



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2317852 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A01N 43/62 (2006.01)
A61K 31/55 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2015.05.18
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.12.24
(86)	Europeisk søknadsnr	09798745.7
(86)	Europeisk innleveringsdag	2009.07.16
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.05.11
(30)	Prioritet	2008.07.16, US, 81052
(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 MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA RS
(73)	Innehaver	Richter Gedeon Nyrt., Gyömrői út 19-21., 1103 Budapest, HU-Ungarn
(72)	Oppfinner	SARKAR, Ranajoy, 900 Davidson Raod, PiscatawayNJ 08854, US-USA DEDHIYA, Mahendra, G., 1 Lea Court, PomonaNY 10970, US-USA CHHETTRY, Anil, 11 Hickory Hill Drive, HolttsvilleNY 11742, US-USA
(74)	Fullmektig	Zacco Norway AS, Postboks 2003 Vika, 0125 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	FARMASØYTISKE FORMULERINGER INNEHOLDENDE DOPAMINRESEPTORLIGANDER
(56)	Anførte publikasjoner	EP-A1- 2 251 011 US-A1- 2006 229 297 US-A1- 2007 099 931 US-A1- 2007 244 093

FARMASØYTISKE FORMULERINGER INNEHOLDENDE DOPAMINRESEPTORLIGANDER

OPPFINNELSENS OMRÅDE

5

Den foreliggende oppfinnelsen vedrører stabile og biotilgjengelige formuleringer med umiddelbar frisetting omfattende dopaminreseptorligander. Fremgangsmåter for å behandle ulike lidelser ved å administrere formuleringene er også beskrevet.

10

OPPFINNELSENS BAKGRUNN

15

Faste orale legemiddelsammensetninger eller preparater har ulike frisettingsprofiler, slik som en profil med umiddelbar frisetting som referert til i FDA-retningslinjene ("Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms", utgitt 8/1997, paragraf IV-A) eller en profil med forlenget frisetting som referert til i FDA-retningslinjene ("Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations", Food and Drug Administration, CDER, september 1997, side 17). I retningslinjene for oppløsningstesting for profiler med umiddelbar frisetting kvalifiserer materialer som oppløses med minst 80 % de første 30 til 60 minuttene i oppløsning, som profiler med umiddelbar frisetting. Derfor tillater faste doseringsformer med umiddelbar frisetting frisetting av de fleste eller alle de aktive ingrediensene over et kort tidsrom, slik som 60 minutter eller mindre, og gjør rask absorpsjon av legemiddelet mulig.

25

Ytterligere fordeler med formuleringer med umiddelbar frisetting inkluderer økt fleksibilitet i legemiddeladministreringen ved å tillate at mållegemiddelet administreres enten som flere multipler av formuleringer med lavere styrke eller som én formulering med høyere styrke.

30

Retningslinjer fra det amerikanske legemiddelverket (Food and Drug Administration) (se f.eks. ICH Guideline Q3B, revidert utgave 2, juli 2006) tilveiebringer grenser for mengden nedbrytingsprodukt(er) som kan være til stede i farmasøytiske formuleringer.

Maksimal daglig dose	Terskel for nedbrytingsprodukter
< 10 mg	1,0 % eller 50 µg TDI, det som er lavest
10 mg - 100 mg	0,5 % eller 200 µg TDI, det som er lavest
> 100 mg - 2 g	0,2 % eller 3 mg TDI, det som er lavest
TDI: Totalt daglig inntak	

5 Dersom mengden av nedbrytingsprodukter overskrider ovennevnte terskler, kan ytterligere studier av sikkerhet og toksisitet kreves i samsvar med retningslinjene. For å unngå behovet for ytterligere testing er det derfor viktig å utvikle doseringsformer som er stabile over lengre tidsrom, og som inneholder mengder av nedbrytingsprodukt(er) innenfor FDA-retningslinjene.

10 Det er behov for stabile doseringsformer inneholdende disse forbindelsene som er i samsvar med FDA's retningslinjer for nedbrytingsprodukter. Søkerne har nå utviklet stabile og biotilgjengelige formuleringer med umiddelbar frisetting som inneholder (tio)-karbamoyl-sykloheksanderivater. Disse formuleringene er beskrevet heri.

15 KORT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

I én utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelsen cariprazin (trans-1{4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea) og farmasøytisk akseptable salter derav, f.eks. cariprazin-hydroklorid som kan være formulert til faste orale doseringsformer med umiddelbar frisetting, i hvilke doseringsformene har fordelaktige stabilitetsprofiler, og hvori doseringsformene foretrukket frisetter legemiddelet raskt og er biotilgjengelige.

25 I en annen utførelsesform er stabile og biotilgjengelige faste orale formuleringer omfattende cariprazin eller farmasøytisk akseptable salter derav beskrevet, i hvilke mengden av hydrolysenedbrytingsprodukt er mindre enn ca. 1 % vekt/vekt.

30 I enda en annen utførelsesform er stabile og biotilgjengelige faste orale formuleringer omfattende cariprazin-hydroklorid beskrevet, i hvilke mengden av hydrolysenedbrytingsprodukt er mindre enn ca. 1 % vekt/vekt.

I ytterligere utførelsesformer er faste orale formuleringer inneholdende fra ca. 0,05 mg til ca. 15 mg cariprazin eller farmasøytisk akseptable salter derav beskrevet, hvori en enkeltdoseadministrering av formuleringen tilveiebringer en

5 *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 26,3 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer en ca. 10 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.

I enda en annen utførelsesform er en fast oral farmasøytisk formulering beskrevet omfattende:

10

(a) mellom ca. 0,5 % og ca. 15 % trans-1{4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea hydroklorid,

(b) mellom ca. 0,1 % og ca. 20 % natriumkarbonat,

(c) mellom 0 % og ca. 10 % talkum

15 (d) mellom 0 % og ca. 5 % kolloidal silisiumdioksid,

(e) mellom 0 % og ca. 15 % of natriumstivelsesglykolat,

(f) mellom ca. 5 % og ca. 95 % mikrokrySTALLINSK cellulose, og

(g) mellom ca. 0,1 % og ca. 3 % magnesiumstearat.

20 I ytterligere utførelsesformer er faste orale formuleringer omfattende cariprazin-hydroklorid beskrevet, i hvilke formuleringen frisetter den aktive ingrediensen med en rate på mer enn ca. 80 % innen ca. de første 60 minuttene etter administrering av formuleringen til en pasient med behov for denne.

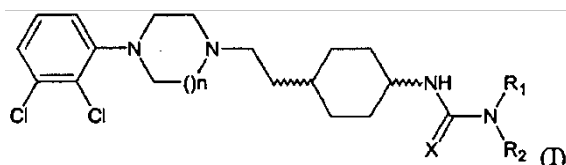
25 I enda andre utførelsesformer er fremgangsmåter for å behandle tilstander som krever modulering av en dopaminreseptor omfattende administrering til en pasient med behov for denne av en effektiv mengde av en fast oral formulering omfattende cariprazin eller farmasøytisk akseptable salter derav beskrevet, i hvilke mengden av hydrolysenedbrytingsprodukt er mindre enn ca.

30 1 % vekt/vekt.

DETALJERT BESKRIVELSE AV OPPFINNELSEN

Én utførelsesform av den foreliggende oppfinnelsen omfatter trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea, eller et

farmasøytisk akseptabelt salt derav, og bufringsmiddel eller en eksipient valgt fra pregelatinisert stivelse og vannfritt kalsiumhydrogenfosfat, hvori den faste orale formuleringen omfatter mindre enn ca. 1 % vekt/vekt trans-4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl-amin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav. U.S. patentpublikasjon nr. 2006/0229297 beskriver (tio)-karbamoyl-sykloheksanderivater som dopamin D₃/D₂-reseptorantagonister. Beskrevet er forbindelser representert ved strukturell formel (I):



hvor

R₁ og R₂ hver uavhengig er hydrogen, alkyl, alkenyl, aryl, sykloalkyl eller aroyl, eller R₁ og R₂ danner en heterosyklisk ring med det tilgrensende nitrogenatomet; X er O eller S; n er 1 eller 2;

og/eller geometriske isomerer og/eller stereoisomerer og/eller diastereomerer og/eller salter og/eller hydrater og/eller solvater derav.

Forbindelser med formel (I) er oralt aktive og svært potente dopamin D₃/D₂-reseptorantagonister, som bindes med signifikant høyere styrke til D₃- enn D₂-reseptorer.

Forbindelsene med formel (I) er funnet å være hydrolytisk ustabile. For eksempel gjennomgår trans-1{4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea hydroklorid (cariprazin-hydroklorid) hydrolytisk spalting av amidbindingen for å danne trans-4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl-amin dihydroklorid (De-BOC). Søkerne har funnet at forbindelser med formel (I) gjennomgår hydrolytisk nedbryting når de er formulert med eksipienter som vanligvis brukes (f.eks. mikrokrySTALLinsk cellulose inneholdende 5 % vann). Dannelsen av et nedbrytingsprodukt, slik som De-BOC, i en farmasøytisk formulering er skadelig for aktiviteten. Dessuten, dersom mengden nedbrytingsprodukt overskrider FDA-retningslinjene, må ytterligere sikkerhets- og toksisitetstesting foretas. Det er følgelig viktig at stabile og biotilgjengelige formuleringer inneholdende for eksempel cariprazin og

dets salter utvikles, i hvilke mengden nedbrytingsprodukt som er til stede faller innenfor aksepterte FDA-retningslinjer.

Fremstillingen av stabile og biotilgjengelige doseringsformer inneholdende forbindelser med formel (I) er imidlertid ikke ukomplisert. For eksempel tilveiebringer ikke bruken av mikrokrySTALLinsk cellulose med lav fuktighetsgrad (f.eks. Avicel PH 112), fuktighetsabsorberende/-adsorberende midler (f.eks. magnesiumoksid) eller chelatdannere (f.eks. etylendiamintetraediksyre "EDTA") formuleringer med forbedret stabilitet mot dannelse av hydrolytiske nedbrytingsprodukter. In EP 2 251 011 A1, publisert 17. november 2011, beskrives et fast preparat for oral administrering, som omfatter cariprazin-hydroklorid, i hvilket laktose brukes som hovedeksipient, og som muliggjør stabil lagring av cariprazin-hydroklorid inneholdt deri uten behov for å tilsette syklodekstrin.

Søkerne har på overraskende vis funnet at stabile og biotilgjengelige faste orale doseringsformer med umiddelbar frisetting omfattende en forbindelse med formel (I) eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav (f.eks. cariprazin-hydroklorid et bufringsmiddel eller en eksipient valgt fra pregelatinisert stivelse og vannfritt kalsiumhydrogenfosfat, og hvori formuleringen omfatter mindre enn ca. 1 % vekt/vekt $\text{trans-4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl-amin}$, eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, kan fremstilles. Formuleringene utviser forbedret stabilitet med hensyn til dannelse av nedbrytingsprodukter, er svært biotilgjengelige og frisetter den aktive ingrediensen i magemiljøet, f.eks. med pH 1-4.

