



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2421534 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.
A61K 31/495 (2006.01)
A61K 9/08 (2006.01)
A61P 25/00 (2006.01)
A61P 25/22 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)
A61P 25/28 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2014.12.01
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet	2014.09.03
(86)	Europeisk søknadsnr	10714164.0
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.04.16
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2012.02.29
(30)	Prioritet	2009.04.24, DK, 200900531 2009.04.24, US, 214540
(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 ME RS
(73)	Innehaver	H. Lundbeck A/S, Ottiliavej 9, 2500 Valby, Danmark
(72)	Oppfinner	TREPPENDAHL, Svend, Frederiksdalsvej 221, DK-2830 Virum, Danmark LOPEZ DE DIEGO, Heidi, Hælderne 5, DK-2850 Nærum, Danmark
(74)	Fullmektig	Bryn Aarflot AS, Postboks 449 Sentrum, 0104 OSLO, Norge

(54)	Benevnelse	Flytende formuleringer av salter av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin
(56)	Anførte publikasjoner	WO-A1-03/029232 WO-A1-2007/144005 WO-A1-2007/144006 WO-A1-2008/113358 WO-A2-2008/113359 CAIRA M R: "CRYSTALLINE POLYMORPHISM OF ORGANIC COMPOUNDS" TOPICS IN CURRENT CHEMISTRY, SPRINGER, BERLIN, DE LNKD- DOI:10.1007/3-540-69178-2_5, vol. 198, 1 January 1998 (1998-01-01), pages 163-208, XP001156954

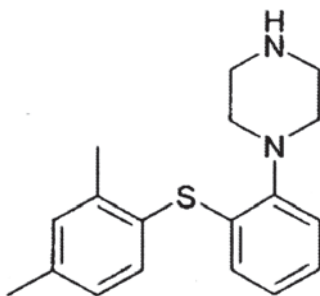
Beskrivelse

Oppfinnelsens område

Foreliggende oppfinnelse angår flytende farmasøytiske formuleringer av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin.

Bakgrunn for oppfinnelsen

Forbindelsen 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin (forbindelse I) har blitt beskrevet i WO 03/029232 som den frie basen. Forbindelse I har molekylstruktur som vist nedenfor.



Forskjellige farmasøytisk akseptable syreaddisjonssalter av forbindelse I har blitt beskrevet i WO 2007/144005, inkludert melkesyreaddisjonssaltet.

Forbindelse I har blitt rapportert å utøve hemming av serotonintransportøren (WO 03/029232) og er erklært å være anvendelig for behandling av affektive lidelser, f.eks. depresjon og angst. I tillegg utøver forbindelse I 5-HT₃-antagonisme og 5-HT_{1A}-agonisme hvilket antyder at denne forbindelsen er anvendelig f.eks. ved behandling av kognitiv svekkelse hos deprimerte pasienter, og behandling av smerte og residualsymptomer ved depresjon (WO 2007/144005 og WO 2008/113359).

In vitro og *in vivo* forsøk utført med forbindelse I som beskriver reseptoreffektivitet og sykdomsfarmakologi er skissert i WO 03/029232, WO 2007/144005 og WO 2008/ 113359.

Forbindelse I har blitt testet i kliniske forsøk hos pasienter ved anvendelse av HAM-D (Hamilton Rating Scale for Depression) som klinisk endepunkt; for detaljer se WO 2008/113359. HAM-D-skalaen kan anvendes for å vurdere alvorlighetsgraden av depresjon hos pasienter ved hjelp av et spørreskjema med 24 spørsmål ("items"). I henhold til resultatet av den kliniske studien er forbindelse I antatt å være spesielt anvendelig ved behandling av depresjon for å unngå søvn- og seksuelt relaterte bivirkninger (WO 2008/113359).

For mange farmasøytiske forbindelser er oral administrering av en tablett, kapsel, pille eller lignende ment for svelging, den foretrukne administreringsformen. Imidlertid

kan noen pasienter, f.eks. eldre og pediatriske pasienter ha vanskeligheter med å svelge, og flytende oppløsninger kan være et passende alternativ for å unngå behovet for å svelge tabletter, kapsler, piller, osv. En flytende oppløsning tilveiebringer videre en mulighet for et fleksibelt doseregime. For å begrense volumet av en flytende løsning er det nødvendig å ha en høy konsentrasjon av den aktive ingrediensen i løsningen, som i sin tur krever en høy oppløselighet av den aktive ingrediensen.

Foreliggende oppfinnelse angår flytende formuleringer av forbindelse I.

