso es dolor de cabeza, mareo, parestesia, visión anormal, tinnitus, o una combinación de éstos.

35. El método de la reivindicación 32, en donde las incidencias de los efectos colaterales adversos se reducen.

36. Un método para minimizar los efectos colaterales adversos asociados con la administración de lecozotán a un paciente, que comprende identificar un paciente en riesgo de un efecto colateral adverso a través de la administración de lecozotán; administrar a un paciente una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador

farmacéuticamente aceptable y lograr una concentración máxima en el plasma ($C_{\max}$) en un paciente y una concentración en el plasma las 24 horas (C_{24}) en un paciente, en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en una población de pacientes es de aproximadamente 2.4:1 a aproximadamente 1.1:1.

5

37. El método de la reivindicación 36, en donde los valores de $C_{\max}$ y C_{24} se miden en condiciones de equilibrio en una población en ayunas.

10

38. El método de la reivindicación 36, en donde los efectos colaterales adversos son dolor de cabeza, mareo, mareo, parestesia, visión anormal, tinnitus, o una combinación de éstos.

15

39. El método de la reivindicación 36, en donde las incidencias de los efectos colaterales adversos se reduce.

20

40. Un método para administrar lecozotán a un paciente, el método comprende administrar a el paciente una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde la forma de dosis exhibe un perfil de disolución *in vitro* cuando se mide en un aparato de disolución tipo II USP a 50 rpm, en 900 ml de amortiguador de fosfato pH 6.8 USP a 37°C y

25

un grabador se utiliza para cada forma de dosis, en donde:

No más de 40% de lecozotán se libera en aproximadamente 2 horas de medición en dicho aparato;

Desde aproximadamente 50% a aproximadamente 85% de lecozotán se libera a aproximadamente las doce horas de medición en dicho aparato.

41. Un método para administrar lecozotán a un paciente, el método comprende administrar una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable a un paciente y
- (i) lograr un $C_{\max}$ media en una población de pacientes que es menor que la $C_{\max}$ media obtenida de administrar una dosis equivalente de lecozotán desde una formulación de liberación inmediata a la población de pacientes;
 - (ii) lograr una $t_{\max}$ media en una población de pacientes que es mayor que la $t_{\max}$ obtenida de administrar una dosis equivalente de lecozotán de una formulación de liberación inmediata a la población de pacientes; y
 - (iii) lograr una curva de concentración de lecozotán durante el tiempo, la curva tiene un área bajo la curva (AUC) en una población de pacientes que es sustancialmente la misma que el AUC obtenido

de administrar una dosis equivalente de lecozotán de una forma de dosis de liberación inmediata a la población de pacientes.

5 42. El método de la reivindicación 41, en donde la forma de dosis oral logra una $C_{\max}$ media de aproximadamente 100 ng/ml o menos.

10 43. El método de la reivindicación 42, en donde el $C_{\max}$ se mide después de la administración de una dosis única de la forma de dosis oral.

15 44. El método de la reivindicación 43, en donde la forma de dosis oral comprende aproximadamente 5 mg de lecozotán.

45. El método de la reivindicación 41, en donde la forma de dosis oral logra un $t_{\max}$ media desde aproximadamente 4 horas a aproximadamente 8 horas.

20 46. El método de la reivindicación 41, en donde la forma de dosis oral logra un AUC medio que va de aproximadamente 2000 a aproximadamente 2500 ng h/mL.

25 47. El método de la reivindicación 46, en donde cuando se mide el AUC medio después de la administración de la dosis única de la forma de dosis oral.

48. El método de la reivindicación 47, en donde la forma de dosis oral comprende aproximadamente 5 mg de lecozotán.

5 49. El método de la reivindicación 41, en donde la forma de dosis logra una $C_{\max}$ media de menos de 400 ng/mL.

10 50. El método de la reivindicación 49, en donde la forma de dosis oral logra una $C_{\max}$ media de aproximadamente 350 ng/mL.

15 51. El método de la reivindicación 49, en donde el $C_{\max}$ se mide a condiciones de equilibrio en una población en ayunas.

52. El método de la reivindicación 51, en donde 10 mg de lecozotán se administran diariamente al paciente.

20 53. El método de la reivindicación 41, en donde la forma de dosis oral logra un $t_{\max}$ media desde aproximadamente 4 horas a aproximadamente 8 horas.

25 54. El método de la reivindicación 41, en donde la forma de dosis oral logra una AUC medio que va desde aproximadamente 5500 a aproximadamente 6300 ng h/mL.

55. Un método para minimizar los efectos colaterales adversos asociados con la administración de lecozotán a

un paciente, el método comprende administrar una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable a un paciente y

- 5 (i) lograr una $C_{\max}$ media en una población de pacientes que es menor que la $C_{\max}$ media obtenida de administrar una dosis equivalente de lecozotán de una formulación de liberación inmediata a la población de pacientes;
- 10 (ii) lograr un $t_{\max}$ media en una población de pacientes que es mayor que $t_{\max}$ obtenido de administrar una dosis equivalente de lecozotán de una formulación de liberación inmediata a la población de pacientes; y
- 15 (iii) lograr una curva de concentración de lecozotán durante el tiempo, la curva tiene un área bajo la curva (AUC) en una población de pacientes que es sustancialmente la misma que el AUC obtenido de administrar una dosis equivalente
- 20 de lecozotán de una forma de dosis de liberación inmediata a la población de pacientes.

56. Un método para minimizar los efectos colaterales
25 adversos asociados con la administración de lecozotán a un paciente, que comprende

Identificar un paciente en riesgo de un efecto colateral adverso a través de la administración de lecozotán;

administrar al paciente una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable al paciente y

(i) lograr una $C_{\max}$ media en una población de pacientes que es menor que la $C_{\max}$ media obtenida de administrar una dosis equivalente de lecozotán de una formulación de liberación inmediata a la población de pacientes;

(ii) lograr una $t_{\max}$ media en una población de pacientes que es mayor que la $t_{\max}$ media obtenida de administrar una dosis equivalente de lecozotán de una formulación de liberación inmediata a la población de pacientes; y

(iii) lograr una curva de concentración de lecozotán durante el tiempo, la curva tiene un área bajo la curva (AUC) en una población de pacientes que es sustancialmente la misma que el AUC obtenido de administrar una dosis equivalente de lecozotán proveniente de una forma de dosis de liberación inmediata a la población de pacientes.

57. Un método para tratar la enfermedad de Alzheimer's en un paciente que comprende administrar una formulación de liberación sostenida de lecozotán al paciente.

58. El uso de lecozotán en la preparación de un medicamento en la forma de una forma de dosificación oral que comprende y un portador farmacéuticamente aceptable y logra una concentración de máximo en el plasma ($C_{\max}$) en un paciente y una concentración de plasma las 24 horas (C_{24}) en un paciente en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en una población de pacientes va de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1.1:1.

10

59. Uso de lecozotán en la preparación de un medicamento en la forma de una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable y logra una concentración máxima en el plasma ($C_{\max}$) en un paciente y una concentración en el plasma las 24 horas (C_{24}) en un paciente, en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en una población de pacientes va de aproximadamente 2.4:1 a aproximadamente 1.1:1.

