



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2222300 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/445 (2006.01)
A61P 7/02 (2006.01)
A61P 9/10 (2006.01)
A61P 25/02 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.11.03
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.06.11
(86)	Europeisk søknadsnr	08859016.1
(86)	Europeisk innleveringsdag	2008.12.13
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2010.09.01
(30)	Prioritet	2007.12.13, US, 13377
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MT NL NO PL PT RO SE SI SK TR
(73)	Innehaver	Vanda Pharmaceuticals Inc., 2200 Pennsylvania Avenue Suite 300-E, Washington, DC 20037, US-USA
(72)	Oppfinner	POLYMEROPOULOS, Mihael, H., 11300 Ridge Mist Terrace, PotomacMD 20854, US-USA BAROLDI, Paolo, 10616 Morning Field Drive, Potomac, Maryland 20854, US-USA WOLFGANG, Curt, D., 13331 Neerwinder Place, GermantownMD 20874, US-USA
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	METODE OG SAMMENSETNING FOR BEHANDLING AV EN SEROTONIN RESEPTOR-MEDIERT TILSTAND
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A-2006/039663 WO-A-2006/055734 SUBRAMANIAN N ET AL: "Receptor profile of P88-8991 and P95-12113, metabolites of the novel antipsychotic iloperidone" 1 January 2002 (2002-01-01), PROGRESS IN NEURO-PSYCHOPHARMACOLOGY & BIOLOGICAL PSYCHIATRY, OXFORD, GB, PAGE(S) 553 - 560 , XP008087896 ISSN: 0278-5846 the whole document

METODE OG SAMMENSETNING FOR BEHANDLING AV EN SEROTONIN RESEPTOR- MEDIERT TILSTAND

- 5 **[0001]** Denne søknaden hevder prioritet til den allerede innlagte søknaden U.S. Provisjons Patent Applikasjons serie nr. 61/013,377, levert 13. desember, 2007.

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

Tekniske felt

- 10 **[0002]** Denne oppfinnelsen er generelt relatert til behandlingen av serotonin (5-hydroxytryptamide, 5-HT) reseptor-medierte tilstander, og mer spesifikt, til farmasøytiske blandinger og metoder for behandlingen av slike tilstander. Slike metoder inkluderer administreringen til et dyr en terapeutisk effektiv dose med 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-methoxy-benzoic acid, en metabolite av iloperidone.
- 15 **[0003]** Subramanian & Kalkman (2002) Progress in Neuro-Phychopharmacology & Biological Psychiatry 26, 553-560 beskriver en reseptor profil på P8-8991 og P95-12113, metabolites av iloperidone. Internasjonal Patent Søknad, publikasjons nummer WO 2006/039663 beskriver oppdagelsen av hvordan behandlingen av en pasient, med
- 20 en lavere CYP2D6 aktivitet enn en normal pasient, med et medikament som er predisponert for å forårsake OT forlengelse og tas opp i kroppen av CYP2D6, kan gjøres tryggere ved administreringen av en lavere dose av medikamentet enn normalt ville blitt administrert til en pasient med normal CYP2D6 enzym aktivitet.
- 25 Internasjonal Patent Søknader, publikasjons nummer WO 2006/055734 beskriver visse 3-phenyl-pyrazole derivativer som modulerer aktiviteten av 5-HT_{2A} serotonin reseptorer.

OPPSUMMERING AV OPPFINNELSEN

- [0004]** De gjeldende oppfinnelsene er definert i de vedlagte påstandene.

[0005] Beskrevet er en metode og sammensetning for behandling av serotonin reseptor-mediert tilstander valgt utfra blodplate aggregasjon, kransarterie sykdom, hjerteinfarkt, transient iskemisk anfall, stabil angina, ustabil angina, trombotisk hjerneslag, en sekundær iskemisk tilstand (slik som reversibel iskemisk neurologisk underskudd og intermitterende halting), arterial flimmer, trombose (slik som blodpropp formasjon assosiert med angioplastikk, hjerte operasjon, og/eller arteriell flimmer), restenose (inkludert for slik som behandling med en medisineret enhet, slik som en medisineret stent), astma og patologier assosiert med diabetes (slik som diabetisk neuropati og diabetisk retinopati).

[0006] I tillegg er det beskrevet en metode for å antagonisere en serotonin (5-hydroxytryptamine 2A, 5-HT_{2A}) reseptor i et dyr som lider av en tilstand mediert av 5-HT_{2A} reseptor, metoden består av: intern administrering til dyret av en effektiv mengde av 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre eller et farmasøytisk akseptabel salt derav.