Oppsummering av oppfinnelsen

Oppfinnerne av foreliggende oppfinnelse har overraskende funnet at L-melkesyreaddisjonssaltet (=L-laktat), D-melkesyreaddisjonssaltet (=D-laktat) og DL-melkesyreaddisjonssaltet (=DL-laktat) av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin er høyt oppløselig. Følgelig angår foreliggende oppfinnelse en flytende formulering omfattende L-melkesyreaddisjonssaltet, D-melkesyreaddisjonssaltet og/eller DL-melkesyreaddisjonssaltet av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin.

I én utførelsesform angår oppfinnelsen en forbindelse som er L-melkesyreaddisjonssaltet av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin.

I én utførelsesform angår oppfinnelsen en forbindelse som er D-melkesyreaddisjonssaltet av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin.

I én utførelsesform angår oppfinnelsen anvendelse av et salt ifølge foreliggende oppfinnelse ved fremstilling av et flytende farmasøytisk preparat for behandling av visse sykdommer.

I én utførelsesform angår oppfinnelsen et salt ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse ved behandling av visse sykdommer, hvori nevnte salter er i en flytende formulering.

I én utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en beholder omfattende en flytende formulering ifølge foreliggende oppfinnelse, hvori nevnte beholder er utstyrt med en dråpeinnsats.

Figurer

Figur 1: XRPD for L-laktat anhydrat 1 (AH1)

Figur 2: XRPD for L-laktat monohydrat 1 (MH1)

Figur 3: XRPD for L-laktat monohydrat 2 (MH2)

Figur 4: XRPD for DL-laktat alfa-form (α)

Figur 5: XRPD for DL-laktat beta-form (β)

Figur 6: XRPD for DL-laktat monohydrat (MH), med innhold av α -form

Figur 7: XRPD for DL-laktat gamma-form (γ), med innhold av α -form

Detaljert beskrivelse av oppfinnelsen

Formuleringene som foreliggende oppfinnelse angår er alle farmasøytiske preparater.

Karakterisering av den krystallinske basen og de tidligere kjente saltene av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin er beskrevet i WO 2008/113359. Vannløselighetene av disse saltene er vist i Tabell 2. Tabell 1 viser XRPD-refleksjoner, smeltepunkt og oppløselighetsdata for salter ifølge foreliggende oppfinnelse. Som vist ved dataene fra Tabell 1 og 2, har DL-melkesyreaddisjonssalt β -formen og L-melkesyreaddisjonssalt MH2 usedvanlig høye oppløseligheter. Følgelig ville disse saltformene være egnet for anvendelse i flytende formuleringer omfattende 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin. I henhold til tabell 2 har også mesylatsaltet fordel av usedvanlig høy oppløselighet. Imidlertid medfører bruk av metansulfonsyre (mesylat) i kombinasjon med alkoholholdige løsningsmidler ved syntese av farmasøytiske preparater risiko for å oppnå alkylmesylat-forurensninger som kan være genotoksiske (*Mutat. Res.* 581 (2005) 23-34; *Eur. J. Pharm. Sci.* 28 (2006) 1-6). Laktatsalter er følgelig bedre enn mesylatsalter for anvendelse i farmasøytiske preparater.

Som passende blir L-melkesyreaddisjonssaltet, D-melkesyreaddisjonssaltet og DL-melkesyreaddisjonssaltet av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin referert til som salter ifølge foreliggende oppfinnelse. Både L-melkesyreaddisjonssaltet og DL-melkesyreaddisjonssaltet finnes i flere polymorfe former som vist i eksemplene. Spesielt nevnes DL-melkesyreaddisjonssalt β -formen som saltet ifølge foreliggende oppfinnelse. For enkelthets skyld blir melkesyreaddisjonssalter også referert til som laktater eller laktatsalter.

De polymorfe formene er karakterisert ved deres respektive XRPD-refleksjoner listet opp i Tabell 1 og vist i figurene 1-7.

I foreliggende kontekst er AH1-formen av L-laktatsaltet ment å angi en anhydrat-form karakterisert ved XRPD-refleksjoner ved 4.65, 10.96 og 13.97 ($^{\circ}2\theta$), og ytterligere karakterisert ved fig. 1.

I foreliggende kontekst er MH1-formen av L-laktatsaltet ment å indikere en første monohydratform karakterisert ved XRPD-refleksjoner ved 4.36, 8.73, 11.18, 11.81, 12.78 og 13.11 ($^{\circ}2\theta$), og ytterligere karakterisert ved fig. 2.