20

60. Uso de lecozotán en la preparación de un medicamento en la forma de una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable y logra una concentración media máxima en el plasma ($C_{\max}$) en una población de pacientes y una concentración media en el plasma las 24 horas (C_{24}) en una población de pacientes, en donde la proporción de

25

$C_{\max}$ media/ C_{24} media va de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 0.5:1.

61. El uso de lecozotán en la preparación de un medicamento en la forma de una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable y logra una concentración media máxima en el plasma ($C_{\max}$) en una población de pacientes y una concentración media en el plasma a las 12 horas (C_{12}) en una población de pacientes, en donde la proporción de la $C_{\max}$ media/ C_{12} media va de aproximadamente 3:1 a aproximadamente 0.5:1.

62. Uso de lecozotán en la preparación de un medicamento en la forma de una forma de dosificación oral para minimizar los efectos colaterales adversos asociados con la administración de lecozotán a un paciente, en donde la forma de dosis oral comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable y logra una concentración máxima en el plasma ($C_{\max}$) en un paciente y una concentración en el plasma las 24 horas (C_{24}) en un paciente, en donde la proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en una población de pacientes va de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1.1:1.

63. Uso de lecozotán en la preparación de un medicamento en la forma de una forma de dosificación oral para minimizar los efectos colaterales adversos asociados

con la administración de lecozotán a un paciente, en donde la forma de dosis oral comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable y lograr una concentración máxima en el plasma ($C_{\max}$) en un paciente y una concentración en el plasma las 24 horas (C_{24}) en un paciente, en donde una proporción media de $C_{\max}/C_{24}$ en una población de pacientes va de aproximadamente 2.4:1 a aproximadamente 1.1:1.

64. Uso de lecozotán en la preparación de un medicamento en la forma de una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable, en donde la forma de dosis exhibe un perfil de disolución *in vitro* cuando se mide en un aparato de disolución tipo II USP a 50 rpm, en 900 ml de amortiguador de fosfato pH 6.8 USP a 37°C y un grabador se utiliza para cada forma de dosis, en donde:
- No más de 40% de lecozotán se libera a aproximadamente 2 horas de la medición en dicho aparato; y
- Desde aproximadamente 50% hasta aproximadamente 85% de lecozotán se libera aproximadamente las doce horas de la medición en dicho aparato.

65. Uso de lecozotán en la preparación de un medicamento en la forma de una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable a un paciente y

(i) lograr una C_{max} media en una población de pacientes que es menor que la C_{max} media obtenida de administrar una dosis equivalente de lecozotán de una formulación de liberación inmediata a la población de pacientes;

(ii) lograr una t_{max} media en una población de pacientes que es mayor que la t_{max} obtenida de administrar una dosis equivalente de lecozotán desde una formulación de liberación inmediata a la población de pacientes; y

(iii) lograr una curva de concentración de lecozotán durante el tiempo, la curva tiene un área bajo la curva (AUC) en una población de pacientes que es sustancialmente la misma que el AUC obtenido de administrar una dosis equivalente de lecozotán de una forma de dosis de liberación inmediata a la población de pacientes.

66. Uso de lecozotán en la preparación de un medicamento en la forma de una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable a un paciente y

(i) lograr una C_{max} media en una población de pacientes que es menor que la C_{max} media obtenida de administrar una dosis equivalente de lecozotán de una formulación de liberación inmediata a la población de pacientes;

(ii) lograr una $t_{\max}$ media en una población de pacientes que es mayor que la $t_{\max}$ obtenida de administrar una dosis equivalente de lecozotán de una formulación de liberación inmediata a la población de pacientes; y

(iii) lograr una curva de concentración de lecozotán durante el tiempo, la curva tiene un área bajo la curva (AUC) en una población de pacientes que es sustancialmente la misma que el AUC obtenido de administrar una dosis equivalente de lecozotán de una forma de dosis de liberación inmediata a la población de pacientes.

67. Uso de lecozotán en la preparación de un medicamento en la forma de una forma de dosificación oral para minimizar los efectos colaterales adversos asociados con la administración de lecozotán a un paciente que comprende

Identificar un paciente en riesgo de efectos colaterales adversos a través de la administración de lecozotán; y
Administrar al paciente una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable al paciente y

(i) lograr una $C_{\max}$ media en una población de pacientes que es menor que la $C_{\max}$ media obtenida de administrar una dosis equivalente

de lecozotán de una formulación de liberación inmediata a la población de pacientes;

(ii) lograr una $t_{\max}$ media en una población de pacientes que es mayor que la $t_{\max}$ media obtenida de administrar una dosis equivalente de lecozotán de una formulación de liberación inmediata a la población de pacientes; y

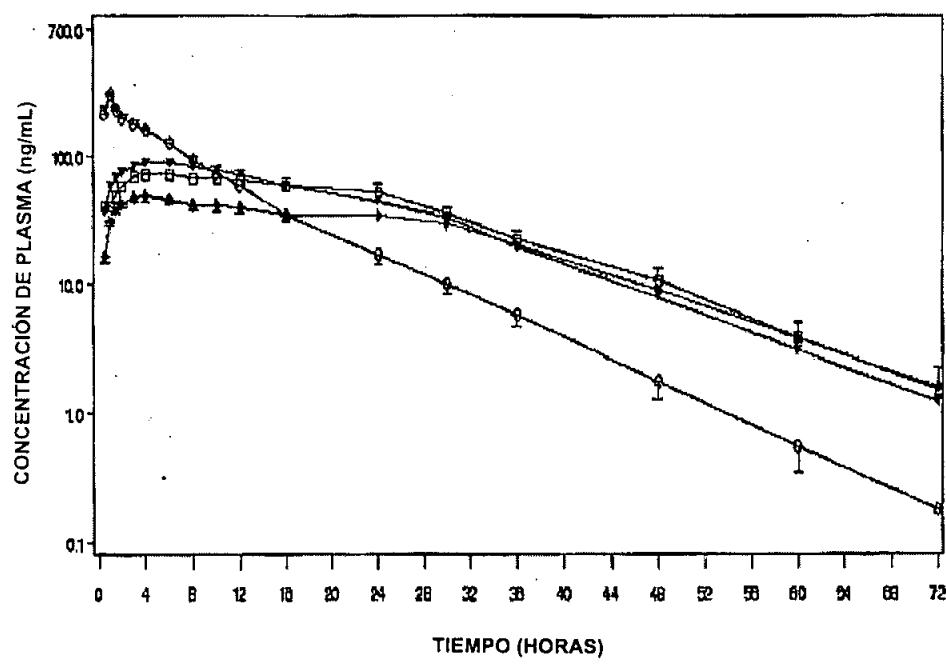
(iii) lograr una curva de concentración de lecozotán durante el tiempo, la curva tiene un área bajo la curva (AUC) en la población de pacientes que es sustancialmente la misma que la AUC obtenida de administrar una dosis equivalente de lecozotán de una forma de dosis de liberación inmediata a la población de pacientes.

68. Un uso de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 57 a 66 en donde el medicamento es para el tratamiento de enfermedad de Alzheimer en un paciente.