[0007] Videre beskrevet er en metode for behandling av et dyr en tilstand assosiert med blodplate aggregasjon, metoden består av: intern administrering til dyret en effektiv mengde med 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0008] Videre er det beskrevet en metode for behandling av et dyr en gjentagende iskemisk tilstand, metoden består av: intern administrering til dyr en effektiv mengde med 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

[0009] Og beskrevet er bruken av 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav for bruk i eller for produksjonen av et medikament nyttig i, behandlingen av en tilstand mediert av en serotonin (5-hydroxytryptamine, 5-HT) reseptor.

DETALJERT BESKRIVELSE

[00010] Slik som indikert ovenfor, denne oppfinnelsen oppgir sammensetninger og metoder for behandlingen av serotonin reseptor-mediert tilstander. Metoder i følge den foreliggende oppfinnelsen inkluderer administreringen til et dyr en effektiv
5 mengde med 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol- 3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, alene eller i kombinasjon med et eller flere aktive agenter, slik som en acid, eller antitrombotisk agent.

10 [00011] Som brukt heri, "den effektive mengden" skal vise til en mengde som forhindrer eller forsinker utbrudd av tegn og symptomer på tilstanden som blir behandlet, eller som eliminerer eller lindrer, det vil si, minsker alvorlighetsgraden eller reduserer forekomstfrekvensen, av tegn og symptomer på tilstanden. I tillegg, "behandling", "behandling" og "behandle" skal bety behandlingen eller
15 forebygging, det vil si behandlingen eller forebyggingen av en serotonin reseptor-mediert tilstand.

[00012] Som brukt heri, "agonisk" skal bety en del som aktiviserer en intracellulær respons når den binder seg til en reseptor, eller bedrer GTP bindingen til membraner
20

[00013] Som brukt heri, "partiell agonisk" skal bety en del som aktiviserer den intracellulære responsen når den binder seg til en reseptor til en mindre grad/mindre omfang enn en agonisk, eller bedrer GTP binding til membranene til en mindre grad/mindre omfang enn en agonisk.
25

[00014] Som brukt heri, "antagonist" skal bety en del som kompetitivt binder seg til en reseptor på det samme stedet som en agonisk men som ikke aktiviserer den intracellulære responsen initiert av den aktive formen av reseptoren og derfor kan hemme den intracellulære responsen av agonisk eller partiell agonisk. Antagonists
30 minsker ikke den baseline intracellulære responsen i fravær av en agonisk eller partiell agonisk.

- [00015]** Som brukt heri, "invers agonisk" skal bety en del som bindes til endogent formen av en reseptor eller konstitutivt aktivert form av en reseptor, og som hemmer baseline intracellulære responsen initiert av den aktive formen av en reseptor under det normale base nivåets aktivitet som er observert i fravær av agonisk eller partielle agonisk, eller ved å redusere GTP bindingen til membranene. Fortrullet er at baselinens intracellulære respons er hemmet i nærvær av den inverse agonisk ved minst 30% eller mer foretrukket ved minst 50%, og mest foretrukket ved minst 75%, som sammenlignet med baseline responsen i fravær av den inverse agonisk.
- [00016]** Den foreliggende oppfinnelsen innbefatter bruken av en sammensetning av 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre eller et faramasøytisk akseptabelt salt derav, i tillegg til esters, stereoisomers, solventer, hydrater, krystallinsk og amorfe former og polymorfene derav.
- [00017]** 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre er en acid is a metabolitt av iloperidone. Iloperidone er beskrevet i U.S. Patent Nr. 5,364,866, 5,658,911, og 6,140,345.
- [00018]** **[0018]** I noen tilfeller kan det være fordelaktig å bruke iloperidone eller en iloperidone metabolitt fortrinnsvis i pasienter med visse genotyper, som beskrevet slik som i den Internasjonale Patent Applikasjons Publikasjonen Nr. WO2006039663 og WO2003054226.
- [00019]** 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syrer er acid is svært selektiv for og potent med respekt til alfa 1 adrenoceptors og 5HT_{2A}; totalt sett; har den en noe høyere affinitet / potens for alfa 1 adrenoceptors enn for alfa 2 adrenoceptors og har en svært svakt, om noen, aktivitet når det kommer til dopamin, histamin, og serotonin reseptorer (andre enn 5HT_{2A}).
- [00020]** I en radioligand bindingsanalyser studie, 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre har den følgende virkningen mot den menneskelige 5HT_{2A} reseptoren

Conc (uM)	% Inhibition	IC ₅₀ (uM)	Ki (nM)	n _H
-----------	--------------	-----------------------	---------	----------------

Conc (uM)	% Inhibition	IC ₅₀ (uM)	Ki (nM)	n _H
.03	66	.0137 +/- .001	3.91 +/- .267	1.05 +/- .091

[00021] IC50 mot andre serotonin reseptorer varierte fra mellom 1.5 til rundt 10.4 uM.