I ett aspekt kan stabile formuleringer ifølge den foreliggende oppfinnelsen fremstilles ved å kontrollere formuleringens fast-tilstands mikromiljø-pH. I én utførelsesform vedrører slik den foreliggende oppfinnelsen farmasøytiske formuleringer i faste orale doseringsformer omfattende cariprazin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, og en forbindelse som modulerer pH-miljøet til den faste formuleringen (f.eks. et alkalisk eller surt bufringsmiddel). Egnede bufringsmidler inkluderer for eksempel organiske forbindelser (f.eks. trietylamin, arginin, dietanolamin og meglumin), karbonater (f.eks. natriumkarbonat, litiumkarbonat, kaliumkarbonat, magnesiumkarbonat) og bikarbonater (f.eks. natriumbikarbonat, litiumbikarbonat, kaliumbikarbonat, magnesiumbikarbonat). Et eksempel på formulering omfatter cariprazin, eller et farmasøytisk akseptabelt

salt derav (f.eks. cariprazin-hydroklorid), og natriumkarbonat. I visse utførelsesformer er mengden av bufringsmiddelet (f.eks. natriumkarbonat) mellom ca. 0,1 % og ca. 50 % vekt/vekt, for eksempel mellom ca. 1 % og ca. 15 % vekt/vekt. Egnede forhold mellom cariprazin

5 eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og bufringsmiddelet er f.eks. fra ca. 1,2 til ca. 12,8. I visse utførelsesformer er formuleringens mikromiljø-pH mer enn ca. 6, for eksempel mer enn ca. 8, mer enn ca. 9, mer enn ca. 10.

10 Uten å ønske å være bundet til teori, tror søkerne at å heve formuleringens fasttilstands mikromiljø-pH forbedrer den aktive ingrediensens stabilitet mot nedbryting ved å redusere ionisering av det svakt basiske legemiddelet og derved hindre hydrolyse.

15 I et annet aspekt kan stabile formuleringer fremstilles ved å formulere cariprazin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav med en eksipient som har lav vannaktivitet, valgt fra pregelatinisert stivelse og vannfritt kalsiumhydrogenfosfat (dvs. en eksipient som har en lav mengde fritt vann som kan frisettes for å bevirke hydrolytisk nedbryting av den aktive ingrediensen). Søkerne fant på overraskende vis at den totale mengden vann som er til stede i

20 en eksipient, ikke er en kontrollerende faktor når det gjelder hydrolytisk nedbryting. Det er snarere mengden vann til stede i en eksipient som er tilgjengelig for å frisettes, som er den kontrollerende faktoren i reduksjon av hydrolytisk nedbryting. For eksempel viser cariprazin-hydrokloridformuleringer inneholdende Avicel PH 102 (en mikrokrySTALLinsk cellulose inneholdende ca. 5 %

25 vann) i fravær av bufringsmiddel (f.eks. natriumkarbonat) vesentlig dannelsen av De-Boc etter lagring i 1 måned ved 40 °C og 75 % relativ fuktighet (RH, eng.: Relative Humidity). I motsetning viser cariprazin-hydrokloridformuleringer inneholdende pregelatinisert stivelse eller vannfritt kalsiumhydrogenfosfat ikke-detekterbare eller lave nivåer av De-Boc etter lagring i 6 måneder under

30 lignende lagringsforhold.

I en annen utførelsesform vedrører slik den foreliggende oppfinnelsen farmasøytiske formuleringer i faste orale doseringsformer omfattende cariprazin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav pregelatinisert stivelse (f.eks. Starch

35 1500).

I utførelsesformene av den foreliggende oppfinnelsen omfatter formuleringene trans-1{4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, i hvilken mengden De-BOC som er til stede, er mindre enn ca. 1 % vekt/vekt, slik som mindre enn ca. 0,5 % vekt/vekt. I samsvar med FDA-retningslinjene er for eksempel mengden De-Boc som er til stede, mindre enn 1 % vekt/vekt (for doseringsformer inneholdende opp til ca. 5 mg aktiv ingrediens), mindre enn ca. 0,5 % vekt/vekt (for doseringsformer inneholdende fra ca. 5,1 mg til ca. 10 mg aktiv ingrediens), mindre enn ca. 0,5 % vekt/vekt (for doseringsformer inneholdende fra ca. 10,1 mg til ca. 40 mg aktiv ingrediens).

Cariprazin-hydroklorid-formuleringer som referanse og ifølge oppfinnelsen er angitt i tabell 1 og 2.

Tabell 1: Referanseformuleringer inneholdende laktosemonohydrat

Ingrediens	Funksjon	Område (% vekt/vekt)	Foretrukket område (% vekt/vekt)	1. eksempel på mengde (% vekt/vekt)	2. eksempel på mengde (% vekt/vekt)
Laktosemono-hydrat	Fyllstoff	5-95	75-95	89,0	85,9
cariprazin-hydroklorid	Aktiv	0,5-15	0,8-4	0,8	3,9
Talkum USP	Glidemiddel	0-10	0-5	2,5	1,0
Kolloidalt silisium-dioksid	Glidemiddel	0-5	0-2	1,0	2,5
Natrium-stivelse-glykolat	Oppløsnings-fremmende middel	0-15	2-8	4,0	4,0
Hydroksy-propyl-cellulose	Bindemiddel	0-15	2-8	2,0	2,0
Magnesium-stearat	Smøre-middel	0,1-3,0	0,25-2,0	0,7	0,7
Totalt (kjernetabletter)		100,0	100,0	100,0	100,0

Ingrediens	Funksjon	Område (% vekt/ vekt)	Foretrukket område (% vekt/vekt)	1. eksempel på mengde (% vekt/vekt)	2. eksempel på mengde (% vekt/vekt)
Opadry	Filmovertrekk	1-10	2-5	3,0	3,0
Totalt (overtrukne tabletter)				103,0	103,0

TABELL 2: Formuleringer ifølge oppfinnelsen inneholdende natriumkarbonat

Ingrediens	Funksjon	Område (% vekt/vekt)	Fore- trukket område (% vekt/vekt)	Eksempel på mengde (% vekt/vekt)
Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH102)	Fyllstoff	5-95	75-95	86,2
cariprazin- hydroklorid	Aktiv	0,5-15	0,8-4	0,8
Talkum USP	Glidemiddel	0-10	0-5	3,0
Kolloidalt silisiumdioksid	Glidemiddel	0-5	0-2	1,0
Natriumstivelse- glykolat	Oppløsningsfremmende middel	0-15	2-8	3,0
Magnesiumstearat	Bindemiddel	0,1-3,0	0,25-2,0	1,0
Natriumkarbonat	pH-modifikator	0,1-20	5-10	5,0
Totalt (kjernetabletter)		100,0	100,0	100,0
Opadry	Filmovertrekk	1-10	3,0	3,0
Totalt (overtrukne tabletter)			103,0	103,0

Plasmakonsentrasjonen til formuleringene med umiddelbar frisetting ifølge oppfinnelsen har en tid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) hos humane pasienter som spenner fra mellom ca. 3 til ca. 6 timer, og en *in vitro* frisettingsrate på mer enn ca. 80 % på ca. 60 minutter, mer foretrukket på ca. 30 minutter.

De farmasøytiske formuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen tillater modifisering av C_{max} -en ved å endre formuleringens styrke uten vesentlig å påvirke legemiddelets T_{max} . Formuleringene med umiddelbar frisetting beskrevet i den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer den ønskede T_{max} -en uten å kompromittere den opprinnelige toppen (C_{max}).

I et ytterligere aspekt vedrører den foreliggende oppfinnelsen en formulering omfattende fra ca. 0,05 mg til ca. 15 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorofenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori enkeltdoseadministreringen av formulering tilveiebringer en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig C_{max} på mindre enn ca. 26,3 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 10 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig T_{max} på ca. 3 eller flere timer. For eksempel tilveiebringer formuleringen en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig C_{max} på mindre enn ca. 22,5 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 10 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig T_{max} på ca. 3 eller flere timer.

I én utførelsesform omfatter formuleringen ca. 0,5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorofenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori enkeltdoseadministreringen av formulering tilveiebringer en *in vivo* plasmaprofil inneholdende (i) en gjennomsnittlig C_{max} på mindre enn ca. 0,9 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 10 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig T_{max} på ca. 3 eller flere timer. For eksempel tilveiebringer formuleringene en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig C_{max} på mindre enn ca. 0,8 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 15 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig T_{max} på ca. 3 eller flere timer.

I én utførelsesform omfatter formuleringen ca. 1 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori enkeltdoseadministreringen av formulering tilveiebringer en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en
 5 gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 1,8 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 20 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer. For eksempel tilveiebringer formuleringen en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 1,5 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 30 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig
 10 $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.

I én utførelsesform omfatter formuleringen ca. 1,5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori enkeltdoseadministreringen av formulering tilveiebringer en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en
 15 gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 2,7 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 30 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer. For eksempel tilveiebringer formuleringen en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 2,3 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 45 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig
 20 $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.

I én utførelsesform omfatter formuleringen ca. 2 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori enkeltdoseadministreringen av formulering tilveiebringer en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en
 25 gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 3,5 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 40 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer. For eksempel tilveiebringer formuleringen en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 3,0 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 60 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig
 30 $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.

I én utførelsesform omfatter formuleringen ca. 2,5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori enkeltdoseadministreringen av formulering tilveiebringer en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en
 35

gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 4,4 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 50 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer. For eksempel tilveiebringer formuleringen en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 3,8 ng/ml, (ii) en

5 gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 75 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.

I én utførelsesform omfatter formuleringen ca. 3 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et

10 farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori enkeltdoseadministreringen av formulering tilveiebringer en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 5,3 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 60 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere

15 timer. For eksempel tilveiebringer formuleringen en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 4,5 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 90 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.

I én utførelsesform omfatter formuleringen ca. 4,5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et

20 farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori enkeltdoseadministreringen av formulering tilveiebringer en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 7,9 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 90 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere

25 timer. For eksempel tilveiebringer formuleringen en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 6,8 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 135 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.

I én utførelsesform omfatter formuleringen ca. 5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et

30 farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori enkeltdoseadministreringen av formulering tilveiebringer en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 8,8 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 100 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere

35 timer. For eksempel tilveiebringer formuleringen en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 7,5 ng/ml, (ii) en

gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 150 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig T_{max} på ca. 3 eller flere timer.

5 I én utførelsesform omfatter formuleringen ca. 6 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori enkeltdoseadministreringen av formulering tilveiebringer en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig C_{max} på mindre enn ca. 10,5 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 120 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig T_{max} på ca. 3 eller flere
10 timer. For eksempel tilveiebringer formuleringen en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig C_{max} på mindre enn ca. 9,0 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 180 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig T_{max} på ca. 3 eller flere timer.