FORMAS Y COMPOSICIONES DE DOSIS FARMACÉUTICAS**Resumen:**

5 La invención se relaciona con, por ejemplo, formulaciones novedosas y métodos para el suministro de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de éstas, compuestos
10 estructuralmente relacionados y/o metabolitos; así como también con el uso de estas formulaciones y métodos para tratar enfermedades.

FIGURA 1



- SRA-333IR
- ▲ SRA-333 MR (LENTO)
- SRA-333 MR (MEDIO)
- ▼ SRA-333 MR (RÁPIDO)
- ▲ SE bar

FIGURA 2

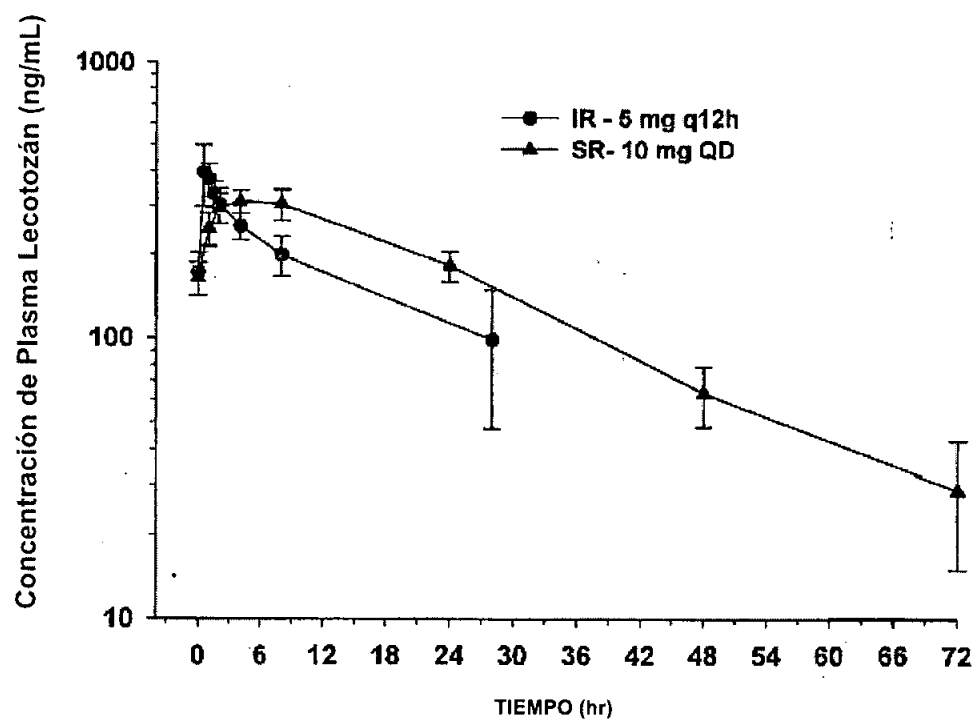


FIGURA 3

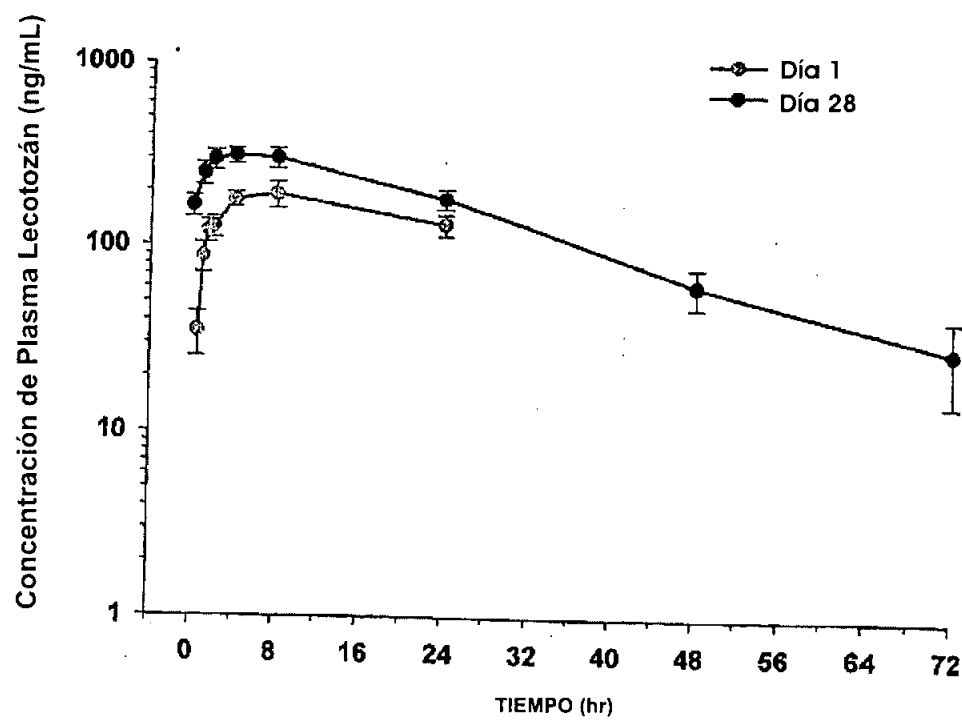
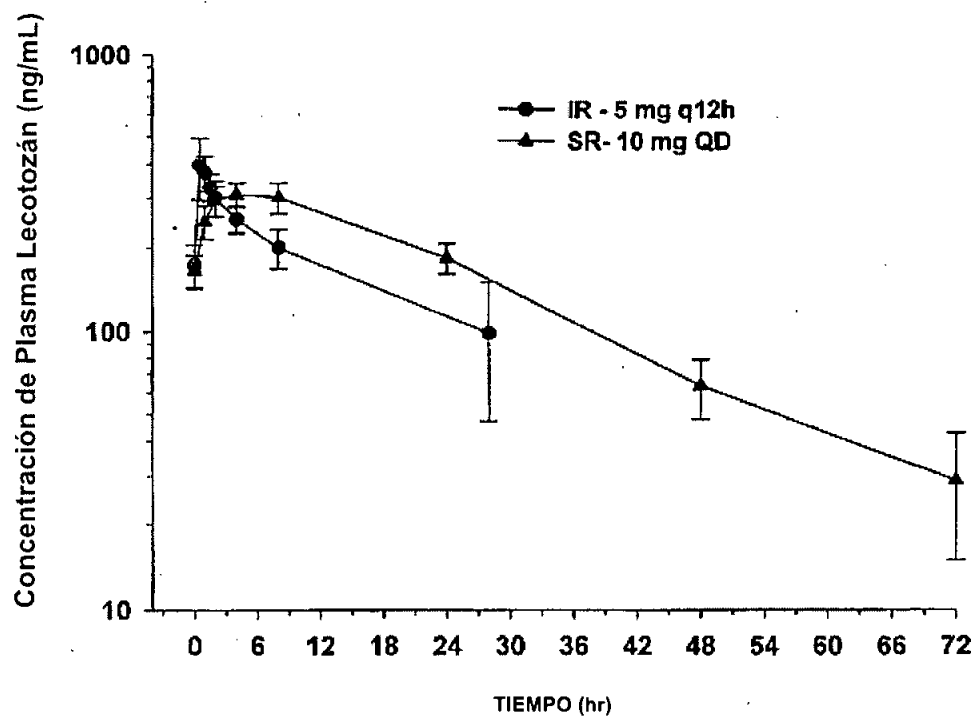