IC50 mot dopamin og histamin H1 reseptorer variert fra rundt 1.3 til rundt 8.0 uM.

5 IC50 mot alfa 1 og 2 adreno reseptorer varierte fra rundt .01 til rundt 4.9 uM. Etter alfa 1B adrenoceptor (rotte), den største potensen ble observert mot den menneskelige serotonin 5HT_{2A} reseptoren.

[00022] Videre, 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-

10 methoxy-benzoic syre har demonstrert en dose avhengig antagonist aktivitet i en trombocyttaggregasjon analyse. I denne analysen, blodplaterikt plasma ble hentet ut fra albino kaniner. Trombocyttaggregasjon ble induert i nærvær av 3 iM adenosine diphosphate (ADP) og ble forsterket av et tillegg av 10 iM serotonin. 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-methoxy-benzoic acid
15 hemmet trombocyttaggregasjon i nærværet av serotonin innen 5 minutter, ved 30, 50, 60, og 79% ved konsentrasjoner av 6 iM, 60 iM, 0.6 mM, og 1 mM, respektivt. Ketanserin (100 iM), en velkjent 5-HT_{2A} reseptor antagonist brukt som en positiv kontroll i denne analysen, demonstrerte en 55% hemmende effekt under de samme forholdene.

20

[00023] 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre virker å ikke krysse blod-hjerne barrieren. Spesifikt, i DMPK studier ved bruk av rotter behandlet med [14C] 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre, ingen av dyrene hadde målbare
25 radioaktive konsentrasjoner i hjernen. Derfor, 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre er spesielt nyttig i tilstander som ikke er mediert, til en vesentlig grad, av reseptorer i hjernen.

[00024] En metode i henhold til oppfinnelsen inkluderer administreringen til et dyr

30 som lider av en 5-HT_{2A} reseptor-mediert tilstand en effektiv mengde med 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre. I flere

utførelser, denne tilstanden kan være, men er ikke begrenset til trombocyttaggresjon ,
krans arterie sykdommer, hjerteinfarkt, transiente iskemiske anfall, stabil angina,
ustabil angina, trombose slag, et sekundær iskemisk anfall, arterie flimmer, trombose,
astma og en patologi assosiert med diabetes.

5

[00025] 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-methoxy-
benzoic syre kan administreres sepreat eller sammen med en antitrombose agent.
Passende antitrombose agenter inkluderer, for eksempel, clopidogrel bisulfate,
streptokinase, alteplase, aprotinin, aspirin, og warfarin. En utførelse som inkluderer en
10 antitrombose agent kan, for eksempel, bestå av en pille eller en kapsel som har begge
aktive farmasøytiske ingredienser enten tilblandet sammen eller ved å ha hver aktive
farmasøytiske ingrediens i en diskre del av pillen eller kapselen. Metabolites,
prodrugs, stereoisomers, polymorfes, hydratas, solventer, og salt av de overnevnte
blandingene som er direkte eller indirekte aktive kan, selvsagt, og brukes i en praktisk
15 utførelse av denne oppfinnelsen

[00026] Sammensetninger administrert i henhold til oppfinnelsen kommer i flere
forskjellige former, inkludert, for eksempel, tabletter, kapsler, flytende løsninger som
skal svelges, intravenøse løsninger, intramuskulære injeksjoner, intradermal
20 injeksjoner, stikkpiller, plaster, inhalasjonsstoffer og neseppray. Tilsvarende, slike
blandinger kan gjøres tilgjengelig i utførelser for øyeblikkelig frigjøring, utvidede
frigjøring eller langsiktige injeksjon formularer (slik som 28 dagers depot blandinger)
I tillegg kan metodene i henhold til oppfinnelsen inkludere en gang- , to ganger eller
tre ganger daglig administrasjoner.

25

[00027] En effektiv mengde med 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-
piperidinyl]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre kan administreres til et subjekt (typisk
et menneske men og dyr, slik som gårdsdyr, kjæledyr og dyr brukt i konkurranser kan
behandles) gjennom et stort antall ruter. En effektiv mengde er en mengde som
30 forhindrer eller forsinker utbruddet av tegn og symptomer forbundet med tilstanden
som behandles eller som eliminerer eller lindrer, minsker alvorlighetsgraden eller
reduserer tegn og symptom frekvensen av den 5HT_{2A} reseptor-mediert tilstanden.