15 I én utførelsesform omfatter formuleringen ca. 7,5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori enkeltdoseadministreringen av formulering tilveiebringer en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig C_{max} på mindre enn ca. 13,2 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 150 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig T_{max} på ca. 3 eller flere
20 timer. For eksempel tilveiebringer formuleringen en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig C_{max} på mindre enn ca. 11,3 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 225 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig T_{max} på ca. 3 eller flere timer.

25 I én utførelsesform omfatter formuleringen ca. 9 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori enkeltdoseadministreringen av formulering tilveiebringer en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en
30 gjennomsnittlig C_{max} på mindre enn ca. 15,8 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 180 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig T_{max} på ca. 3 eller flere timer. For eksempel tilveiebringer formuleringen en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig C_{max} på mindre enn ca. 13,5 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 270 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig
35 T_{max} på ca. 3 eller flere timer.

I én utførelsesform omfatter formuleringen ca. 12,5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori enkeltdoseadministreringen av formulering tilveiebringer en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en
 5 gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 21,9 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 250 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer. For eksempel tilveiebringer formuleringen en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 18,8 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 375 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig
 10 $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.

I én utførelsesform omfatter formuleringen ca. 15 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori enkeltdoseadministreringen av formulering tilveiebringer en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en
 15 gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 26,3 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 300 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer. For eksempel tilveiebringer formuleringen en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 22,5 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 450 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig
 20 $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.

Farmasøytisk akseptable salter inkluderer de som er oppnådd ved å reagere hovedforbindelsen, som fungerer som en base, med en uorganisk eller organisk
 25 syre for å danne et salt, for eksempel salter av hydrokloridsyre, svovelsyre, fosforsyre, metansulfonsyre, kamfersulfonsyre, oksalsyre, maleinsyre, ravsyre, sitronsyre, maursyre, hydrobromsyre, benzosyre, vinsyre, fumarsyre, salisylsyre, mandelsyre og karbonsyre. Farmasøytisk akseptable salter inkluderer også salter i hvilke hovedforbindelsen fungerer som en syre og reageres med en
 30 egnet base for å danne f.eks. natrium, kalium, kalsium, magnesium, ammonium og kolinsalter. Fagmannen vil videre forstå at f.eks. syreaddisjonssalter kan fremstilles ved å reagere forbindelsene med den egnede uorganiske eller organiske syren ved hjelp av en hvilken som helst av mange kjente fremgangsmåter. Alternativt kan alkali- og jordalkalimetallsalter fremstilles ved å
 35 reagere forbindelsene ifølge oppfinnelsen med den egnede basen ved hjelp av en rekke kjente fremgangsmåter

Følgende er ytterligere eksempler på syresalter som kan oppnås ved reaksjon med uorganiske eller organiske syrer: acetater, adipater, alginater, citrater, aspartater, benzoater, benzensulfonater, bisulfater, butyrater, kamforater, diglukonater, syklopentanpropionater, dodekylsulfater, etansulfonater, glukohexanoater, glyserofosfater, hemisulfater, heptanoater, heksanoater, fumarater, hydrobromider, hydroiodider, 2-hydroksy-etansulfonater, laktater, maleater, metansulfonater, nikotiner, 2-naftalensulfonater, oksalater, palmoater, pektiner, persulfater, 3-fenylpropionater, pikrater, pivalater, propionater, suksinater, tartrater, tiocyanater, tosylater, mesylater og undecanoater.

For eksempel kan det farmasøytisk akseptabelt saltet være et hydrokloridsalt, et hydrobromidsalt eller et mesylatsalt. I én utførelsesform er det farmasøytisk akseptable saltet et hydrokloridsalt

I en annen utførelsesform inneholder formuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea hydroklorid.

I enda en annen utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelsen en formulering omfattende fra ca. 0,05 mg til ca. 15 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea hydroklorid, ca. 0,1 mg, ca. 0,25 mg, ca. 0,5 mg, ca. 1 mg, ca. 1,5 mg, ca. 2 mg, ca. 2,5 mg, ca. 3 mg, ca. 4,5 mg, ca. 5 mg, ca. 6 mg, ca. 7,5 mg, ca. 9 mg, ca. 12,5 mg eller ca. 15 mg. I andre utførelsesformer administreres formuleringen i en mengde som er i området mellom hvilke som helst to av doseringsmengdene.

I enda en annen utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelsen en formuleringen omfattende fra ca. 0,5 mg til ca. 15 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea hydroklorid, hvori enkeltdoseadministreringen av formuleringen tilveiebringer en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig C_{max} på mindre enn ca. 26,3 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 10 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig T_{max} på ca. 3 eller flere timer. For eksempel tilveiebringer formuleringen en *in vivo* plasmaprofil omfattende (i) en gjennomsnittlig C_{max} på mindre enn ca. 22,5 ng/ml, (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 10 ng.hr/ml og (iii) en gjennomsnittlig T_{max} på ca. 3 eller flere timer.

Noen av forbindelsene som er nyttige i formuleringene beskrevet heri, kan eksistere i ulike polymorfe former. Som kjent i teknikken er polymorfisme en forbindelsees evne til å krystalliseres som mer enn én distinkt krystallinsk eller "polymorf" art. Bruken av slike polymorfer er innen den foreliggende oppfinnelsens omfang.

Noen av forbindelsene som er nyttige i formuleringene beskrevet heri, kan eksistere i ulike solvate former. Solvater av forbindelsene ifølge oppfinnelsen kan også dannes når løsemiddelmolekyler inkorporeres i den krystallinske gitterstrukturen til forbindelsens molekyl under krystalliseringsprosessen. Egnede solvater inkluderer hydrater, f.eks. monohyrater, dihydrater, sesquihyrater og hemihyrater. Bruken av slike solvater er innenfor den foreliggende oppfinnelsens omfang.

Doseringsformer

Det finnes tilgjengelig atskillige standardreferanser som beskriver fremgangsmåter for å fremstille ulike formuleringer som er egnet for å administrere forbindelsene ifølge oppfinnelsen. Eksempel på potensielle formuleringer og preparater er inneholdt i f.eks. Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (gjeldende utgave); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman and Schwartz, editors) gjeldende utgave, utgitt av Marcel Dekker, Inc., såvel som Remington's Pharmaceutical Sciences (Arthur Osol, editor), 1553-1593 (gjeldende utgave).

Administreringsmåten og doseringsformen er nært beslektet med de terapeutiske mengdene av forbindelsene eller formuleringene som er ønskelig og effektive for den gitte behandlingsanvendelsen.

Egnede doseringsformer inkluderer doseringsformer (f.eks. tabletter, kapsler) for systemisk levering av aktive ingredienser.

For å fremstille slike farmasøytiske doseringsformer blandes den aktive ingrediensen typisk med en farmasøytisk bærer ifølge konvensjonelle

farmasøytiske komponderingsteknikker. Bæreren kan anta et stort spekter av former.

5 Ved fremstilling av formuleringene i orale doseringsformer kan hvilke som helst av de vanlige farmasøytiske mediene anvendes. For faste orale preparater, slik som for eksempel pulvere, kapsler og tabletter, inkluderer egnede bærere og additiver stivelser, sukkere, tynnere, granuleringsmidler, smøremidler, bindemidler, desintegreringsmidler og lignende. Egnede bærere og additiver inkluderer for eksempel sukrose, mannitol, polyetylglykol, 10 hydroksypropylcellulose, hydroksypropylmetylcellulose, natriumlaurylsulfat, kremofor, tweens, spans, pluronics, mikrokrySTALLinsk cellulose, kalsiumfosfat, talkum, røyket silika, hydroksypropylmetylcellulose, voks og fettsyrer etc.

15 Siden tabletter og kapsler er enkle å administrere, representerer de den mest fordelaktige orale doseringsenhetsformen. Hvis det er ønskelig, kan tabletter gis sukkerovertrekk eller enterisk overtrekk ved hjelp av standardteknikker.

20 I noen anvendelser kan det være fordelaktig å benytte det aktive middelet i en "vektorisert" form, slik som ved innkapsling av det aktive middelet i et liposom eller annet innkapslingsmedium eller ved fiksering av det aktive middelet, f.eks. ved kovalent binding, chelatdannelse eller assosiativ koordinering, på et egnet biomolekyl, slik som de som er valgt fra proteiner, lipoproteiner, glykoproteiner og polysakkarider.

25 Behandlingsfremgangsmåter ifølge den foreliggende oppfinnelsen som bruker formuleringer som er egnet for oral administrering, kan presenteres som atskilte enheter, slik som kapsler, oblatkapsler, tabletter eller pastiller, der hver omfatter en forutbestemt mengde av den aktive ingrediensen som et pulver eller granuler.

30 En tablett kan fremstilles ved komprimering eller støping eller våtgranulering, eventuelt med én eller flere tilleggsingredienser. Komprimerte tabletter kan fremstilles ved komprimering i en egnet maskin, der den aktive forbindelsen er i en frittstrømmende form, slik som et pulver eller granuler som eventuelt blandes med for eksempel et bindemiddel, oppløsningsfremmende middel, smøremiddel, 35 inert tynner, overflateaktivt middel eller utladningsmiddel (eng.: discharging

agent). Støpte tabletter bestående av en blanding av den pulveriserte aktive forbindelsen med en egnet bærer kan dannes ved støping i egnet maskin.

5 I tillegg til de tidligere nevnte ingrediensene kan formuleringer ifølge denne oppfinnelsen ytterligere inkludere én eller flere tilleggsingrediens(er) valgt fra tynnere, buffere, smaksmidler, bindemidler, oppløsningsfremmende midler, overflateaktive midler, fortykningsmidler, smøremidler, konserveringsmidler (inkludert antioksidanter) og lignende.

10 **Doseringer**

Den aktive ingrediensen som er til stede i formuleringen kan normalt administreres i et kombinert daglig doseringsregime (for en voksen person) på for eksempel mellom ca. 0,05 mg og ca. 50 mg, mellom ca. 0,1 mg og ca. 15 20 mg, mellom ca. 0,1 mg og ca. 15 mg, mellom ca. 0,1 mg og ca. 12,5 mg.

I visse utførelsesformer inkluderer den farmasøytiske formuleringen ca. 0,05 mg, ca. 0,1 mg, ca. 0,2 mg, ca. 0,25 mg, ca. 0,3 mg, ca. 0,4 mg, ca. 0,5 mg, ca. 0,75 mg, ca. 1 mg, ca. 1,5 mg, ca. 2 mg, ca. 2,5 mg, ca. 3 mg, ca. 20 3,5 mg, ca. 4 mg, ca. 4,5 mg, ca. 5 mg, ca. 5,5 mg, ca. 6 mg, ca. 6,5 mg, ca. 7 mg, ca. 7,5 mg, ca. 8 mg, ca. 8,5 mg, ca. 9 mg, ca. 9,5 mg, ca. 10 mg, ca. 10,5 mg, ca. 11 mg, ca. 11,5 mg, ca. 12,0 mg, ca. 12,5 mg, ca. 13,0 mg, ca. 13,5 mg, ca. 14,0 mg, ca. 14,5 mg eller ca. 15,0 mg aktiv ingrediens, slik som trans-1 {4-(2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3- 25 dimetyl-urea eller farmasøytisk akseptabelt salt derav (f.eks. trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea hydroklorid).