FIGURA 4



RECEIVED

PATENT COOPERATION TREATY

PCT/US2006/034813

MAR 05 2007

Woodcock Washburn

WYNC - 3708

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION CONCERNING
SUBMISSION OR TRANSMITTAL
OF PRIORITY DOCUMENT

(PCT Administrative Instructions, Section 411)

To:

LUCCI, Joseph
WOODCOCK WASHBURN LLP
One Liberty Place-46th Floor
Philadelphia, PA 19103
ETATS-UNIS D'AMERIQUERECEIVED
MAR 20 2007

Date of mailing (day/month/year) 07 February 2007 (07.02.2007)	
Applicant's or agent's file reference AM102177 (3768)	IMPORTANT NOTIFICATION
International application No. PCT/US2006/034813	International filing date (day/month/year) 06 September 2006 (06.09.2006)
International publication date (day/month/year) Not yet published	Priority date (day/month/year) 09 September 2005 (09.09.2005)
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 OfficeDate of receipt
of priority document

09 September 2005 (09.09.2005)

60/715,417

US

13 October 2006 (13.10.2006)

RECEIVED

MAR 05 2007

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland	Authorized officer Athina Nickitas-Etienne Facsimile No. +41 22 338 90 84 Telephone No. +41 22 338 94 43	DOCKET DEPT WWKMN RECEIVED MAR 27 2007 1/C49CWJBD0
---	---	--

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Form PCT/IB/304 (October 2005)

INTERNATIONAL COOPERATION TREATY

JL/SEL/WAC

JAK

From the INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT

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

To:

WOODCOCK WASHBURN LLP
Attn. Lucci, Joseph
2929 Arch Street, Suite 1200
Philadelphia, PA 19104
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Barrett

(PCT Rule 44.1)

Date of mailing
(day/month/year)

11/09/2007

Applicant's or agent's file reference

AM102177 (3768)

WYNC-3768

FOR FURTHER ACTION

See paragraphs 1 and 4 below

International application No.

PCT/US2006/034813

International filing date
(day/month/year)

06/09/2006

Applicant

WYETH

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

Filing of amendments and statement under Article 19:

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

When? The time limit for filing such amendments is normally two months from the date of transmittal of the International Search Report.

Where? Directly to the International Bureau of WIPO, 34 chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland, Facsimile No.: (41-22) 338.82.70

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

2. ☐ The applicant is hereby notified that no international search report will be established and that the declaration under Article 17(2)(a) to that effect and the written opinion of the International Searching Authority are transmitted herewith.

3. ☐ With regard to the protest against payment of (an) additional fee(s) under Rule 40.2, the applicant is notified that:

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

4. Reminders

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

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

Within **19 months** from the priority date, but only in respect of some designated Offices, a demand for international preliminary examination must be filed if the applicant wishes to postpone the entry into the national phase **until 30 months** from the priority date (in some Offices even later); otherwise, the applicant must, **within 20 months** from the priority date, perform the prescribed acts for entry into the national phase before those designated Offices.

In respect of other designated Offices, the time limit of **30 months** (or later) will apply even if no demand is filed within 19 months.

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

RECEIVED

Name and mailing address of the International Searching Authority



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

Authorized officer

Tatjana John

SEP 20 2007

DOCKET DEPT
WWKMN

198

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference AM102177 (3768)	FOR FURTHER ACTION		see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/US2006/034813	International filing date (day/month/year) 06/09/2006	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 09/09/2005	
Applicant WYETH			

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

This international search report consists of a total of 5 sheets.

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

1. Basis of the report

a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:

- ☒ the international application in the language in which it was filed
☐ a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))

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

2. ☐ **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. ☐ **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,

- ☐ the text is approved as submitted by the applicant
☒ the text has been established by this Authority to read as follows:

PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND COMPOSITIONS COMPRISING LECOZTAN

5. With regard to the **abstract**,

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

6. With regard to the **drawings**,

- a. the figure of the **drawings** to be published with the abstract is Figure No. _____
☐ as suggested by the applicant
☐ as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
☐ as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
- b. ☒ none of the figures is to be published with the abstract

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
US2006/034813

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D405/12 C07D405/14 A61K31/44 C07D213/75 A61K9/00
A61K9/20

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)

C07D A61K

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, BIOSIS, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	✓ CHILDERS W E ET AL: "Synthesis and Biological Evaluation of Benzodioxanylpiperazine Derivatives as Potent Serotonin 5-HT1A Antagonists: The Discovery of Lecozotan" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 48, no. 10, 16 April 2005 (2005-04-16), pages 3467-3470, XP002391411 ISSN: 0022-2623 Fig. 1, Table 4 the whole document ----- -/- <i>No pub in SR</i>	1-68

☒ 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

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

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

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

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2007

Date of mailing of the international search report

11/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

KRONESTER-FREI, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/034813

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y ✓	WO 02/26214 A (SOLVAY PHARM BV [NL]; GORISSEN HENRICUS R M [NL]; FRIJLINK HENDERIK W) 4 April 2002 (2002-04-04) Examples, Tables, claim 5 the whole document ✓	1-68
A ✓	WO 2005/044222 A (CIPLA LTD [IN]; LULLA AMAR [IN]; MALHOTRA GEENA [IN]; WAIN CHRISTOPHER) 19 May 2005 (2005-05-19) Examples, pages 4-5 the whole document ✓	1-68
A ✓	HADDJERI NASSER ET AL: "Effect of sustained administration of the 5-HT1A receptor agonist flesinoxan on rat 5-HT neurotransmission" EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 9, no. 5, September 1999 (1999-09), pages 427-440, XP002448046 ISSN: 0924-977X the whole document	1-68
A ✓	FORSTER E A ET AL: "A PHARMACOLOGICAL PROFILE OF THE SELECTIVE SILENT 5-HT1A RECEPTOR ANTAGONIST, WAY-100635" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 281, no. 1, 1995, pages 81-88, XP000604092 ISSN: 0014-2999 the whole document	1-68
P,X ✓	WO 2005/092307 A (WYETH CORP [US]; GHOSH KRISHNENDU [US]; NAGI ARWINDER S [US]; PAN XIAO) 6 October 2005 (2005-10-06) claims, page 9 [0030] the whole document ✓	57
P,X ✓	PATAT ET AL: "PI-34" CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS, MO, US, vol. 79, no. 2, February 2006 (2006-02), page P16, XP005361172 ISSN: 0009-9236 the whole document	1-68
	----- -/--	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

US2006/034813

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X ✓	SCHECHTER L E ET AL: "Lecozotan (SRA-333): A selective serotonin 1A receptor antagonist that enhances the stimulated release of glutamate and acetylcholine in the hippocampus and possesses cognitive-enhancing properties" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 314, no. 3, September 2005 (2005-09), pages 1274-1289 URL, XP002448048 ISSN: 0022-3565 cited in the application page 1282 administration the whole document	1-68
P,Y ✓	CHILDERS W.E. ET. AL.: "Lecozotan Hydrochloride" DRUGS OF THE FUTURE, vol. 32, no. 5, 2007, pages 399-407, XP002448050 Table 1 the whole document	1-68
E ✓	WO 2006/093853 A (WYETH CORP [US]; BROWNE ERIC N C [CA]; BERNATCHEZ MICHEL [CA]; LANKAU) 8 September 2006 (2006-09-08) the whole document	1-68