[00028] En effektiv mengde vil kvantitativt variere avhengig av for eksempel pasienten, tilstandens alvorlighetsgrad eller symptomene som behandles, og behandlingsrutinen. En slik dose kan bestemmes av rutinemessige undersøkelser. Generelt sett, for systemisk administrasjon, slik som oral administrasjon, en effektiv dose er forventet å være innenfor rekkevidden 1 til rundt 500 mg/daglig, e.g., 5-100 mg/daglig, eller rundt 0.01 til rundt 10 mg/kg/daglig, slik som 0.5-1.5 mg/kg/daglig.

[00029] Det vil være forstått at doseringsprotokollen, inkludert mengden av 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre som faktisk administreres vil bestemmes av en lege etter vurdering av de relevante omstendighetene.

[00030] Disse inkluderer, for eksempel, tilstanden som skal behandles, den valgte administrasjons ruten, alder, vekt og den individuelle pasientens respons, og symptomenes alvorlighetsgrad hos den individuelle pasienten. Pasienter bør selvsagt overvåkes for mulige negative bivirkninger. For terapeutisk eller lindrende bruk, 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,- benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre vil normalt administreres som en farmasøytisk blanding bestående 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre som den (eller en) essensiell aktiv ingrediens i forbindelse med en solid eller flytende farmasøytisk akseptabel bærer og, eventuelt, med farmasøytiske akseptable hjelpestoffer og andre stoffer som omfattet av standard og konvensjonelle teknikker.

[00031] Farmasøytiske blandinger nyttige i praktisingen av den foreliggende oppfinnelsen inkluderer doseringsformer for oral, parenteral (inkludert subkutan, intramuskulær, intradermal og intravenøs), transdermal, bronkial eller nasal administrering. Derfor, hvis en solid bærer brukes, kan preparatet tableteres, plasseres i en hard gelatin kapsel i pulver eller pellets form, eller i form av en sugetablett eller pastill. Den solide bæreren kan inneholde konvensjonelle hjelpestoffer slik som bindemidler, fyllstoff, tabletter smøremidler, desintegrator, fuktemidler og lignende. Tabletten kan, ved behov, bli dekket av et belegg gjennom konvensjonelle teknikker. Hvis en flytende bærere er valgt, kan preparatet være i form av en sirup, emulsjon, myk gelatinkapsel, steril enhet for injisering, en vandig eller ikke-vandig flytende suspensjon, eller kan være et tørt produkt for rekonstituering

med vann eller annen egnet bærer før bruk. Flytende preparater kan inneholde konvensjonelle hjelpestoffer slik som suspenderingsmidler, emulgeringsmidler, fuktemidler, ikke-vandige bærere (inkludert spiselige oljer), konserveringsmidler samt smaks-og / eller fargetilsetninger. For parenteral administrering, vil en bærer normalt omfatte sterilt vann, i det minste for en stor del, selv om saltløsninger, glukoseløsninger og lignende kan bli benyttet. Injeksjons løsninger kan og brukes, hvori konvensjonell agent kan brukes. Konvensjonelle konserverings agenter, buffer agenter og lignende kan og bli lagt til den parenterale doserings formen. De farmasøytiske blandinger kan forberedes gjennom konvensjonelle teknikker passende til det ønskede preparatet som inneholder passende mengder med iloperidone eller en aktiv metabolite derav. Se, for eksempel, REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, Mack Publishing Company, Easton, Pa., 17th utgivelse, 1985.

[00032] I tilberedelsen av de farmasøytiske sammensetningene som brukes i denne oppfinnelsen, den/de aktive ingrediensene vil vanligvis bli blandet med en bærer, eller fortynnet av en bærer, eller innkapslet inni en bærer, som kan være i form av en kapsel, en pose, papir eller lignende. Når bæreren fungerer som en fortynner, så kan den være solid, semi-solid eller et flytende materiell som fungerer som en bærer, et hjelpestoff eller medium for den aktive ingrediensen. Derfor kan blandingen være i form av tabletter, piller, pulver, pakker, pulverkapsler, eliksirer, suspensjoner, emulsjoner, oppløsninger, siruper, aerosoler (som et fast medium eller i et flytende medium), salver som inneholder for eksempel opp til 10 vekt% av den aktive forbindelsen, myke og harde gelatinkapsler, suppositorier, sterile injeksjonsbare oppløsninger, samt sterilt pakkepulvere.