I foreliggende kontekst er MH2-formen av L-laktat saltet ment å indikere en andre monohydratform karakterisert ved XRPD-refleksjoner ved 5.33, 9.75, 10.10, 14.44 og 14.63 ($^{\circ}2\theta$), og videre karakterisert ved fig. 3.

I foreliggende kontekst er α -formen av DL-laktatsaltet ment å angi en første polymorf karakterisert ved XRPD-refleksjoner ved 6.67, 8.33, 9.44, 11.82 og 15.35 ($^{\circ}2\theta$), og videre karakterisert ved fig. 4.

I foreliggende kontekst er β -formen av DL-laktatsaltet ment å angi en andre

polymorf karakterisert ved XRPD-refleksjoner ved 6.01, 10.10, 10.32, 12.06, 12.84, 13.08 og 13.58 ($^{\circ}2\theta$), og videre karakterisert ved fig. 5.

I foreliggende kontekst er MH-formen av DL-laktatsaltet ment å angi en monohydratform karakterisert ved XRPD-refleksjoner ved 4.37, 8.73, 11.14, 11.78, 12.75 og 13.11 ($^{\circ}2\theta$), og videre karakterisert ved fig. 6.

I foreliggende kontekst er γ -formen av DL-laktatsaltet ment å angi en tredje polymorf karakterisert ved XRPD-refleksjoner 4.63, 10.94, 11.65 og 13.93 ($^{\circ}2\theta$), og videre karakterisert ved fig. 7.

Melkesyre er også kjent som 2-hydroksypropionsyre, og den danner et 1:1 syreaddisjonssalt med 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin som anvendes i foreliggende oppfinnelse.

1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin kan fremstilles som beskrevet i WO 03/029232 og WO 2007/144005. Eksemplene beskriver spesifikke metoder for å oppnå saltene ifølge foreliggende oppfinnelse. I korthet kan L-laktat AH1 og DL-laktat α -formen fremstilles ved å tilsette L-melkesyre eller DL-melkesyre, henholdsvis, til 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin eller *vice versa* i et egnet vannfritt organisk løsningsmiddel, slik som etylacetat, fulgt av utfelling, hvilken utfelling kan frembringes ved f.eks. avkjøling, fjerning av løsningsmiddel, tilsetning av et annet vannfritt løsningsmiddel eller en kombinasjon derav.

L-laktat MH1 dannes direkte ved å eksponere L-laktat AH1 for høyere relativ fuktighet. L-laktat MH2 er den mer stabile formen av L-laktat-monohydratene og blir dannet ved å tilsette 1 ml vann til 100 mg L-laktat MH1. Løseligheten i vann av L-laktat MH2 er 26 mg/ml. DL-laktat β -formen oppnås fra en oppslemming av DL-laktat α -formen i vann. β -formen er den mer stabile polymorfe modifikasjonen av DL-laktatet og har en løselighet på 8 mg/ml. DL-laktat MH oppnås ved eksponering av DL-laktat α -formen for høy relativ fuktighet. Ved oppvarming av DL-laktat MH1 har DL-laktat γ -formen blitt oppnådd. Gjennom hele foreliggende dokument (dersom ikke annerledes angitt) er en angivelse av en konsentrasjon av et salt ifølge foreliggende oppfinnelse, f.eks. 5 mg/ml, ment å angi en konsentrasjon ekvivalent med den angitte mengden av fri base, f.eks. 5 mg/ml.

Oppfinnerne har påpekt at tilstedeværelse av melkesyre i formuleringer ifølge foreliggende oppfinnelse øker oppløseligheten av salter ifølge foreliggende oppfinnelse. Tilstedeværelse av melkesyre, enten som D-, L- eller DL-melkesyre, kan øke løseligheten av salter ifølge foreliggende oppfinnelse til 20-25 mg/ml.

Kun salter av L-melkesyre og DL-melkesyre har blitt fremstilt; imidlertid er 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin ikke kiral, og L-laktatet og D-laktatet er enantiomerer, og derfor finnes D-laktatet (som speilbilde) i de samme krystallformene og har samme XRPD-mønstre, smeltepunkt og oppløselighet som L-laktatet.

Røntgenpulverdiffraktogrammer (XRPD) for forskjellige former av L-laktatsalt og DL-laktatsalt er vist i figur 1-7.

Flytende formuleringer kan være ment for oral eller parenteral administrering. Flytende formuleringer for parenteral administrering inkludert infusjonsløsninger er i mange aspekter lik andre flytende formuleringer, men er i tillegg karakterisert ved at de er sterile og isotone.