For eksempel inkluderer den farmasøytiske formuleringen ca. 0,1 mg, ca. 30 0,25 mg, ca. 0,5 mg, ca. 1 mg, ca. 1,5 mg, ca. 2 mg, ca. 2,5 mg, ca. 3 mg, ca. 5 mg, ca. 6 mg, ca. 7,5 mg, ca. 9 mg, ca. 12,5 mg eller ca. 15,0 mg aktiv ingrediens, slik som trans-1{4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller farmasøytisk akseptabelt salt derav (f.eks. trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3- 35 dimetyl-urea hydroklorid).

I enda andre utførelsesformer er den aktive ingrediensen (f.eks. trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav) til stede i formuleringen i en mengde i området mellom hvilke som helst to av disse doseringsmengdene (f.eks. mellom ca. 0,1 mg og ca. 15 mg, mellom ca. 0,5 mg og ca. 12,5 mg, mellom ca. 1,5 mg og ca. 6,mg, mellom ca. 6 mg og ca. 12,5 mg).

De ønskede dosene kan administreres som én eller flere daglige underdose(r) administrert med egnede tidsintervaller gjennom dagen, eller alternativt i en enkeltdose, for eksempel for administrering om morgenen eller kvelden. Den daglige doseringen kan for eksempel deles i én, i to, i tre eller i fire delte daglige doser.

Behandlingens varighet kan være tiår, år, måneder, uker eller dager, så lenge nytteeffekten vedvarer.

Fremgangsmåter for behandling

Den foreliggende oppfinnelsen tilveiebringer ytterligere fremgangsmåter for å behandle tilstander som krever modulering av en dopaminreseptor, særlig en dopamin D₃- og/eller D₂-reseptor. I ytterligere utførelsesformer tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for å behandle en tilstand som krever modulering av en dopamin D₃- og/eller D₂-reseptor ved å benytte én eller flere formuleringer ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

Dysfunksjon i det dopaminerge neurotransmittersystemet er involvert i patologien ved flere nevropsykiatriske og nevrodegenerative lidelser, slik som henholdsvis schizofreni, stoffmisbruk og Parkinsons sykdom. Effekten av dopamin er mediert via minst fem distinkte dopaminreseptorer som tilhører D₁ - (D₁, D₅) eller D₂ - (D₂, D₃, D₄)-familien. D₃-reseptorer har vist seg å ha karakteristisk fordeling i de cerebrale dopaminerge systemene. Det vil si at høye tettheter ble funnet i visse limbiske strukturer, slik om nucleus accumbens og Calleja-øyene. Foretrukket målretting av D₃-reseptorene kan derfor være en lovende tilnærming for mer selektiv modulering av dopaminerge funksjoner og følgelig for vellykket terapeutisk inngrep ved flere abnormaliteter, slik som schizofreni, emosjonelle eller kognitive dysfunksjoner og avhengighet (se f.eks.

Sokoloff, P. et al.: Nature, 1990, 347, 146; Schwartz, J. C., et al.: Clin. Neuropharmacol. 1993, 16, 295; Levant, B.: Pharmacol. Rev. 1997, 49, 231), avhengighet (se f.eks. Pilla, C. et al.: Nature 1999, 400, 371) og Parkinsons sykdom (se f.eks. Levant, B. et al.: CNS Drugs 1999, 12, 391) eller smerte (se f.eks. Levant, B. et al.: Neurosci. Lett. 2001, 303, 9).

Dopamin D₂-reseptorene er bredt fordelt i hjernen og er kjent for å være involvert i mange fysiologiske funksjoner og patologiske tilstander. D₂-antagonister er hyppig brukte legemidler som for eksempel antipsykotika. Det er imidlertid også velkjent at kraftige antagonismer overfor D₂-reseptorene fører til uønskede bivirkninger, slik som ekstrapyramidale motoriske symptomer, psykomotorisk sedasjon eller kognitive forstyrrelser. Disse bivirkningene begrenser i stor grad den terapeutiske utnyttelsen av D₂-antagonistforbindelser. (Wong A. H. C. et al., Neurosci. Biobehav. Rev., 27, 269, 2003)

I et ytterligere aspekt tilveiebringer den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for å behandle tilstander som krever foretrukken modulering av dopamin D₃ og/eller D₂-reseptorer, for eksempel psykoser (f.eks. schizofreni, schizo-afektive lidelser), kognitiv svekkelse som ledsager schizofreni, mild til moderat kognitiv svikt, demens, psykotiske tilstander assosiert med demens, psykotisk depresjon, mani, akutt mani, paranoide og vrangforestillings-lidelser, dyskinetiske lidelser, slik som Parkinsons sykdom, nevroleptisk induisert parkinsonisme, tardive dyskinesier, spiseforstyrrelser (f.eks. bulimia nervosa), oppmerksomhetssviktsforstyrrelser, hyperaktivitetsforstyrrelser hos barn, depresjon, angst, seksuell dysfunksjon, søvnforstyrrelser, brekninger, aggresjon, autisme og stoffmisbruk som omfatter administrering til et individ med behov for denne av en effektiv mengde av en forbindelse og/eller formulering ifølge den foreliggende oppfinnelsen.

En foretrukken bruk for D₃/D₂-antagonister med D₃-preferanse ifølge den foreliggende oppfinnelsen er i behandlingen av schizofreni, schizo-afektive lidelser, kognitiv svekkelse som ledsager schizofreni, mild til moderat kognitiv svikt, demens, psykotiske tilstander assosiert med demens, psykotisk depresjon, mani, paranoide og vrangforestillings-lidelser, dyskinetiske lidelser, slik som Parkinsons sykdom, nevroleptisk induisert parkinsonisme, depresjon, angst, stoffmisbruk (f.eks. kokainmisbruk).

Den spesielle kombinasjonen av de to reseptorvirkningene beskrevet ovenfor tillater samtidig manifestasjon av de gunstige virkningene av både D₃-antagonismen (f.eks. kognitiv forbedring, inhibering av ekstrapyramidale motoriske symptomer, inhiberende virkning på stoffmisbruk) og D₂-antagonismen (f.eks. antipsykotisk effekt). Videre resulterer den samme kombinasjonen på overraskende vis i oppheving av de ugunstige trekkene til D₂-antagonisme (f.eks. ekstrapyramidale symptomer, psykomotorisk sedasjon, kognitive forstyrrelser).

I eksempler på utførelsesformer vedrører den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for å behandle schizofreni (f.eks. positive symptomer ved schizofreni, negative symptomer ved schizofreni). I en annen utførelsesformer vedrører den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for å behandle kognitive defekter assosiert med schizofreni.

I en annen utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for å behandle akutt mani.

I enda en annen utførelsesform vedrører den foreliggende oppfinnelsen fremgangsmåter for å behandle bipolar lidelse.

Definisjoner

Betegnelsen "farmasøytisk akseptabel" betyr biologisk eller farmasøytisk kompatibel for *in vivo* bruk hos dyr og mennesker, og betyr foretrukket godkjent av en føderal eller statlig reguleringsmyndighet eller oppført i Den amerikanske farmakopé eller en annen generelt anerkjent farmakopé for bruk på dyr, og nærmere bestemt på mennesker.

Betegnelsen "schizofreni" er ment å inkludere gruppen av mentale lidelser karakterisert ved disrupsjoner i tenkning og persepsjon og inkluderer schizofreni (og alle dens undertyper; paranoid, katatonisk, hebefren, residual, udifferensiert) og andre psykotiske lidelser (ifølge Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, fjerde utgave, Washington, D.C (1994): American Psychiatric Association, eller ICD-10 Klassifisering av psykiske lidelse og adferdsforstyrrelser: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, Geneva

(1992): World Health Organization) slik som schizofreniforme og schizoaffektive lidelser, kortvarige psykotiske lidelser, etc.

5 I en klinisk vurdering er schizofreni vanligvis preget av "positive symptomer", slik som hallusinasjoner (særlig auditive hallusinasjoner som vanligvis oppleves som stemmer), uorganiserte tankeprosesser og vrangforestillinger, såvel som "negative symptomer" som inkluderer affektflathet, alogia, avolisjon og anhedoni.

10 Betegnelsen "negative symptomer ved schizofreni" refererer til en klasse symptomer ved schizofreni som kan anses å gjenspeile et "tap" i funksjonell, kontrollert tenkning eller aktivitet. Negative symptomer ved schizofreni er velkjent i teknikken og inkluderer affektflathet (karakterisert ved for eksempel et urørlig og/eller passivt ansiktsuttrykk, dårlig øyekontakt og redusert

15 kroppsspråk), alogi ("dårlig taleevne" eller korte, lakoniske og/eller tomme svar), avolisjon (karakterisert ved redusert eller manglende evne til å initiere og utføre målrettet aktivitet), anhedoni (tap av interesse eller glede), asosialitet (redusert sosialt driv og interaksjon), apati og andre negative symptomer som er kjent for fagmannen. De negative symptomene ved schizofreni kan vurderes ved

20 å anvende en hvilken som helst metodologi som er kjent i teknikken, men ikke begrenset til, "Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)", og "Positive and Negative Symptom Scale (PANSS)". BPRS og PANSS har subskalaer eller faktorer som kan brukes for å måle negative symptomer. Andre skalaer har vært utformet for å

25 håndtere spesifikt negative symptomer: For eksempel "Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)", "Negative Symptoms Assessment (NSA)" og "Schedule for the Deficit Syndrome (SDS)". Subsкалаer til BPRS og PANSS kan også brukes for å vurdere positive symptomer, selv om fremgangsmåter for spesifikt å vurdere positive symptomer også er tilgjengelig (f.eks. "Scale for the Assessment of Positive Symptoms" eller SAPS).

30 Begrepene "kognitiv svekkelse assosiert med schizofreni" og "kognitive defekter assosiert med schizofreni" refererer til kognitiv svikt hos schizofrenipasienter. Kognitiv svekkelse ved schizofreni er et kjernetrekk ved sykdommen (dvs. ikke et resultat av behandlingen eller kliniske symptomer). Kognitiv svikt inkluderer,

35 men er ikke begrenset til, svikt i oppmerksomhet/årvåkenhet, arbeidshukommelse, verbal læring og hukommelse, visuospatial hukommelse, resonnering/problemløsning og sosial kognisjon. Det finnes mange

nevropsykologiske tester som brukes til å måle kognitiv svikt ved schizofreni, slik som "Wisconsin Card Sorting Test (WCST)".