[00033] Noen eksempler av passende hjelpestoffer og fortynnere inkluderer lactose, dextrose, sucrose, sorbitol, mannitol, starches, gum acacia, calcium phosphate, alginates, tragacanth, gelatin, calcium silicate, microcrystalline cellulose, polyvinylpyrrolidone, cellulose, vann, sirup, methyl cellulose, methyl- and propylhydroxybenzoates, talk, magnesium stearate, og mineral olje. Formuleringene kan i tillegg inkludere smøremidler, fuktemidler, emulgeringsmidler og suspenderingsmidler, preserveringsmidler, søtningsmidler og / eller smaksgivende midler. Sammensetningene i oppfinnelsen kan formuleres for å gi en rask, vedvarende

eller forsinket frigjøring av den aktive ingrediensen etter administrasjonen til pasienten.

[00034] Administrasjon av 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-

5 piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre eller en farmasøytisk akseptabel salt derav, i henhold til hvilket som helst av de overnevnte utførelser for behandling av BPH eller andre tilstander, kan gjennomføres gjennom bruken av en kontrollerte frigjørende farmasøytisk doserings form slik som forsinket vedvarende eller pulsatile frigjøring. Ved ”kontrollert frigjøring” menes at absorpsjonen av den aktive
10 farmasøytiske ingrediensen (API) er forsinket, vedvarende eller forsinket og vedvarende relativt til en øyeblikkelig frigjøring slik som i en oral administreringsform ved svelging. En slik doseringsform er beskrevet for eksempel i U.S. Patent Nr. 4,772,475.

15 **[00035]** For eksempel, en kontrollert frigjørings formulering av denne oppfinnelsen inkluderer en hvori: 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxybenzoic syre eller en farmasøytisk akseptabel salt derav, oppløses ved en rate på mellom 3% og rundt 15% per time, mer foretrukket mellom 4% og rundt 13% per time, og den mest foretrukket mellom 5% og rundt 7% per time i en standard
20 oppløsning (slik som en vannløselig løsning ved (1) pH 4.5, (2) pH 6.8 eller (3) 0.1N HCl, at 37 C), og dermed gir en langsom, hovedsakelig konstant dosering av 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic acid eller en farmasøytisk akseptabel salt derav over en periode på mellom 16 og rundt 24 timer. I en annen utførelse 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-
25 piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syren eller en farmasøytisk akseptabel salt derav er frigitt i en puls profil, slik som satt til å frigi rundt 25% av medikamentet kort tid etter administrasjon og rundt 25% av medikamentet ved mer eller midnre 2 timer, 4 timer og 6 timer etter administrering, eller til å frigi rundt 50% av medikamentet kort tid etter administrering og rundt 25% av medikamentet mer eller mindre 2 timer
30 og 4 timer etter administrering eller for å frigi rundt 50% av medikamentet kort etter administrering og rundt 25% av medikamentet ved mer eller mindre 4 timer og 6 timer etter administrering.

[00036] Det kan brukes forskjellige metoder og teknologier for kontrollert frigiving av doseringen ved oral administrering. For eksempel, Lalla og Bhat beskriver en metode hvor de har et belegg med DCP granuler med en vasodilator isosorbide dinitrate for å forsinke frigjøringen. En slik metode for å forberede en farmasøytisk blanding av denne oppfinnelsen i en kontrollert frigjørings form innebærer å først sprøyte DCP granulene med en sukker sirup og sortere de belagte granulene for å velge de som har en diameter på mellom rundt 500 og rundt 600 μm . Videre, et belegg med 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre eller en farmasøytisk akseptabel salt eller ester derav ("aktive farmasøytiske ingrediens" eller "API") er sprøytet på overflaten av granulene og granulene får tørke. Et lag med et syrlig bufrings middel kan agent bli anvendt under og/eller over medikament laget for å opprettholde et syrlig micromiljø innen pellet matriksen. Tilslutt et polymer belegg påføres til de tørkede API-belagte granulene. Alternativt, de tørkede granulene kan bli presset sammen til å bli en tablett. Se, J.K. Lalla & Shruti U. Bhat, Controlled-Release Isosorbide Dinitrate Pellets. Part I: Design and Evaluation of Controlled-Release Capsule Dosage Form, J. Pharm. Sci., 82(12):1288-1291 (1993); J.K. Lalla & Shruti U. Bhat, Controlled-Release Isosorbide Dinitrate Pellets. Part II: In Vivo Studies, J. Pharm. Sci., 82(12):1292-1295 (1993).

[00037] US Patent Nr. 5,968,554 til Beiman, med fl. viser en flerlags kontrollert frigjørings dosering som er i stand til å levere et legemiddel til både magen og til tolvfingertarmen. Tilsvarende US Patent Nr. 6,312,728, og til Beiman, med fl. viser en flerlags kontrollert dosering som er i stand til å levere et legemiddel til både tolvfingertarmen og tykktarmen eller kolon, eller til magen, tolvfingertarmen og tykktarmen eller kolon.