202

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/034813

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0226214	A	04-04-2002	AT 361060 T	15-05-2007
			AU 2357202 A	08-04-2002
			BR 0114272 A	26-08-2003
			CA 2426666 A1	04-04-2002
			CN 1466451 A	07-01-2004
			CZ 20030898 A3	18-06-2003
			HU 0301177 A2	28-10-2003
			JP 2004509915 T	02-04-2004
			MX PA03002769 A	28-07-2003
			NO 20031409 A	27-03-2003
			NZ 524641 A	24-09-2004
			PL 360670 A1	20-09-2004
			RU 2285519 C2	20-10-2006
			SK 3552003 A3	07-10-2003
			US 2004013727 A1	22-01-2004
WO 2005044222	A	19-05-2005	AU 2004287257 A1	19-05-2005
			BR PI0415803 A	26-12-2006
			CA 2544258 A1	19-05-2005
			CN 1901889 A	24-01-2007
			EP 1682100 A2	26-07-2006
			GB 2407498 A	04-05-2005
			KR 20060109919 A	23-10-2006
			MX PA06004846 A	06-07-2006
			US 2007077299 A1	05-04-2007
WO 2005092307	A	06-10-2005	AU 2005225435 A1	06-10-2005
			CA 2560243 A1	06-10-2005
			EP 1730139 A2	13-12-2006
			US 2005215561 A1	29-09-2005
WO 2006093853	A	08-09-2006	AR 053152 A1	25-04-2007

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

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

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

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

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.
PCT/US2006/034813

International filing date (day/month/year)
06.09.2006

Priority date (day/month/year)
09.09.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07D405/12 C07D405/14 A61K31/44 C07D213/75 A61K9/00 A61K9/20

Applicant
WYETH

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

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

2. **FURTHER ACTION**

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1bis(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

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

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

Name and mailing address of the ISA:



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

Date of completion of
this opinion

see form
PCT/ISA/210

Authorized Officer

KRONESTER-FREI, A

Telephone No. +49 89 2399-8555



**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/034813

Box No. I Basis of the opinion

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

Box No. II Priority

1. ☒ The validity of the priority claim has not been considered because the International Searching Authority does not have in its possession a copy of the earlier application whose priority has been claimed or, where required, a translation of that earlier application. This opinion has nevertheless been established on the assumption that the relevant date (Rules 43bis.1 and 64.1) is the claimed priority date.
2. ☐ This opinion has been established as if no priority had been claimed due to the fact that the priority claim has been found invalid (Rules 43bis.1 and 64.1). Thus for the purposes of this opinion, the international filing date indicated above is considered to be the relevant date.
3. Additional observations, if necessary:

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/034813

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

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

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 1-68

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 1-68 relate to the following subject matter which does not require an international search (*specify*):

see separate sheet

☒ the description, claims or drawings (*indicate particular elements below*) or said claims Nos. 1-56,58-68 are so unclear that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

see separate sheet

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed (*specify*):

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13~~ter~~.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY**

International application No.
PCT/US2006/034813

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

1. Statement

Novelty (N)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-68: no</u>
Inventive step (IS)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-68: no</u>
Industrial applicability (IA)	Yes: Claims	
	No: Claims	<u>1-68: no</u>

2. Citations and explanations

see separate sheet

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/034813

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

Claims 1-68 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1(iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT). However the opinion given under Item V embraces the subject-matter being covered by those claims which might possibly redrafted in a subsequent European Examination Procedure. Whereas claims 57 - 68 are already written in a second medical use type of format which is used in the subsequent European Examination procedure, claims 1-56 have been written in a typical use claim format, which will be objected under the EPC as being not in the required second medical use type of format.

Re Item V

Reasoned statement under Rule 66.2(a)(ii) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. The following documents (D) are referred to in this communication; the numbering corresponds to the order used in the Search Report, the numbering will be adhered to in the rest of the procedure:

- D1: CHILDERS W E ET AL: "Synthesis and Biological Evaluation of Benzodioxanylpiperazine Derivatives as Potent Serotonin 5-HT_{1A} Antagonists: The Discovery of Lecoatan" JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY. WASHINGTON, US, vol. 48, no. 10, 16 April 2005 (2005-04-16), pages 3467-3470, XP002391411 ISSN: 0022-2623
- D2: WO 02/26214 A (SOLVAY PHARM BV [NL]; GORISSEN HENRICUS R M [NL]; FRIJLINK HENDERIK W) 4 April 2002 (2002-04-04)
- D3: WO 2005/044222 A (CIPLA LTD [IN]; LULLA AMAR [IN]; MALHOTRA GEENA [IN]; WAIN CHRISTOPHER) 19 May 2005 (2005-05-19)
- D4: HADDJERI NASSER ET AL: "Effect of sustained administration of the 5-HT_{1A} receptor agonist flesinoxan on rat 5-HT neurotransmission" EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 9, no. 5, September 1999 (1999-09), pages 427-440, XP002448046 ISSN: 0924-977X
- D5: FORSTER E A ET AL: "A PHARMACOLOGICAL PROFILE OF THE SELECTIVE SILENT 5-HT_{1A} RECEPTOR ANTAGONIST, WAY-100635" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 281, no. 1, 1995, pages 81-88, XP000604092 ISSN:

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)

International application No.

PCT/US2006/034813

0014-2999

- D6: WO 2005/092307 A (WYETH CORP [US]; GHOSH KRISHNENDU [US]; NAGI ARWINDER S [US]; PAN XIAO) 6 October 2005 (2005-10-06)
- D7: PATAT ET AL: "PI-34" CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS, MO, US, vol. 79, no. 2, February 2006 (2006-02), page P16, XP005361172 ISSN: 0009-9236
- D8: SCHECHTER L E ET AL: "Lecozotan (SRA-333): A selective serotonin 1A receptor antagonist that enhances the stimulated release of glutamate and acetylcholine in the hippocampus and possesses cognitive-enhancing properties" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 314, no. 3, September 2005 (2005-09), pages 1274-1289 URL, XP002448048 ISSN: 0022-3565 cited in the application
- D9: CHILDERS W.E. ET. AL.: "Lecozotan Hydrochloride" DRUGS OF THE FUTURE, vol. 32, no. 5, 2007, pages 399-407, XP002448050
- D10: WO 2006/093853 A (WYETH CORP [US]; BROWNE ERIC N C [CA]; BERNATCHEZ MICHEL [CA]; LANKAU) 8 September 2006 (2006-09-08)
- D1: Serotonin 5-HT(1A) antagonists: the discovery of Lecozotan; therapeutic indications typical f o 5-HT1a antagonists associated with psychiatric disorders; systemic application by injection emg/kg sc; oral adminitration, immediate release administration.
- D2: SR; sustained release and flesioxan, fluvoxamine, tedisamil medium viscosity hydroxypropylmethylcellulose (HPMC) and a high or medium viscosity hydroxyethylcellulose (HEC) in a ratio HPMC/HEC of 1/0.85-1/1.2 ; sustained release formulation for CNS disorders,including Alzheimer disease/dementia etc.
- D3: Sumatriptan, 5-hydroxytryptamine (HT)-receptor AGONIST, not antagonist, oral formulation, core material comprises sumatriptan succinate, mannitol, hypromellose and/or microcrystalline cellulose, croscarmellose sodium and magnesium stearate
- D4: Flesinoxan (2.5 and 5 mg/kg/dayX2 days, s.c., delivered using osmotic minipumps) decreased significantly the spontaneous firing activity of dorsal raphe serotonin (5-HT) neurons of male Sprague-Dawley rats.
- D5: WAY-100635 (N-[2-[4-(2-methoxyphenyl)-1-piperazinyl]ethyl]-N-(2-pyridinyl)cyclohexanecarboxamide trihydrochloride) is an achiral phenylpiperazine derivative that binds with high affinity and selectivity to the 5-HT(1A) receptor. WAY-100635 also blocked the hypothermia induced by 8-OH-DPAT in the mouse and rat with ID50 values of 0.01 mg/kg s.c. These data indicate that WAY-100635 will