5 Betegnelsene "behandle" og "behandling" refererer til én eller flere av følgende: dempe eller mildne minst ett symptom ved en lidelse hos et individ; dempe eller mildne intensiteten og/eller varigheten til en manifestasjon av en lidelse som oppleves av et individ; og stanse, utsette debuten (dvs. perioden før klinisk manifestasjon av en lidelse) og/eller redusere risikoen for å utvikle eller forverre en lidelse.

10

En "effektiv mengde" betyr den mengden av en formulering ifølge oppfinnelsen som, når den administreres til en pasient for å behandle en tilstand eller lidelse, er tilstrekkelig til å bevirke slik behandling. Den "effektive mengden" vil variere avhengig av den aktive ingrediensen, tilstanden eller lidelsen som skal behandles, og dens alvorlighetsgrad, samt alderen, vekten, den fysiske tilstanden og responsen til pattedyret som skal behandles.

15

Betegnelsen "terapeutisk effektiv" brukt om dose eller mengde refererer til den mengden av en forbindelse eller farmasøytisk formulering som er tilstrekkelig til å resultere i en ønsket aktivitet ved administrering til et pattedyr som har behov for denne. Som brukt heri med hensyn til de farmasøytiske formuleringene som omfatter trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorofenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, f.eks. trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorofenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea

20

25 hydroklorid, refererer betegnelsen "terapeutisk effektiv mengde/dose" til mengden/dosen av forbindelsen som, når den kombineres, er tilstrekkelig til å frembringe en effektiv respons ved administrering til et pattedyr.

20

25

Et individ eller en pasient til hvem administrering av den terapeutiske forbindelse er et effektivt terapeutisk regime for en sykdom eller lidelse er foretrukket et menneske, men kan være et hvilket som helst dyr, inkludert et laboratoriedyr i sammenheng med et forsøk eller en screening eller et aktivitetseksperiment. Slik det enkelt kan forstås av fagmannen er følgende fremgangsmåtene, forbindelsene og formuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen spesielt egnet til administrering til et hvilket som helst dyr, spesielt et pattedyr, og inkludert, men på ingen måte begrenset til, mennesker, husdyr, slik kattedyr- eller hundedyrindivider, gårdsdyr, slik som, men ikke begrenset til,

30

35

individer i form av kvegdyr, hestedyr, geitedyr, sauedyr, og svin, ville dyr (enten i det fri eller i en dyrehage), forsøksdyr, slik som mus, rotter, kaniner, geiter, sauer, griser, hunder, katter etc., fuglearter, slik som kyllinger, kalkuner, sangfugler etc., dvs. til veterinært medisinsk bruk.

5

Betegnelsen "cirka" eller "omtrent" betyr innenfor en akseptabel feilmargin for den spesielle verdien som bestemt av fagmannen, som delvis vil avhenge av hvordan verdien måles eller bestemmes, *dvs.* målesystemets begrensninger. For eksempel kan "ca." bety innenfor 1 eller mer enn 1 standardavvik i henhold til praksis i teknikken. Alternativt kan "ca." med hensyn til formuleringene bety pluss eller minus et område på opp til 20 %, foretrukket opp til 10 %, mer foretrukket opp til 5 %.

10

De farmakokinetiske parameterne beskrevet heri inkluderer arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven (AUC_{0-t} og $AUC_{0-\infty}$), maksimal plasmakonsentrasjon (C_{max}), tid til maksimal plasmakonsentrasjon (T_{max}) og terminal halveringstid for eliminasjon ($T_{1/2}$). Tid til maksimal konsentrasjon, T_{max} , bestemmes som tiden som korresponderer med C_{max} . Arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven opp til tiden som korresponderer med den siste målbare konsentrasjonen (AUC_{0-t}) beregnes ved numerisk integrering ved å bruke den lineære trapesregelen som følger:

15

20

$$AUC_{0-t} = \sum_{i=2}^n 0.5 \cdot (C_i + C_{i-1}) \cdot (t_i - t_{i-1}) \quad \text{Lign. 1}$$

25

der C_i er plasmamemantinkonsentrasjonene på det korresponderende prøvetakingstidspunktet t_i , og n er antall tidspunkt opp til og inkludert den siste kvantifiserbare konsentrasjonen.

Den terminale halveringstiden ($T_{1/2}$) beregnes ved å bruke følgende ligning:

$$T_{1/2} = \frac{0.693}{\lambda_z} \quad \text{Lign. 2}$$

30

der λ_z er den terminale eliminasjonsratekonstanten.

Arealet under plasmakonsentrasjon-tidskurven for tid null til uendelig beregnes ut fra følgende ligning:

35

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_{last}}{\lambda_z} \quad \text{Lign. 3}$$

der C_{last} er den siste målbare konsentrasjonen.

5

EKSEMPLER og referanseeksempler

Følgende eksempler er kun for å illustrere den foreliggende oppfinnelsen og skal ikke anses som å begrense oppfinnelsens omfang på noen som helst måte, ettersom mange varianter og ekvivalenter som omfattes av den foreliggende oppfinnelsen vil bli tydelige for fagmannen ved lesning av den foreliggende beskrivelsen.

10

Avicel PH102 er en mikrokrySTALLINSK cellulose som kan skaffes fra FMC Biopolymer (Philadelphia, PA). Avicel PH 112 er en mikrokrySTALLINSK cellulose med lav fuktighet som kan skaffes fra FMC Biopolymer (Philadelphia, PA). Aerosil 200VV er en røyket silika som kan skaffes fra Evonik Industries/Degussa (Parsippany, NJ). Prosolv SMC C90 er en mikrokrySTALLINSK cellulose som kan skaffes fra JRS Pharma (Paterson, NY). Starch 1500 og Starcap 1500 er samprosesserte stivelser som kan skaffes fra Colorcon (West Point, PA). Starlac (en blanding av 85 % laktosemonohydrat og 15 % maisstivelse) kan skaffes fra Roquette Pharma (Keokuk, IA). Syloid 63FP er en silikagel som kan skaffes fra Davison Chemical Division hos W. R. Grace & Co. (Baltimore, MD).

15

20

25

Oppløsningsrater ble målt ved å bruke et USP Apparatus II (paddel) med 500 ml 0,01N HCl inneholdende 0,25 % polysorbat 80.

Eksempel 1: Fremstilling av en kapselformulering inneholdende cariprazin-hydroklorid

30

Eksempel 1A

Kapsler inneholdende cariprazin-hydroklorid og vannfritt kalsiumhydrogenfosfat ble fremstilt ifølge tabell 3.

TABELL 3: Kapselformuleringenes sammensetning

Ingrediens	Mengde (% vekt/vekt)		
	Kapsel I (0,5 mg)*	Kapsel II (2,5 mg)*	Kapsel III (12,5 mg)*
cariprazin-hydroklorid	0,5	2,7	13,6
Mikrokrystallinsk cellulose	59,5	58,2	51,7
Kalsiumhydrogen fosfat, vannfritt	40,0	39,1	34,7
Totalt	100,0	100,0	100,0
* mengde av cariprazin fri base			

Den mikrokrystallinske cellulosen (Avicel PH 102) og det vannfrie kalsiumhydrogenfosfatet ble siktet gjennom en sikt på 0,80 mm. Det endelige pulveret ble malt i 2 minutter i en høyskjærblender. De tomme kapselskallene ble fylt med pulverblandingen ved å bruke en manuell kapselfyllingsmaskin. De massefylte kapslene ble deretter pakket manuelt på hetteglass.

Kapselformuleringenes stabilitet (ved 40 °C og 75 % RH) er vist i tabell 4.

TABELL 4: Formuleringens stabilitet

Tid	Mengde De-BOC (% vekt/vekt)		
	Kapsel I	Kapsel II	Kapsel III
Opprinnelig	< 0,2	< 0,2	< 0,2
1 måned	0,089	< 0,2	< 0,2
2 måneder	0,160	0,064	< 0,2
3 måneder	0,199	0,076	< 0,2
6 måneder	Ikke fastslått	0,100	< 0,2

Høye nivåer av et ytterligere nedbrytingsprodukt ble observert ved 3 måneder for kapsel I.

Eksempel 1B

Kapsler inneholdende cariprazin-hydroklorid og pregelatinisert stivelse ble fremstilt ifølge tabell 5:

5

TABELL 5: Kapselformuleringenes sammensetning

Ingrediens	Mengde (% vekt/vekt)		
	Kapsel I (0,5 mg)*	Kapsel II (1,5 mg)*	Kapsel III (6,0 mg)*
cariprazin-hydroklorid	0,545	1,635	6,54
Pregelatinisert stivelse	98,455	97,365	92,46
Magnesium	1,000	1,000	1,000
stearat			
Totalt	100,0	100,0	100,0
* mengde av cariprazin fri base			

10

Den pregelatiniserte stivelsen og cariprazinn ble siktet gjennom en #20 sikt og blandet i en V-shell-blander i 20 minutter ved 5 trinns geometrisk blanding ved å bruke en intensiveringsstav (eng.: Intensifier bar) i det siste trinnet. Magnesiumstearatet ble siktet gjennom #20 sikt, tilsatt, og blandingen ble blandet i ytterligere 2 minutter. Den endelige blandingen ble deretter fylt i kapsler ved å bruke en MG2 Futura kapslingsmaskin. Kapslene ble pakket i

15

HDPE-flasker og induksjonsforseglet.

Kapselformuleringenes stabilitet (ved 40 °C og 75 % RH) i en HDPE-flaske, induksjonsforseglet uten tørkemiddel, er vist i tabell 6.

TABELL 6: Formuleringens stabilitet

Tid	Mengde De-BOC (% vekt/vekt)		
	Kapsel I	Kapsel II	Kapsel III
Opprinnelig	Ikke detektert	Ikke detektert	Ikke detektert

	Mengde De-BOC (% vekt/vekt)		
Tid	Kapsel I	Kapsel II	Kapsel III
1 måned	Ikke detektert	Ikke detektert	Ikke detektert
2 måneder	0,061	0,070	Ikke detektert
3 måneder	0,093	0,075	Ikke detektert
6 måneder	0,159	0,106	Ikke detektert
Ikke detekterte midler < 0,05 % vekt/vekt eller under grensen for kvantifisering.			

Oppløsningsratene for kapsel II og III er vist i tabell 7.

TABELL 7: Oppløsningsrater

	% Oppløst	
Tid (min)	Kapsel II	Kapsel III
0	0	0
15	97	97
20	97	98
45	95	99
60	97	99

5 **Referanseeksempel 1C**

Kapsler inneholdende cariprazin-hydroklorid, Starlac (en kombinasjon av 85 % laktosemonohydrat og 15 % stivelse) ble fremstilt ifølge tabell 8.