[00038] Et antall relaterte kontroll-frigjorte doseringer og metoder har blitt beskrevet av Percel med fl. For eksempel US Patent Nr.6,627,223 beskriver en farmasøytisk dosering som består av en tidsbestemt, vedvarende frigjøring (TSR) perler som har minst to belagte membran barrierer, hvor sammensetninger og tykkelsen av barrierene avgjør ventetiden og varigheten av medikamentets frigjøring. I en utførelse, en første membran barriere er en enteric polymer og en andre membran er en blanding av en vann-uløselig og en enteric polymer. En slik konfigurasjon tillater en eller flere puls av en terapeutisk agent i plasma konsentrert-tidsinnstilt profil.

[00039] US Patent Nr. 6,500,454, og til Percel med fl., beskriver en doserings enhet for å gi en circadian-lik frigjøring av propranolol for å etterligne det tidsavhengige fysiske behovet for medikamentet. US Patent Nr. 6,663,888, og gitt til Percel med fl.,
5 beskriver en lignende dosering for den circadian-lignende frigjøring av en histamin H2 antagonist.

[00040] Andre kontrollert-frigjørings metoder kjent i fagkretsene er innen rammen for den nåværende oppfinnelsen, inkludert, for eksempel, konvensjonelle pan belegg, perforert pan belegg, fluidisert bed belegg, topp-spray belegg, bunn-spray belegg, og tangential-spray belegg. Se for eksempel., Atul M. Mehta & David M. Jones, Coated Pellets Under the Microscope, Pharm. Tech., June 1985.

[00041] Ulike hjelpestoffer kan inkorporeres i den kontrollert-frigjørings doserings formen av oppfinnelsen. Slike hjelpestoffer inkluderer, for eksempel, Eudragit® polymers (Rohm & Haas), ethylcellulose, Ethocel® polymers (Dow Chemical Company), triethyl citrate, hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), polyvinylpyrrolidone (PVP), sukker og syrebaserte bufringsmidler. Generelt vil slike hjelpestoffer utgjøre hoveddelen av en kontrollert frigjørings dosering.

[00042] I en alternativ illustrativ utførelse, en kontrollert frigjørings doserings from av oppfinnelsen er designet for å gi en intermittent eller en puls frigjøring av medikamentet. I en slik utførelse, doseringsformen kan frigjøre 2, 3, 4, 5, eller til og med 6 delmengder over en periode på flere timer, slik som 2 - 24 timer, 8 - 24 timer eller 16 - 24 timer. En illustrativ pulsatile leveringsdosering av oppfinnelsen frigjør medikamentet i 3 deler, hver i sitt separate "rom", en som frigjør medikamentet primært i tolvfingertarmen, en annen som frigjør medikamentet primært i jejunum, og en tredje som frigjør medikamentet primært i ileum. Mengden medikamenter som frigjøres i hver del kan være en likeverdig del av totalsummen eller summene kan være forskjellige. I pulsatile frigjørings utførelser av denne oppfinnelsen, valget av bufferingsmiddel og counterion kan være forskjellig kan variere for de forskjellige hjelpestoffene, avhengig av, for eksempel, hvor i GI kanalen et bestemt hjelpemiddel er forventet å frigjøres.

[00043] Flere formuleringer og administrerings metoder for iloperidone har vært beskrevet. For eksempel PCT Søknad Publikasjon Nr. WO2004/006886A2 beskriver en injeksjonsbar depot formulering bestående av iloperidone krystaller; mikro innkapslet depot formulering av iloperidone og en polyglycolide polylactide glukose stjerne polymer som beskrevet i U.S. Patent Applikasjon Publikasjon nr. 20030091645; og metodene for administreringen av iloperidone rettet mot, blant annet, å eliminere eller minimere forlengelse av en korrigert elektrokardio QT (QTc) intervall forbundet med økte konsentrasjoner av iloperidone eller iloperidone derivater er beskrevet i U.S.: ' U.S. 8,586,610.

[00044] I en annen illustrativ utførelse, oppfinnelsen består av et sett som videre består av en eller flere farmasøytiske doserings enheter med 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre og, eventuelt, en eller flere farmasøytiske doserings enheter av en antitrombin agent. I en annen utførelse, oppfinnelsen omfatter administreringen av 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre doserings enheter og antithrombic agent doserings enheter ved forskjellige tidsperioder, på en slik måte at en effektiv mengde av hver er opprettholdt i en pasient blodstrøm i passende mengder til passende timer.