209

**WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING
AUTHORITY (SEPARATE SHEET)**

International application No.

PCT/US2006/034813

- be used as a standard antagonist in further studies of 5-HT(1A) receptor function.
- D6: PX; Applicant, pure product claims regarding 4-Cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydrobenzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide, including disclosure of second medical use in respect of Alzheimer's disease
- D7: PX; Lecozotan, an antagonist for dose ranging studies; sustained release (SR) formulation, Phase 2 studies
- D8: PX; Lecozotan hydrochloride, exact description of function and structure; orally active antagonist of serotonin 5-HT_{1a} receptor, symptomatic treatment of Alzheimer's.
- D9: E; crystalline and amorphous -CYANO-N-[(2R)-2-[4-(2,3-DIHYDRO-BENZO[1,4]DIOXIN-5-YL)-PIPERAZIN-1-YL]-PROPYL]-N-PYRIDIN-2-YL-BENZAMIDE HYDROCHLORIDE;

Unless otherwise specified, the relevant passages of the documents cited can be taken from the International Search Report.

2. The priority documents pertaining to the present application were not available at the time of establishing this first written opinion. Hence, it is based on the assumption that all claims enjoy priority rights from the filing date of the priority document. If it later turns out that this is not correct, the documents D6 - D10 cited in the International Search Report could become relevant to assess whether the claims under examination satisfy the criteria set forth in Article 33(1) PCT.
3. The present application does not meet the criteria of Article 33(1) PCT, because the subject-matter of claim 1-68 is not new in the sense of Article 33(2) PCT. D6 discloses under [0029], [0030] and [0031]
4-Cyano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-dihydro-benzo[1,4]dioxin-5-yl)-piperazin-1-yl]-propyl]-N-pyridin-2-yl-benzamide in SR form (sustained release) in respect of Alzheimer's Disease and in respect of a SR form for many type of other second medical application. In fact a formal type of novelty seems to be present in respect of claims 1-40, since the range indicated in the plasma of a patient population has not been disclosed in the prior art.
As far as claims 41, 55, 56, 65-67 and dependent subject-matter is concerned it

would appear that an inherent situation of typical SR formulations of D6 is described which does not establish novelty. In fact, in the absence of any quantification aspect, structural design characteristics, the expression "less" or "greater" could include variability in the crossover range which are typically linked to either SR formulations or immediate release formulations.

However, the functional type of language used in the present set of claims shift a tremendous burden to the skilled to evaluate which type of galenic form could invoke such concentration ranges in the plasma of a patient population after an oral administration.

Clearly, this is not in agreement with the requirements of Article 5 and 6 PCT.

The situation would be different in case of insertion of structural elements (like galenical components) of the oral formulation used. In studying the description and the examples it would appear that the SR aspect represents the essential structural requirement of the lecozotan galenical form used in order to solve the solution proposed, which apparently seems to lie in the reduction of negative adverse effects of the oral immediate release formulation (example 9). A limitation in respect of **oral SR-formulation** in combination with the range achieved could therefore establish novelty of second medical use claims.

3. As far as the requirements of inventive step (Article 33(1) PCT) of a second medical use of a sustained release type of formulation of lecozotan of a novelty restored set of claims being in agreement with Article 5/6 PCT is concerned it would appear that the person skilled in this art confronted with the problem of looking for an oral second medical use type of formulation being able to reduce adverse effects of the known second medical use immediate release composition comprising lecozotan, would in principle have been able to deduce in an obvious manner from the teaching of D1, which is considered to represent the closest prior art document, that in tuning on the galenical release of the product, the release optimum could typically be achieved by selection of a sustained release type of formulation which typically provokes a more equilibrated profile in the plasma content of the product involved than using an immediate release type of formulation. Since in the prior art this knowledge already has been disclosed in this field, as for example with other molecules influencing the 5-HT(1A) receptor, like in D2 a SR tablet of the 5-HT autoreceptor agonist LSD

Flesinoxan.HCl has been disclosed, the skilled person easily could conclude that the combined teaching of D1 with D2 would show advantageous properties in respect of continuous and constant release of serotonin 5-HT_{1A} receptor antagonist lecozotan. On page 39 of the application [0121] it has been stated: *A decreased incidence of side effects refers to a reduced incidence of side effects in a patient population, and not to a total absence of side effects, when measured in a comparable population consuming an immediate release formulation of lecozotan* With the information at present in this file the galenical forms described in the examples appear to lie within the typical routine experimental knowledge of the skilled person. Therefore in using the information at present in this file when compared to the combined teaching of D1/D2 the requirements of inventive step are not satisfied.

4. For the assessment of the present claim 1-68 on the question whether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EPO, for example, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment, but may allow, however, claims to a known compound for first use in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

In drafting second medical use claims it seems to be essential, that the illness to be treated is indicated appropriately and in a specified manner.

5. Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in the documents D1 and D2 are not mentioned in the description, nor are these documents identified therein.

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
15 March 2007 (15.03.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/030589 A3

(51) International Patent Classification:

C07D 405/12 (2006.01) C07D 213/75 (2006.01)
C07D 405/14 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01) A61K 9/20 (2006.01)

[IN/US]; 2703 Baldeagle Circle, Audubon, PA 19403 (US).

(74) Agents: LUCCL, Joseph et al.; Woodcock Washburn LLP, 2929 Arch Street - Suite 1200, Philadelphia, PA 19104-2891 (US).