TABELL 8: Kapselformuleringens sammensetning

Ingrediens	Mengde (% vekt/vekt)
	Kapsel I (0,5 mg)*
cariprazin-hydroklorid	0,545
Laktosemonohydrat, stivelse (Starlac)	98,455
Magnesiumstearat	1,000
Totalt	100,0

Ingrediens	Mengde (% vekt/vekt)
	Kapsel I (0,5 mg)*
* mengde av cariprazin fri base	

5

Starlac og cariprazin ble siktet gjennom en #20 sikt og blandet i en V-skjell-blander i 20 minutter ved 5 trinns geometrisk blanding ved å bruke en intensiveringsstav i det siste trinnet. Magnesiumstearatet ble siktet gjennom #20 sikt, tilsatt, og blandingen ble blandet i ytterligere 2 minutter. Den endelige blandingen ble deretter fylt i kapsler ved å bruke en MG2 Futura kapslingsmaskin. Kapslene ble pakket i HDPE-flasker og induksjonsforseglet.

10

Kapselformuleringenes stabilitet (ved 40 °C og 75 % RH) i en HDPE-flaske, induksjonsforseglet uten tørkemiddel, er vist i tabell 9.

TABELL 9: Formuleringens stabilitet

	Mengde De-BOC (% vekt/vekt)
Tid	Kapsel I
Opprinnelig	Ikke detektert
2 uker	Ikke detektert
1 måned	Ikke detektert
2 måneder	Ikke detektert
3 måneder	Ikke detektert

Referanseeksempel 1D

15

Kapsler inneholdende cariprazin-hydroklorid og mannitol ble fremstilt ifølge tabell 10:

TABELL 10: Kapselformuleringens sammensetning

Ingrediens	Mengde (% vekt/vekt)
	Kapsel I (0,5 mg)*
cariprazin-hydroklorid	0,545
Mannitol	98,455

Ingrediens	Mengde (% vekt/vekt)
	Kapsel I (0,5 mg)*
Magnesiumstearat	1,000
Totalt	100,0
* mengde av cariprazin fri base	

Mannitolen og cariprazinn ble siktet gjennom en #20 sikt og blandet i en V-shell-blander i 20 minutter ved 5 trinns geometrisk blanding ved å bruke en intensiveringsstav i det siste trinnet. Magnesiumstearatet ble siktet gjennom #20 sikt, tilsatt, og blandingen ble blandet i ytterligere 2 minutter. Den endelige blandingen ble deretter fylt i kapsler ved å bruke en MG2 Futura kapslingsmaskin. Kapslene ble pakket i HDPE-flasker og induksjonsforseglet.

Kapselformuleringenes stabilitet (ved 40 °C og 75 % RH) i en HDPE-flaske, induksjonsforseglet uten tørkemiddel, er vist i tabell 11.

TABELL 11: Formuleringens stabilitet

	Mengde De-BOC (% vekt/vekt)
Tid	Kapsel I
Opprinnelig	Ikke detektert
2 uker	Ikke detektert
1 måned	Ikke detektert
2 måneder	Ikke detektert
3 måneder	0,105

Referanseeksempel 1E

Kapsler inneholdende cariprazin-hydroklorid og laktosemonohydrat ble fremstilt ifølge tabell 12:

TABELL 12: Kapselformuleringens sammensetning

Ingrediens	Mengde (% vekt/vekt)
	Kapsel I (0,5 mg)*

Ingrediens	Mengde (% vekt/vekt)
	Kapsel I (0,5 mg)*
cariprazin-hydroklorid	0,545
Laktosemonohydrat	98,455
Magnesiumstearat	1,000
Sum	100,0
* mengde av cariprazin fri base	

Laktosemonohydratet og cariprazinn ble siktet gjennom en #20 sikt og blandet i en V-shell-blander i 20 minutter ved 5 trinns geometrisk blanding ved å bruke en intensiveringsstav i det siste trinnet. Magnesiumstearatet ble siktet gjennom #20 sikt, tilsatt, og blandingen ble blandet i ytterligere 2 minutter. Den endelige blandingen ble deretter fylt i kapsler ved å bruke en MG2 Futura kapslingsmaskin. Kapslene ble pakket i HDPE-flasker og induksjonsforseglet.

Kapselformuleringenes stabilitet (ved 40 °C og 75 % RH) i en HDPE-flaske, induksjonsforseglet uten tørkemiddel, er vist i tabell 13.

TABELL 13: Formuleringens stabilitet

	Mengde De-BOC (% vekt/vekt)
Tid	Kapsel I
Opprinnelig	Ikke detektert
2 uker	Ikke detektert
1 måned	Ikke detektert
2 måneder	Ikke detektert
3 måneder	0,124

Eksempel 1F

Kapsler inneholdende cariprazin-hydroklorid, Starcap 1500 (en blanding av samprosessert maisstivelse og pregelatinisert stivelse) ble fremstilt ifølge tabell 14:

TABELL 14: Kapselformuleringens sammensetning

Ingrediens	Mengde (% vekt/vekt)
	Kapsel I (0,5 mg)*
cariprazin-hydroklorid	0,545
Maisstivelse, pregelatinisert stivelse (Starcap 1500)	98,455
Magnesiumstearat	1,000
Sum	100,0
* mengde av cariprazin fri base	

Starcap 1500 og cariprazin ble siktet gjennom en #20 sikt og blandet i en V-shell-blander i 20 minutter ved 5 trinns geometrisk blanding ved å bruke en intensiveringsstav i det siste trinnet. Magnesiumstearatet ble siktet gjennom #20 sikt, tilsatt, og blandingen ble blandet i ytterligere 2 minutter. Den endelige blandingen ble deretter fylt i kapsler ved å bruke en MG2 Futura kapslingsmaskin. Kapslene ble pakket i HDPE-flasker og induksjonsforseglet.

Kapselformuleringenes stabilitet (ved 40 °C og 75 % RH) i en HDPE-flaske, induksjonsforseglet uten tørkemiddel, er vist i tabell 15.

TABELL 15: Formuleringens stabilitet

	Mengde De-BOC (% vekt/vekt)
Tid	Kapsel I
Opprinnelig	Ikke detektert
2 uker	Ikke detektert
1 måned	Ikke detektert
2 måneder	0,08
3 måneder	0,118

Eksempel 2: Fremstilling av en stabil tablettformulering inneholdende cariprazin

Referanseeksempel 2A

Tablettformuleringer inneholdende cariprazin-hydroklorid og laktosemonohydrat ble fremstilt ifølge tabell 16:

TABELL 16: Tablettformuleringer

Ingrediens	Funksjon	Mengde (% vekt/vekt)	Mengde (mg/tablett)		
			Tablett I 0,5 mg*	Tablett II 2,0 mg*	Tablett III 2,5 mg*
Laktosemonohydrat	Fyllstoff	88,971	62,28	249,12	311,4
cariprazin- hydroklorid	Aktiv	0,779	0,545	2,18	2,725
Talkum USP	Glidemiddel	2,5	1,75	7,0	8,75
Kolloidalt silisiumdioksid	Glidemiddel	1,0	0,7	2,8	3,5
Natriumstivelse- glykolat	Oppløsningsfremmende middel	4,0	2,8	11,2	14,0
Hydroksypropyl- cellulose	Bindemiddel	2,0	1,4	5,6	7,0
Magnesiumstearat	Smøremiddel	0,75	0,525	2,1	2,625
Sum		100,00	70	280	350
* mengde av cariprazin fri base					

5

Alle ingrediensene bortsett fra magnesiumstearat ble siktet gjennom en #20 sikt og blandet i en V-shell-blander i 10 minutter. Blandingen fortsatte i ytterligere 10 minutter ved å bruke en intensiveringsstav i det siste trinnet. Magnesiumstearatet ble siktet gjennom #20 sikt, tilsatt, og blandingen ble blandet i ytterligere 2 minutter. Den endelige blandingen ble deretter komprimert til tabletter ved å bruke en Korsch PH106 komprimeringsmaskin. Tablettene ble pakket i HDPE-flasker og induksjonsforseglet.

10

Tablettformuleringenes stabilitet (ved 40 °C og 75 % RH) i en HDPE-flaske, induksjonsforseglet uten tørkemiddel, er vist i tabell 17.

TABELL 17: Formuleringens stabilitet

	Mengde De-BOC (% vekt/vekt)		
Tid	Tablett I	Tablett II	Tablett III
Opprinnelig	0,07	Ikke detektert	0,06
1 måned	0,05	Ikke detektert	Ikke detektert
2 måneder	0,08	Ikke detektert	0,05
3 måneder	0,06	Ikke detektert	0,07
6 måneder	0,08	Ikke detektert	0,08

5

Oppløsningsratene for tablett I etter lagring ved 40 °C og 75 % RH i en HDPE-flaske, induksjonsforseglet uten tørkemiddel, er vist i tabell 18.

TABELL 18: Oppløsningsrater

	% frisatt				
Tid (min)	Opprinnelig	1 måned	2 måneder	3 måneder	6 måneder
0	0	0	0	0	0
5	60	65	62	68	67
10	88	87	84	93	98
15	91	89	87	96	100
30	90	90	89	97	104
45	92	91	90	98	100
60	92	91	90	98	100

10

Oppløsningsratene for tablett II etter lagring ved 40 °C og 75 % RH i en HDPE-flaske, induksjonsforseglet uten tørkemiddel, er vist i tabell 19.

15

TABELL 19: Oppløsningsrater

	% frisatt				
Tid (min)	Opprinnelig	1 måned	2 måneder	3 måneder	6 måneder
0	0	0	0	0	0
15	90	89	86	92	88
30	95	94	96	96	91
45	97	96	97	97	92
60	98	97	98	99	93

5 Oppløsningsratene for tablett III etter lagring ved 40 °C og 75 % RH i en HDPE-flaske, induksjonsforseglet uten tørkemiddel, er vist i tabell 20.

TABELL 20: Oppløsningsrater

	% frisatt				
Tid (min)	Opprinnelig	1 måned	2 måneder	3 måneder	6 måneder
0	0	0	0	0	0
5	64	75	68	76	77
10	86	93	89	92	90
15	91	97	93	96	94
30	97	100	97	99	95
45	98	101	98	100	96
60	99	102	100	100	96

Referanseeksempel 2B

10

Tablettformuleringer inneholdende cariprazin-hydroklorid og laktosemonohydrat ble fremstilt ifølge tabell 21:

15

TABELL 21: Tablettformuleringer

Ingrediens	Funksjon	Mengde (% vekt/vekt)	Mengde (mg/tablett)	
			Tablett I 2,5 mg*	Tablett II 12,5 mg*
Laktosemonohydrat	Fyllstoff	85,855	60,098	300,49
cariprazin-hydroklorid	Aktiv	3,895	2,727	13,635
Talkum USP	Glidemiddel	1,0	0,7	3,5
Kolloidalt silisiumdioksid	Glidemiddel	2,5	1,75	8,75
Natriumstivelseglykolat	Oppløsningsfremmende middel	4,0	2,8	14,0
Hydroksypropylcellulose	Bindemiddel	2,0	1,4	7,0
Magnesiumstearat	Smøremiddel	0,75	0,525	2,625
Totalt		100,00	70	350
* mengde av cariprazin fri base				

- 5 Alle ingrediensene bortsett fra magnesiumstearat ble siktet gjennom en #20 sikt og blandet i en V-shell-blander i 10 minutter. Blandingen fortsatte i ytterligere 10 minutter ved å bruke en intensiveringsstav i det siste trinnet. Magnesiumstearatet ble siktet gjennom #20 sikt, tilsatt, og blandingen ble blandet i ytterligere 2 minutter. Den endelige blandingen ble deretter komprimert til tabletter ved å bruke en Korsch PH106 komprimeringsmaskin.
- 10 Tablettene ble pakket i HDPE-flasker og induksjonsforseglet.