[00045] I en relatert utførelse, et sett bestående av en farmasøytisk doserings enhet av en agent alene og andre farmasøytiske doserings enheter bestående av begge agenter. Et slikt sett vil legge til rette for administreringen av 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre ved forskjellige tidsintervaller enn antithrombic agent(er).

[00046] Når den brukes i slike kombinasjoner, er dosering av hver agent forventet å være ca den samme som, eller mindre enn, en effektiv mengde av en av dem alene. For eksempel, hver farmasøytisk aktive ingrediens kan administreres i doser som er rundt 20% til rundt 80% av dosen som hver ingrediens ville blitt administrert alene.

[00047] To (eller flere) agent kan administreres mer eller mindre samtidig, dvs samtidig behandling (eksempelvis mellom 0 til rundt 5 minutter av hverandre, fortrinnsvis med et minutt mellomrom eller mindre), eller de kan administreres ved

forskjellige tider. For eksempel, blandingene kan blandes i en doseringsform hvor hver dose inneholder begge aktive ingrediensene. Uttrykket ”enhetlig doseringsform” referer til fysiske adskilte enheter passende som enhetlige doseringer for menneskelig bruk og for bruk til dyr, hvor hver enhet inneholder en forutbestemt mengde av det aktive materialet kalkulert for å produsere den ønskede lindrende eller terapeutiske effekten i løpet av behandlingsperioden, sammen med den nødvendige farmasøytiske bæreren.

[00048] Enhets doseringsformer av oppfinnelsen, enten de består av 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre som den eneste aktive farmasøytiske ingrediensen eller i kombinasjon med andre agent, kan og være formulert i en kontrollert frigjørings form, slik som forsinket, vedvarende eller puls frigjøring. Med en slik form, i tilfeller av kombinasjoner, 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre kan frigjøres ved den samme eller forskjellige satser og tider som en annen agent eller agenter.

[00049] I andre utførelser, består oppfinnelsen av en medisineret enhet, slik en implanterbar medisinske enhet, inneholdende 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre eller en farmasøytisk akseptabel salt derav. Slike medisinerende enheter kan være enhver medisinsk enhet som er plassert i et subjekt gjennom implantasjon eller innsetning. Enheten kan være inni subjekt i en lengre periode, avhengig av forhold slik som den enhetens bruksområder og tilstanden som blir behandlet. I spesifikke illustrative utførelser, er enheten et kateter, stent, guidewire, sensor, ventrikel assistanse enhet, pode, ventil slik som en aortaklaff, pacemaker, kunstige ledd, eller et infusjonssystem / pumpe. Slik enheter med en API som frigjøres fra enheten er vanligvis referert til som medikamentavgivende enheter. Forskjellige metoder er tilgjengelig for fabrikkeringen av en medikamentavgivende enhet, inkludert å legge et belegg av API på overflaten av en slik enhet, utforming av API i en polymer matriks og holde matriksen i en beholder i enheten, impregnering av en porøst medisinsk anordning med en formell som omfattende en API, med mer.

[00050] I en særlig illustrativ utførelse, vil oppfinnelsen omfatte en medikamentavgivende stent som er belagt på den innvendige eller utvendige

overflaten, eller begge deler, med en polymermatriks som består av 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre eller en farmasøytisk akseptabel salt derav. En slik enhet er nyttig for å åpne "tilstoppede" blodårer og forhindrer eller forsinker eller reduserer risikoen for restenose. I et relatert aspekt vil denne oppfinnelsen innbefatte en metode for å fremme, markedsføre og salg av en farmasøytisk blanding som består av 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre eller en farmasøytisk akseptabel salt derav som inneholder spredning av informasjon til prospektive pasienter, legemiddel ledere, eller legere eller andre forskrivere om denne sammensetningen, en slik informasjon vil inkludere 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre eller en farmasøytisk akseptabel salt derav som har en reseptor antagonist profil som beskrevet ovenfor, og spesifikt, en potent antagonist av 5HT_{2A} reseptor. I et relatert aspekt, oppfinnelsen består av et system for å spre slik informasjon, et system som består, for eksempel, av en data oppbevarings medium hvori slik informasjon er lagret, en måte for å hente inn slik informasjon fra data lagrings medium, slik som en datamaskin, og som en måte å spre den innhetede informasjonen til relevante personer, slik som ved å sende informasjon elektronisk eller skrive ut og fysisk distribuere kopier av utskriften.