Den flytende orale formuleringen ifølge foreliggende oppfinnelse kan frembys som en sirup, en mikstur, en oral oppløsning, en suspensjon, eller som en konsentrert oral formulering. En fordel med disse administreringsformene er at pasienten ikke må svelge en fast form, hvilket kan være vanskelig, spesielt for eldre og pediatriske pasienter eller for pasienter med traumer i munnen eller halsen.

Siruper og miksturer er typisk søtede, smakssatte væsker inneholdende en aktiv farmasøytisk ingrediens. Siruper har typisk høyere innhold av sukker, og miksturer inneholder ofte også alkohol. En oral oppløsning er en oppløsning av den aktive ingrediensen. En suspensjon er et tofase-system omfattende faste partikler dispergert i en væske. Administrering av siruper, miksturer, orale løsninger og suspensjoner innebærer typisk inntak av relativt store mengder væske, dvs. 10-50 ml.

I kontrast til dette blir de konsentrerte orale formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse administrert til pasienten ved å måle opp et på forhånd bestemt volum av nevnte formulering fra en egnet dispenser, tilsette det resulterende volumet til et glass med væske (vann, juice eller lignende) hvoretter pasienten drikker væsken. Hensiktsmessig er volumet som måles opp lite, f.eks. mindre enn 2 ml, slik som mindre enn 1 ml, slik som mindre enn 0,5 ml. Som et eksempel på et slikt produkt har reguleringsmyndighetene i Storbritannia, Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA), godkjent en konsentrert oral formulering omfattende det antidepressive midlet citalopram ved 40 mg/ml.

I en bestemt utførelsesform blir en konsentrert oral formulering ifølge foreliggende oppfinnelse administrert til pasienten ved å måle opp et på forhånd bestemt antall dråper av nevnte formulering fra en egnet dispenser, f.eks. en beholder med en dråpeinnsats, tilsette dråpene til et glass med væske (vann, juice eller lignende) hvoretter pasienten drikker væsken. I denne konteksten er en dråpeinnsats en innsats tilpasset til en beholder som bevirker at en væske inne i nevnte beholder kan deles ut fra nevnte beholder i atskilte dråper.

Foreløpige resultater har indikert at de konsentrerte orale formuleringene ifølge foreliggende oppfinnelse er tilbøyelige til å være ustabile ved eksponering for lys. For å overvinne dette potensielle problemet kan formuleringen lagres beskyttet mot lys f.eks. i en ugjennomsiktig beholder eller i en beholder som er beskyttet mot lys ved en boks.

Konsentrasjonen av et salt ifølge foreliggende oppfinnelse i konsentrerte orale formuleringer bestemmes av antall dråper (eller volumet) det er ønskelig å oppsamle og mengden av saltene det er ønsket å administrere. Det gjelder generelt at oppmåling av omtrent 5-20 dråper er et optimalt kompromiss mellom sikkerhet/effekt av behandlingen på den ene siden og hensiktsmessighet på den andre. Dersom konsentrasjonen av saltene ifølge foreliggende oppfinnelse er for høy, dvs. dersom kun et lite antall dråper skal måles opp, kan det sette på spill sikkerheten eller effekten av behandlingen. Med et lite antall dråper, vil én eller to dråper mer eller mindre enn ønsket betydelig øke usikkerheten av den tilveiebrakte dosen. På den annen side, dersom konsentrasjonen av saltene ifølge foreliggende oppfinnelse er for lav, er antallet dråper som skal måles opp høyt, hvilket er besværlig for pasienten eller pleieren.

Med daglige doser på 2,5 mg kunne en konsentrert oral formulering med en konsentrasjon på 2,5 mg aktiv ingrediens per ml være passende. En konsentrasjon på 2,5 mg per ml og et dråpetall på 20 dråper/ml ville gjøre det mulig å administrere 20 dråper for en dose på 2,5 mg.

Med daglige doser på 2,5 mg kunne en konsentrert oral formulering med en konsentrasjon på 5 mg aktiv ingrediens per ml være passende. En konsentrasjon på 5 mg per ml og et dråpetall på 20 dråper/ml ville gjøre det mulig å administrere 10 dråper for en dose på 2,5 mg.

Med daglige doser på 2,5 mg kunne en konsentrert oral formulering med en konsentrasjon på 10 mg aktiv ingrediens per ml være passende. En konsentrasjon på 10 mg per ml og et dråpetall på 20 dråper/ml ville gjøre det mulig å administrere 5 dråper for en dose på 2,5 mg.