Tablettformuleringenes stabilitet (ved 40 °C og 75 % RH) i en HDPE-flaske, induksjonsforseglet uten tørkemiddel, er vist i tabell 22.

TABELL 22: Formuleringens stabilitet

	Mengde De-BOC (% vekt/vekt)	
Tid	Tablett I	Tablett II

	Mengde De-BOC (% vekt/vekt)	
Tid	Tablett I	Tablett II
Opprinnelig	0,0265	Ikke detektert
1 måned	0,02	Ikke detektert
2 måneder	Ikke detektert	Ikke detektert
3 måneder	Ikke detektert	Ikke detektert
6 måneder	Ikke detektert	Ikke detektert

Oppløsningsratene for tablett I etter lagring ved 40 °C og 75 % RH i en HDPE-flaske, induksjonsforseglet uten tørkemiddel, er vist i tabell 23.

5

TABELL 23: Oppløsningsrater

	% frisatt				
Tid (min)	Opprinnelig	1 måned	2 måneder	3 måneder	6 måneder
0	0	0	0	0	0
5	67	61	58	59	Ikke testet
10	95	90	89	91	Ikke testet
15	99	95	94	95	96
30	101	97	96	96	101
45	102	98	96	97	101
60	103	98	97	98	102

Oppløsningsratene for tablett II etter lagring ved 40 °C og 75 % RH i en HDPE-flaske, induksjonsforseglet uten tørkemiddel, er vist i tabell 24.

10

TABELL 24: Oppløsningsrater

	% frisatt				
Tid (min)	Opprinnelig	1 måned	2 måneder	3 måneder	6 måneder
0	0	0	0	0	0
5	57	68	55	57	Ikke testet

	% frisatt				
Tid (min)	Opprinnelig	1 måned	2 måneder	3 måneder	6 måneder
10	93	89	83	86	Ikke testet
15	101	93	91	92	97
30	105	97	96	96	101
45	107	98	98	97	101
60	108	99	99	98	102

Eksempel 2C

5 Tabletter inneholdende cariprazin-hydroklorid og natriumkarbonat som bufringsmiddel ble fremstilt ifølge tabell 25:

TABELL 25: Tablettformuleringer

Ingrediens	Funksjon	Mengde (% vekt/vekt)
Mikrokrystallinsk cellulose (Avicel PH102)	Fyllstoff	86,221
cariprazin-hydroklorid	Aktiv	0,779
Talkum USP	Glidemiddel	3,000
Kolloidalt silisiumdioksid	Glidemiddel	1,000
Natriumstivelseglykolat	Oppløsningsfremmende middel	3,000
Magnesiumstearat	Smøremiddel	1,000
Natriumkarbonat	pH-modifikator	5,000
Totalt		100,000

10 Alle ingrediensene bortsett fra magnesiumstearat ble siktet gjennom en #20 sikt og blandet i en V-shell-blander i 15 minutter. Magnesiumstearatet ble siktet gjennom #20 sikt, tilsatt, og blandingen ble blandet i ytterligere 2 minutter. Den endelige blandingen ble deretter komprimert til tabletter ved å bruke en Korsch

PH106 komprimeringsmaskin. Tablettene ble pakket i HDPE-flasker og induksjonsforseglet.

5 Tablettformuleringenes stabilitet (ved 40 °C og 75 % RH) i en HDPE-flaske, induksjonsforseglet uten tørkemiddel, er vist i tabell 26.

TABELL 26: Formuleringens stabilitet

Tid	Mengde De-BOC (% vekt/vekt)
Opprinnelig	Ikke detektert
2 uker	Ikke detektert
1 måned	0,090
2 måneder	0,102
3 måneder	0,176
6 måneder	0,165

10 Mengden av De-BOC til stede i de foreliggende formuleringene inneholdende ulike mengder av natriumkarbonat (lagret i 3 måneder ved 40 °C, 75 % RH i forseglede 60 cm³ HDPE-flasker uten tørkemiddel) er vist i tabell 27. Slurryer ble fremstilt ved å ta en tablett og dispergere den i det riktige volumet av avionisert vann som var nødvendig for å fremstille en suspensjon inneholdende 2 % faststoff. Slurryens pH ble deretter målt ved å bruke pH-meter.

15 **TABELL 27: Formuleringens stabilitet**

Mengde av natriumkarbonat (% vekt/vekt)	pH (2 % slurry)	Mengde av De-Boc etter 3 måneder ved 40 C/75 % (% vekt/vekt)
1,0	10,4	0,36
5,0	10,9	0,17
10,0	11,1	0,14

Eksempel 3: Sammenligningseksempler

20 Ytterligere tabletter inneholdende cariprazin-hydroklorid og andre eksipienter ble fremstilt ifølge tabell 28:

TABELL 28: Tablettformuleringer

[illegible]

Alle ingrediensene bortsett fra magnesiumstearat ble siktet gjennom en #20 sikt og blandet i en V-shell-blander i 15 minutter. Magnesiumstearatet ble siktet gjennom #20 sikt, tilsatt, og blandingen ble blandet i ytterligere 2 minutter. Den endelige blandingen ble deretter komprimert til tablett ved å bruke en Korsch PH106 komprimeringsmaskin. Tablettene ble pakket i HDPE-flasker og induksjonsforseglet.

Stabiliteten til tablettformuleringene beskrevet i tabell 29 (lagret ved 40 °C og 75 % RH i 60 cm³ HDPE-flasker, induksjonsforseglet uten tørkemiddel) er vist i tabell 29.

TABELL 29: Formuleringens stabilitet

	Mengde De-BOC (% vekt/vekt)										
Tid	Tab- lett 1	Tab- lett 2	Tab- lett 3	Tab- lett 4	Tab- lett 5	Tab- lett 6	Tab- lett 7	Tab- lett 8	Tab- lett 9	Tablett 10	Tablett 11
Opp- rin- nelig	0,058	0,052	ID	ID	ID	ID	ID	ID	ID	ID	ID
2 uker	0,344	0,273	0,119	0,194	0,136	0,196	0,069	0,102	0,076	0,095	0,093
1 måned	0,617	0,483	0,192	0,342	0,350	0,749	0,139	0,369	0,36	0,245	0,226
2 måneder	1,318	0,925	0,720	0,799	0,464	1,411	0,312	0,512	0,496	0,500	0,474
3 måneder	2,66	1,765	Ikke testet	Ikke testet	Ikke testet	Ikke testet	Ikke testet	0,755	0,760	Ikke testet	Ikke testet

Som det kan ses ut fra tabell 29, er mengden av De-Boc som er til stede i hver av disse tablettformuleringene etter 2 måneder, større enn for kapselen og tablettformuleringene ifølge den foreliggende oppfinnelsen beskrevet i eksempel 1 og 2.

Eksempel 4: En dobbelblindet placebokontrollert enkeltdosestudie utført med friske mannlige frivillige

5 En dobbelblindet placebokontrollert enkeltdosestudie av de farmakokinetiske parameterne til cariprazin (kapsler) med friske mannlige frivillige ble utført. Studiens design er vist i tabell 30.

Tabell 30: Studiedesign

Gruppe	Antall individer som mottok aktivt legemiddel	Periode	Dose (mg)	Tilstand	Utvaskingsintervall før periode 2	PK-blodprøvetaking
I	6	1	1	Fastende		0-168 h
II	6	1	2,5	Fastende		0-336 h
I	6	2	2	Fastende	~ 2 uker	0-672 h
II	6	2	1,5	Fastende	4 uker	0-336 h
III	6	1	0,5	Fastende		0-168 h

10 Kapslenes sammensetning er gitt nedenfor i tabell 31:

TABELL 31: Kapselens sammensetning

Ingrediens	Mengde (mg)		
	0,5 mg kapsel	2,5 mg kapsel	12,5 mg kapsel
cariprazin-hydroklorid	0,543	2,713	13,563
Mikrokrystallinsk cellulose	59,457	58,177	51,690
Kalsiumhydrogenfosfat, vannfritt	40,00	39,110	34,747

De gjennomsnittlige farmakokinetiske parameterne observert etter administrering av en enkeltdose på 0,5 til 2,5 mg cariprazin er vist nedenfor i tabell 32.

5 **Tabell 32: Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere**

Behandlingsgruppe	Periode	Dose (mg)	C _{max} (ng/ml)	AUC ₀₋₁₆₈ (ng/ml*h)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
III	1	0,5	0,14	14,09	6	216,7
I	1	1	0,76	35,36	3	185,3
II	2	1,5	1,19	46,66	3	129,9
I	2	2	2,53	95,33	3	130,0
II	1	2,5	2,50	97,46	4	138,5

Gjennomsnittlige maksimale plasmakonsentrasjoner (C_{max}) ble generelt oppnådd innen ca. 3 til ca. 6 timers dosering. T_{max}-verdiene var ca. 3 til ca. 6 timer.

10

Farmakokinetikken til trans-1{4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea hydroklorid over enkeltdoseområdet på 0,5 mg til 2,5 mg foreslår omtrentlig doseproporsjonalitet ved eksponering i forhold til gjennomsnittlig AUC. Lineært beregnede farmakokinetiske parametere (basert på 2,0 mg data (tabell 35, 80 % til AUClast, behandling I) for doseringer høyere enn 2,0 mg og på 0,5 mg data for doseringer lavere enn 0,5 mg (tabell 33) er vist i tabell 33.

15

TABELL 33: Lineært beregnede farmakokinetiske parametere

Dose (mg)	Gjennomsnittlig C _{max} (ng/ml)	Gjennomsnittlig AUC ₀₋₁₆₈ (ng/ml * h)
0,1	0,03	2,82
0,25	0,09	1,05
3	3,80	96,8
4,5	5,70	145,2
5	6,33	161,4

Dose (mg)	Gjennomsnittlig C_{max} (ng/ml)	Gjennomsnittlig AUC_{0-168} (ng/ml * h)
6	7,60	193,6
7,5	9,50	242,1
9	11,39	290,4
12,5	15,83	403,5
15	18,99	484,2

5 Fagmannen vil ved hjelp av denne beskrivelsen enkelt kunne bestemme farmakokinetiske parametere for en hvilken som helst spesifikk dosering av cariprazin brukt i en formulering.