[00051] Den foregående beskrivelsen av de forskjellige aspektene av oppfinnelsen har blitt presenter med det formål å illustrere og beskrive. Det er ikke ment å være uttømmende eller til å begrense oppfinnelsen til den presise formen opplyst om, og selvsagt, mange modifikasjoner og variasjoner er mulig. Slike modifikasjoner og variasjoner kan være tydelig for en person med kompetanse i fagfeltet som er ment å være inkludert innenfor omfanget av oppfinnelsen som definert ved de vedlagte patentpåstandene.

Patentkrav

1. 4-[3-[4-(6-Fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre eller en farmasøytisk akseptabel salt derav for bruk i en antagoniserende 5-HT_{2A} reseptor i et dyr som lider av en tilstand som er mediert av en 5-HT_{2A} reseptor,
5
hvor tilstanden er valgt fra en gruppe bestående av: blodplateaggregasjon, koronar arteriesykdom, myokardisk infarkt, transiente iskemiske anfall, stabil angina, ustabil angina, en sekundær iskemisk anfall, atrieflimmer, trombose, restenose, astma, og en patologi forbundet med diabetes, og hvor forbindelsen er en kontrollert farmasøytisk dosering med en kontrollert frigjøring.
10
2. Blandingen i påstand 1 for bruk i henhold til påstand 1, hvor 5-HT_{2A} reseptor ikke er lokalisert i hjernen.
- 15 3. Blandingen i påstand 1 for bruk i henhold til påstand 1, hvor den sekundære iskemiske hendelsen inkluderer minst en av de følgende: reversible iskemisk neurologisk mangel og intermittent claudication.
4. Blandingen i påstand 1 for bruk i henhold til krav 1, hvor tromboses inkluderer blodpropp formasjon assosiert med minst en av de følgende: angioplastikk, hjertekirurgi, og atrieflimmer.
20
5. Blandingen i påstand 1 for bruk i henhold til påstand 1, hvor restenosis er et resultat av behandling med en medisineret enhet.
25
6. Blandingen i påstand 5 for bruk i henhold til påstand 1, hvor den medisinerete enheten inkluderer en medisineret stent.
7. Blandingen i påstand 1 for bruk i henhold til påstand 1, hvor patologien assosiert med diabetes inkluderer minste en av de følgende: diabetisk nefropati og diabetisk retinopati.
30

8. Blandingen i påstand 1 for bruk i henhold til påstand 1, videre består av:
administrering til dyret minst et antitrombotisk middel.
- 5 9. Sammensetningen i påstand 8 for bruk i henhold til påstand 1, hvori den
antithrombotic agenten er valgt fra en gruppe bestående av: clopidogrel bisulfate,
streptokinase, alteplase, aprotinin, aspirin, og warfarin.
- 10 10. Sammensetningen i påstand 1 for bruk i henhold til påstand 1, hvori 4-[3-[4-(6-fluoro-
1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre eller en
10 farmasøytisk akseptabel salt derav administrert til dyret er mellom 1 mg/daglig og
rudnt 500 mg/daglig.
- 15 11. Sammensetningen i påstand 1 for bruk i henhold til påstand 1, hvori mengden av 4-[3-
[4-(6-fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre
15 eller en farmasøytisk akseptabel salt derav administreres til dyret mellom rundt 0.01
mg/kg/daglig og rundt 10 mg/kg/daglig.
- 20 12. 4-[3-[4-(6-Fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic
syre eller farmasøytisk akseptabel salt derav, i en kontrollert frigjørings farmasøytisk
20 doserings form, for bruk i et dyr med en tilstand assosiert med trombocyttaggregasjon.
- 25 13. Blandingen i påstand 12 for bruk i henhold til påstand 12, hvori 4-[3-[4-(6-fluoro-
1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic syren eller en
farmasøytisk akseptabel salt derav fungerer som en antagonist av en 5-HT_{2A} reseptor.
25
- 30 14. 4-[3-[4-(6-Fluoro-1,2,-benzisoxazol-3-yl)-1-piperidiny]propoxy]-3-methoxy-benzoic
syre eller en farmasøytisk akseptabel salt derav i en kontrollert frigjørings
farmasøytisk doseringsform for bruk i behandling av et dyr med en tilbakevendende
iskemisk hendelse.
30
15. Sammensetningen i påstand 14 for bruk i henhold til påstand 14, hvori den
tilbakevendende iskemiske hendelse er valgt fra en gruppe som bestående av:
hjerteinfarkt og trombotisk hjerneslag.

16. Sammensetningen av påstand 14 for bruk i henhold til påstand 14, hvori 4-[3-[4-(6-fluoro-1,2,-benzoxazol-3-yl)-1-piperidinyl]propoxy]-3-methoxy-benzoic syre eller en farmasøytisk akseptabel salt derav som fungere som en antagonist av en 5-HT_{2A} reseptor.