(21) International Application Number:

PCT/US2006/034813

(22) International Filing Date:

6 September 2006 (06.09.2006)

(25) Filing Language:

English

(26) Publication Language:

English

(30) Priority Data:

60/715,417 9 September 2005 (09.09.2005) US

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

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): GHOSH, Krishnendu [US/US]; 11 Hagan Court, Sparkill, NY 10976 (US). NAGI, Arwinder, S. [US/US]; 9 Locust Drive, Thiells, NY 10984 (US). PAN, Xiaohong [CN/US]; 22 RoseLawn Road, Highland Mills, New York 10930 (US). LIN, Melissa [US/US]; 69 Townsend Road, Wanaque, NY 07465 (US). LINBERG, Leonid [US/US]; 366 Lake Street, Upper Saddle River, New Jersey 07458 (US). CAI, Ping [US/US]; One Christie Drive, New City, NY 10956 (US). BROWNE, Eric N. C. [CA/CA]; 4141 Edward Higgins Street, Pierrefonds, Québec (CA). BERNATCHEZ, Michel [CA/CA]; 3990 Gouin Boulevard East, Montréal, Québec, H1H 1C6 (CA). LANKAU, Mark [CA/CA]; 134 Sunnyside Street, Dollard Des Ormeaux, Québec H9A 1V9 (CA). RAJE, Sangeeta

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

(84) Designated States (unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, 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
- before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments

(88) Date of publication of the international search report:

1 November 2007

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.

(54) Title: PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND COMPOSITIONS COMPRISING LECOZTAN

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



WO 2007/030589 A3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/034813

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

INV. C07D405/12 C07D405/14 A61K31/44 C07D213/75 A61K9/00
A61K9/20

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)

C07D A61K

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, BIOSIS, WPI Data, CHEM ABS Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	CHILDERS W E ET AL: "Synthesis and Biological Evaluation of Benzodioxanylpiperazine Derivatives as Potent Serotonin 5-HT1A Antagonists: The Discovery of Leco-zotan". JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY, AMERICAN CHEMICAL SOCIETY, WASHINGTON, US, vol. 48, no. 10, 16 April 2005 (2005-04-16), pages 3467-3470, XP002391411 ISSN: 0022-2623 Fig. 1, Table 4 the whole document ----- -/--	1-68

☒ 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

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

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

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

Z document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 2007

Date of mailing of the international search report

11/09/2007

Name and mailing address of the ISA/

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

Authorized officer

KRONESTER-FREI, A

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2006/034813

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	WO 02/26214 A (SOLVAY PHARM BV [NL]; GORISSEN HENRICUS R M [NL]; FRIJLINK HENDERIK W) 4 April 2002 (2002-04-04) Examples, Tables, claim 5 the whole document	1-68
A	WO 2005/044222 A (CIPLA LTD [IN]; LULLA AMAR [IN]; MALHOTRA GEENA [IN]; WAIN CHRISTOPHER) 19 May 2005 (2005-05-19) Examples, pages 4-5 the whole document	1-68
A	HADDJERI NASSER ET AL: "Effect of sustained administration of the 5-HT1A receptor agonist flesinoxan on rat 5-HT neurotransmission" EUROPEAN NEUROPSYCHOPHARMACOLOGY, vol. 9, no. 5, September 1999 (1999-09), pages 427-440, XP002448046 ISSN: 0924-977X the whole document	1-68
A	FORSTER E A ET AL: "A PHARMACOLOGICAL PROFILE OF THE SELECTIVE SILENT 5-HT1A RECEPTOR ANTAGONIST, WAY-100635" EUROPEAN JOURNAL OF PHARMACOLOGY, AMSTERDAM, NL, vol. 281, no. 1, 1995, pages 81-88, XP000604092 ISSN: 0014-2999 the whole document	1-68
P,X	WO 2005/092307 A (WYETH CORP [US]; GHOSH KRISHNENDU [US]; NAGI ARWINDER S [US]; PAN XIAO) 6 October 2005 (2005-10-06) claims, page 9 [0030] the whole document	57
P,X	PATAT ET AL: "PI-34" CLINICAL PHARMACOLOGY & THERAPEUTICS, MOSBY-YEAR BOOK, ST LOUIS, MO, US, vol. 79, no. 2, February 2006 (2006-02), page P16, XP005361172 ISSN: 0009-9236 the whole document	1-68

-/--

215

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No

PCT/US2006/034813

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X	SCHECHTER L E ET AL: "Lecozotan (SRA-333): A selective serotonin 1A receptor antagonist that enhances the stimulated release of glutamate and acetylcholine in the hippocampus and possesses cognitive-enhancing properties" JOURNAL OF PHARMACOLOGY AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS, vol. 314, no. 3, September 2005 (2005-09), pages 1274-1289 URL, XP002448048 ISSN: 0022-3565 cited in the application page 1282 administration the whole document	1-68
P,Y	CHILDERS W.E. ET. AL.: "Lecozotan Hydrochloride" DRUGS OF THE FUTURE, vol. 32, no. 5, 2007, pages 399-407, XP002448050 Table 1 the whole document	1-68
E	WO 2006/093853 A (WYETH CORP [US]; BROWNE ERIC N C [CA]; BERNATCHEZ MICHEL [CA]; LANKAU) 8 September 2006 (2006-09-08) the whole document	1-68.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/US2006/034813

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0226214	A	04-04-2002	AT 361060 T	15-05-2007
			AU 2357202 A	08-04-2002
			BR 0114272 A	26-08-2003
			CA 2426666 A1	04-04-2002
			CN 1466451 A	07-01-2004
			CZ 20030898 A3	18-06-2003
			HU 0301177 A2	28-10-2003
			JP 2004509915 T	02-04-2004
			MX PA03002769 A	28-07-2003
			NO 20031409 A	27-03-2003
			NZ 524641 A	24-09-2004
			PL 360670 A1	20-09-2004
			RU 2285519 C2	20-10-2006
			SK 3552003 A3	07-10-2003
			US 2004013727 A1	22-01-2004
WO 2005044222	A	19-05-2005	AU 2004287257 A1	19-05-2005
			BR PI0415803 A	26-12-2006
			CA 2544258 A1	19-05-2005
			CN 1901889 A	24-01-2007
			EP 1682100 A2	26-07-2006
			GB 2407498 A	04-05-2005
			KR 20060109919 A	23-10-2006
			MX PA06004846 A	06-07-2006
			US 2007077299 A1	05-04-2007
WO 2005092307	A	06-10-2005	AU 2005225435 A1	06-10-2005
			CA 2560243 A1	06-10-2005
			EP 1730139 A2	13-12-2006
			US 2005215561 A1	29-09-2005
WO 2006093853	A	08-09-2006	AR 053152 A1	25-04-2007

217

Aug 10 2007 07:00 AM WOODCOCK WASHBURN LLP 3018777103

212

IN THE INTERNATIONAL BUREAU OF WIPO
Before the IPEA/EPO
for the Patent Cooperation Treaty
VIA FACSIMILE (41-22) 338.89.65

In re application of: Wyeth
International Application No.: PCT/US2006/034813
International Filing Date: September 6, 2006
Title: PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND
COMPOSITIONS
Docket No.: AM102177 (3768)

International Bureau of WIPO
34, Chemin des Colombettes
1211 Geneva 20
SWITZERLAND

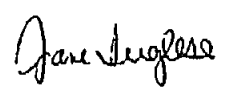
Dear Sir:

Request for Correction of Applicant/Inventor Under Rule 92bis

We hereby request a correction of the spelling of the last name of the inventor
Arwinder S. NAGI. Attached is a replacement page 2 of the PCT Request Form reflecting this
change.

Please notify the elected offices of the correction.