Eksempel 5: En enkeltcenter, randomisert, åpen, parallellgruppe enkeltdosestudie

10 Formålene med denne studien var (i) å undersøke effekten av mat på den orale biotilgjengeligheten til cariprazin (2 mg tablett), (ii) å undersøke effekten av kjønn på den orale biotilgjengeligheten til cariprazin etter en oral enkeltdose (2 mg tablett) og (iii) å evaluere farmakokinetikken til cariprazin og dens metabolitter etter en oral dose (2 mg tablett).

15

Metodologi

20 Denne kliniske studien ble utført som en enkeltcenter, randomisert, åpen, parallellgruppe enkeltdosestudie. Totalt 42 friske mannlige og kvinnelige pasienter mellom 18 og 45 år ble valgt, med et omtrentlig forhold mellom menn og kvinner på 1:1.

25 Dosering skjedde i to behandlingsøkter (behandling 1 og behandling 2) med 5 til 7 dagers mellomrom. Individene ble randomisert i et forhold på ~ 1:1 menn- kvinner for å motta én av følgende behandlinger:

Behandling 1:

Oral enkeltdose på én 2 mg cariprazintablett under fastende forhold (12 kvinnelige, 11 mannlige individer)

5 **Behandling 2:**

Oral enkeltdose på én 2 mg cariprazintablett under ikke-fastende forhold (10 kvinnelige, 9 mannlige individer)

10 Individene ble gitt studiens legemiddel med 240 ml vann i klinikken under ikke-fastende/fastende forhold kl. 0800 på dag 1. Individer som tok behandling 1, gjennomgikk en 10-timers faste over natten før dosering på dag 1 og fortsatte å faste for en ytterligere 4 timers post-dose. Individer som tok behandling 2, gjennomgikk en 10-timers faste over natten før de spiste en standardisert høyfett-frokost/frokost ifølge Det amerikanske mat- og legemiddelverket kl. 15 0730 på doseringsdag 1.

Denne studien varte i 30 dager (Dag -1 til innsamling av den siste farmakokinetiske (PK)-blodprøven på dag 29.

20 **Pasientevalueringer****Vurdering av vitale tegn/bivirkninger**

25 Hjerterate og blodtrykk ble målt i ryggleie (individet var liggende i minst 5 minutter før testingen) på samme arm gjennom hele studien og før eventuelt korresponderende blodtrykk ble samlet inn. I tillegg til screeningen og målinger ved slutten av studien ble vitale tegn (blodtrykk (BP) og puls) målt på:

Dag 1: (0,0 (pre-dose), 2, 4, 8 og 12 timers post-dose)

Dag 2: 25 timer etter doseadministrering på dag 1

30 Dag 3: 48 timer etter doseadministrering på dag 1

Dag 5: 96 timer etter doseadministrering på dag 1

Blodprøvetaking

Blodprøvetaking ble utført på følgende tider for å bestemme konsentrasjoner av cariprazinplasma:

0,0 (pre-dose), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 168, 336, 504 og 672 timers post-dose.

5

De gjennomsnittlige farmakokinetiske parameterne observert under studien er presentert i tabell 34.

Tabell 34: Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere

Behandlingsgruppe	C _{max} (ng/ml)	AUC _{last} (ng.h/ml)	AUC ∞ -obs (ng.h/ml)	T _{max} (h)	T _{1/2} (h)
Behandling 1 (fastende)	1,99	80,69	89,87	4,91	202,60
Behandling 1 (ikke-fastende)	1,72	89,22	96,96	9,21	198,33

10

Eksempel 6: En flerdosestudie utført med friske mannlige frivillige

Trettito friske mannlige individer (gjennomsnittsalder = 24,9 år) ble randomisert i 4 trupper (I-IV). I hver gruppe mottok 2 individer placebo og 6 individer mottok én av følgende behandlinger:

15

(I) 7 doser på 0,5 mg cariprazin administrert annenhver dag;

(II) 14 doser på 0,5 mg cariprazin hver dag;

(III) 2 doser på 0,5 mg cariprazin etterfulgt av 12 doser på 1,0 mg cariprazin hver dag; og

20

(IV) 21 doser på 1,0 mg cariprazin hver dag;

Plasmaprøver ble analysert for cariprazin ved hjelp av et validert LC-MS/MS-assay (Internasjonal standard: deutererte forbindelser; prøvefremstilling: Væske-væske-ekstraksjon etter alkalisering; Prøvevolum: 1 ml; kalibreringsområde: 0,05 - 25 ng/ml; Ionisering: +ESI med MRM-modus).

25

Studiens design er vist nedenfor i tabell 35.

Tabell 35: Studiedesign

Gruppe	Antall individer som mottok aktivt legemiddel	Doseringsfrekvens	Dose, mg	Dager	Tilstand	PK-blodprøvetaking		
						PK-profil etter første dose	Pre-doseprøver	PK-profil etter siste dose
I	6	én gang annenhver dag	0,5	1,3,5,7,9,11,13	Fastende	0-48 h	Dag 3, 5, 7, 9, 11	0-3 uker
II	6	én gang daglig	0,5	1-14	Fastende	0-24 h	Dag 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13	0-9 uker
III	6	én gang daglig	0,5/1	1-2 (0,5 mg) 3-14 (1 mg)	Fastende	0-24 h	Dag 2, 3, 4, 5, 7,9,11,13	0-9 uker
IV	6	én gang daglig	1	1-21	Fastende	0-24 h	Dag 2, 3, 5, 8, 11, 14, 16, 18, 19, 20	0-9 uker

De observerte gjennomsnittlige farmakokinetiske parameterne er vist i tabell 36.

5

Tabell 36: Gjennomsnittlige farmakokinetiske parametere

Behandlingsgruppe	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	AUC _{0-τ} ng/ml*h
I	1,034 (22,3)	4, (3-6)	32,9 (21,6)
II	1,418 (18,0)	3,5 (2-4)	25,0 (22,8)
III	3,193 (25,9)	4 (2-4)	53,6 (30,6)
IV	3,897 (18,9)	(2-3)	56,8 (18,1)

Den foreliggende oppfinnelsen skal ikke begrenses i omfang av de spesifikke utførelsesformene beskrevet heri. Ulike modifikasjoner av oppfinnelsen i tillegg til de som er beskrevet heri vil slik være åpenbare for fagmannen ut fra den

10

foregående beskrivelsen og de medfølgende figurene. Slike modifikasjoner er ment å falle innenfor omfanget av de medfølgende kravene. Det skal videre forstås at alle verdier er omtrentlige og er tilveiebrakt for beskrivelse.

Patentkrav

5 **1.** Farmasøytisk formulering i en fast oral doseringsform omfattende trans-4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, et bufringsmiddel eller en eksipient valgt fra pregelatinisert stivelse og vannfritt kalsiumhydrogenfosfat, og hvori formuleringen omfatter mindre enn 1 % vekt/vekt trans-4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-amin eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav.

10

2. Formuleringen ifølge krav 1, omfattende ca. 0,5 til ca. 15 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav, hvori formuleringen tilveiebringer en in vivo plasmaprofil omfattende:

15

- (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 26,3 ng/ml,
- (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 10 ng.hr/ml og
- (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.

20

3. Formuleringen ifølge krav 2, hvori formuleringen omfatter ca. 0,5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og tilveiebringer en in vivo plasmaprofil omfattende:

25

- (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 0,9 ng/ml,
- (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 10 ng.hr/ml og
- (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.

30

4. Formuleringen ifølge krav 2, hvori formuleringen omfatter ca. 1 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og tilveiebringer en in vivo plasmaprofil omfattende:

- (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 1,8 ng/ml,
- (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 20 ng.hr/ml og
- (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.

- 5 **5.** Formuleringen ifølge krav 2, hvori formuleringen omfatter ca. 1,5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og tilveiebringer en in vivo plasmaprofil omfattende:
- (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 2,7 ng/ml,
 - (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 30 ng.hr/ml og
 - (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.
- 10 **6.** Formuleringen ifølge krav 2, hvori formuleringen omfatter ca. 2 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og tilveiebringer en in vivo plasmaprofil omfattende:
- (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 3,5 ng/ml,
 - 15 (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 40 ng.hr/ml og
 - (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.
- 20 **7.** Formuleringen ifølge krav 2, hvori formuleringen omfatter ca. 2,5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og tilveiebringer en in vivo plasmaprofil omfattende:
- (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 4,4 ng/ml,
 - (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 50 ng.hr/ml og
 - (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.
- 25 **8.** Formuleringen ifølge krav 2, hvori formuleringen omfatter ca. 3 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og tilveiebringer en in vivo plasmaprofil omfattende:
- 30 (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 5,3 ng/ml,
 - (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 60 ng.hr/ml og
 - (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.

9. Formuleringen ifølge krav 2, hvori formuleringen omfatter ca. 6 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og tilveiebringer en in vivo plasmaprofil omfattende:

- 5 (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 10,5 ng/ml,
 (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 120 ng.hr/ml og
 (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.

10. Formuleringen ifølge krav 2, hvori formuleringen omfatter ca. 9 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og tilveiebringer en in vivo plasmaprofil omfattende:

- 10 (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 15,8 ng/ml,
 (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 180 ng.hr/ml og
 15 (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.

11. Formuleringen ifølge krav 2, hvori formuleringen omfatter ca. 12,5 mg trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav og tilveiebringer en in vivo plasmaprofil omfattende:

- 20 (i) en gjennomsnittlig $C_{\max}$ på mindre enn ca. 21,9 ng/ml,
 (ii) en gjennomsnittlig $AUC_{0-\infty}$ på mer enn ca. 250 ng.hr/ml og
 (iii) en gjennomsnittlig $T_{\max}$ på ca. 3 eller flere timer.

12. Formuleringen som enten i krav 1 eller krav 2, hvori formuleringen omfatter trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea hydroklorid.

13. Formuleringen som enten i krav 1 eller krav 2, omfattende:

- 30 (a) mellom ca. 0,5 % og ca. 15 % trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea hydroklorid,
 (b) mellom ca. 0,1 % og ca. 20 % natriumkarbonat,
 (c) mellom 0 % og ca. 10 % talkum

- (d) mellom 0 % og ca. 5 % kolloidal silisiumdioksid,
- (e) mellom 0 % og ca. 15 % natriumstivelsesglykolat,
- (f) mellom ca. 5 % og ca. 95 % mikrokrySTALLinsk cellulose, og
- (g) mellom ca. 0,1 % og ca. 3 % magnesiumstearat.

5

14. Formuleringen som enten i krav 1 eller krav 2, hvori formuleringen frisetter trans-1 {4-[2-[4-(2,3-diklorfenyl)-piperazin-1-yl]-etyl]-sykloheksyl}-3,3-dimetyl-urea eller et farmasøytisk akseptabelt salt derav i en rate på mer enn ca. 80 % innen ca. de første 60 minuttene etter administrering av formuleringen til en pasient med behov for denne.

10

15. Formuleringene som enten i krav 1 eller krav 2 for bruk i en fremgangsmåte for å behandle schizofreni, bipolar lidelse eller akutt mani.