Respectfully submitted,



Jane E. Inglese, Reg. No. 48,444
Attorney for Applicant

Date: August 10, 2007

WOODCOCK WASHBURN LLP
Cira Centre, 12th Floor
Philadelphia, PA 19104-2891
(215) 568-3100

cc: U.S. Receiving Office (Via Fax No. 703-305-3230)
European Patent Office (Via Fax No. +31-70-340-3016)

RECEIVED
AUG 23 2007
SHEILA M...E

Continuation of Box No. III FURTHER APPLICANT(S) AND/OR (FURTHER) INVENTOR(S)	
If none of the following sub-boxes is used, this sheet should not be included in the request.	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) NAGI, Arwinder S. 9 Locust Drive Thiells, New York 10984 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☒ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☒ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) PAN, Xiaohong 22 RoseLawn Road Highland Mills, New York 10930 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: CN	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) LIN, Melissa 69 Townsend Road New York, New York 07465 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
Name and address: (Family name followed by given name; for a legal entity, full official designation. The address must include postal code and name of country. The country of the address indicated in this Box is the applicant's State (that is, country) of residence if no State of residence is indicated below.) LINBERG, Leonid 366 Lake Street Upper Saddle River, New Jersey 07458 United States of America	This person is: ☐ applicant only ☐ applicant and inventor ☐ inventor only (If this check-box is marked, do not fill in below.) Applicant's registration No. with the Office
State (that is, country) of nationality: US	State (that is, country) of residence: US
This person is applicant for the purposes of: ☐ all designated States ☐ all designated States except the United States of America ☐ the United States of America only ☐ the States indicated in the Supplemental Box	
☒ Further applicants and/or (further) inventors are indicated on another continuation sheet.	

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT		219
(21) N° de solicitud:		(51) Int Cl: C07D 405/12, A61K 31/44, A61K 9/00, A61K 9/20, C07D 213/75, C07D 405/14		
22) Fecha de solicitud:		(71) Solicitante(s) WYETH		
(30) Prioridad	(31) No. 60/715,417	32) Fecha 09//0905	(33) País US	(72) Inventor(es) GHOSH, Krishnendu NAGI, Arwinder S y otros
				(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ
(85)	Fecha limite inicio fase nacional: 09/04/08		(87) Publicación internacional	
(86)	Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT		Fecha: 15/03/07	
	Fecha de presentación de la solicitud: 06/09/06		N° publicación: WO/2007/030589	
	No. de solicitud PCT/US2006/034813			
(54) Título: FORMAS Y COMPOSICIONES DE DOSIFICACIONES FARMACÉUTICAS				

Reivindicaciones:

1. Un método que comprende administrar a un paciente una forma de dosificación oral que comprende lecozotán y un portador farmacéuticamente aceptable y lograr una concentración máxima en el plasma (Cmax) en un paciente y una concentración en el plasma a las 24 horas (C24) en un paciente, en donde la proporción media de Cmax/C24 en una población de pacientes va de aproximadamente 5:1 a aproximadamente 1.1:1.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO PROPIETARIOS

220

SUPERINTENDENCIA PATENTE DE INVENCION ____ PCT ☒ MODELO DE UTILIDAD ____ DISEÑO INDUSTRIAL ____

(21) N° de solicitud:

(22) Fecha de solicitud:

(51) Clasificación Internacional : C07D 405/12, A61K 31/44, A61K 9/00, A61K 9/20, C07D 213/75, C07D 405/14

(71) Solicitante(s) **WYETH**

(72) Inventor(es) GHOSH, Krishnendu; NAGI, Arwinder S.; PAN, Xiaohong; LIN, Melissa; LINBERG, Leonid; CAI, Ping; BROWNE, Eric N. C.; BERNATCHEZ, Michel; LANKAU, Mark y RAJE, Sangeeta

(74) Apoderado: **ALVARO CORREA ORDOÑEZ**

(30) Prioridad

(31) **No. Prioridad**

32)

Fecha

(33) **País**

60/715,417

09/0905

US

(85) Fecha inicio fase nacional: **09/04/08**

(87) Publicación internacional

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

Fecha: **15/03/07**

Fecha de presentación de la solicitud: **06/09/06**

N° publicación:

WO/2007/030589

No. de solicitud

PCT/US2006/034813

(54) Título:

FORMAS Y COMPOSICIONES DE DOSIFICACIONES FARMACÉUTICAS



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

TARJETA ARCHIVO TEMATICO

221

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

(21) N° de solicitud: (22) Fecha de solicitud:
(31) Clasificación Internacional : C07D 405/12, A61K 31/44, A61K 9/00, A61K 9/20, C07D 213/75, C07D 405/14

(71) Solicitante(s)

WYETH

(72) Inventor(es) GHOSH, Krishnendu; NAGI, Arwinder S.; PAN, Xiaohong; LIN, Melissa; LINBERG, Leonid; CAI, Ping; BROWNE, Eric N. C.; BERNATCHEZ, Michel; LANKAU, Mark y RAJE, Sangeeta

(74) Apoderado: ALVARO CORREA ORDOÑEZ

(30) Prioridad

(31) No. Prioridad

(32)

Fecha

(33) País

60/715,417

09/0905

US

(85) Fecha limite inicio fase nacional: 09/04/08

(86) Datos relativos a la presentación de la solíc. PCT

Fecha de presentación de la solicitud: 06/09/06

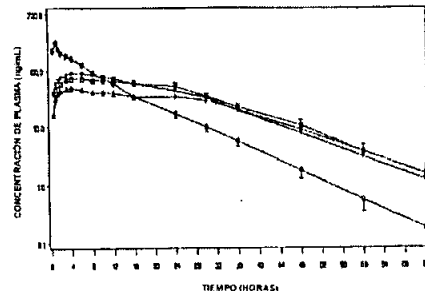
No. de solicitud

PCT/US2006/034813

(87) Publicación internacional:

Fecha: 15/03/07

No. Publicación : WO/2007/030589



(54) Titulo:

FORMAS Y COMPOSICIONES DE DOSIFICACIONES FARMACÉUTICAS

(57) Resumen: La invención se relaciona con, por ejemplo, formulaciones novedosas y métodos para el suministro de 4-ciano-N-((2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil)-N-piridin-2-il-benzamida, sales farmacéuticamente aceptables de éstas, compuestos estructuralmente relacionados y/o metabolitos; así como también con el uso de estas formulaciones y métodos para tratar enfermedades.



No. 08-023493- -00000-0000

Fecha: 2008-03-05 16:01:15 Dep. 2020 NUECREACIONE
 Tra. 11 PATENTE IYII Eve: 378 FASENACIONALI
 Act. 411 PRESENTACION Folios: 221

770

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial
 División de Nuevas Creaciones

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACIÓN Y AGILIZACIÓN DEL TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION (X) MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
-Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	(X)	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	(X)	()
-Descripción de la invención.	(X)	()
-Dibujos de ser estos pertinentes.	(X)	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	(X)	()
COMPLETA (X) INCOMPLETA	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
-Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se 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 Diseño Industrial.	()	()
-Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
-Representación gráfica del Esquema Trazado.	()	()
-Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA	()	()

Firma Responsable:

Fecha:

MARZO 5, 2008