Med daglige doser på 5 mg kunne en konsentrert oral formulering med en konsentrasjon på 5 mg aktiv ingrediens per ml være passende. En konsentrasjon på 5 mg per ml og et dråpetall på 20 dråper/ml ville gjøre det mulig å administrere 20 dråper for en dose på 5 mg.

Med daglige doser på 5 mg kunne en konsentrert oral formulering med en konsentrasjon på 10 mg aktiv ingrediens per ml være passende. En konsentrasjon på 10 mg per ml og et dråpetall på 20 dråper/ml ville gjøre det mulig å administrere 10 dråper for en dose på 5 mg.

Med daglige doser på 5 mg kunne en konsentrert oral formulering med en konsentrasjon på 20 mg aktiv ingrediens per ml være passende. En konsentrasjon på 20 mg per ml og et dråpetall på 20 dråper/ml ville gjøre det mulig å administrere 5 dråper for en dose på 5 mg.

Med daglige doser på 10 mg kunne en konsentrert oral formulering med en konsentrasjon på 10 mg aktiv ingrediens per ml være passende. En konsentrasjon på 10 mg per ml og et dråpetall på 20 dråper/ml ville gjøre det mulig å administrere 20 dråper

for en dose på 10 mg.

Med daglige doser på 10 mg kunne en konsentrert oral formulering med en konsentrasjon på 20 mg aktiv ingrediens per ml være passende. En konsentrasjon på 20 mg per ml og et dråpetall på 20 dråper/ml ville gjøre det mulig å administrere 10 dråper for en dose på 10 mg.

Med daglige doser på 20 mg kunne en konsentrert oral formulering med en konsentrasjon på 20 mg aktiv ingrediens per ml være passende. En konsentrasjon på 20 mg per ml og et dråpetall på 20 dråper/ml ville gjøre det mulig å administrere 20 dråper for en dose på 20 mg.

Følgelig omfatter, i én utførelsesform, en konsentrert oral formulering ifølge foreliggende oppfinnelse omtrent 2,5-20 mg/ml av et salt ifølge foreliggende oppfinnelse. Spesielle eksempler omfatter omtrent 5-20 mg/ml, omtrent 5-15 mg/ml, omtrent 5-10 mg/ml, og omtrent 2,5, 5, 7,5, 10, 15 eller 20 mg/ml.

I én utførelsesform omfatter en konsentrert oral formulering ifølge foreliggende oppfinnelse minst 2,5 mg/ml av et salt ifølge foreliggende oppfinnelse.

I én utførelsesform omfatter en konsentrert oral formulering ifølge foreliggende oppfinnelse minst 5 mg/ml av et salt ifølge foreliggende oppfinnelse.

I én utførelsesform omfatter en konsentrert oral formulering ifølge foreliggende minst 10 mg/ml av et salt ifølge foreliggende oppfinnelse.

I én utførelsesform omfatter en konsentrert oral formulering foreliggende minst 20 mg/ml av et salt ifølge foreliggende oppfinnelse.

I tillegg til et salt ifølge foreliggende søknad, kan den orale formuleringen ifølge foreliggende søknad, og spesielt de konsentrerte orale formuleringene omfatte løsningsmidler, buffere, surfaktanter, modifikatorer av overflatespenning, viskositetsmodifiserende stoffer, konserveringsmidler, antioksidanter, fargestoffer, smaksmaskerende midler, smaksstoffer osv.

Eksempler på løsningsmidler omfatter vann og andre løsningsmidler, som er blandbare med vann eller solubiliseringsmidler og egnet for orale formål. Eksempler på egnede løsningsmidler er etanol, propylenglykol, glyserol, polyetylenglykol, poloksamerer, sorbitol og benzylalkohol. Vannløseligheten av den aktive ingrediensen kan ytterligere økes ved å tilsette løsningen et farmasøytisk akseptabelt ko-løsningsmiddel, et syklodekstrin eller et derivat derav.

Et buffersystem kan anvendes for å opprettholde pH av formuleringen i et optimalt pH-område. Et buffersystem er en blanding av passende mengder av en svak syre slik som eddiksyre, fosforsyre, ravsyre, vinsyre, melkesyre eller sitronsyre og dens konjugate base. Ideelt har buffersystemet tilstrekkelig kapasitet til å forbli i det tiltenkte pH-området ved fortynning med en nøytral, en svakt sur eller en svakt basisk drikk.

Surfaktanter er substanser som solubiliserer aktive forbindelser, som er utilstrekkelig oppløselige i et vandig medium, vanligvis med dannelse av miceller. Foretrukket skulle surfaktanten som anvendes være ikke-ionisk på grunn av lavere toksisitet. Høye konsentrasjoner av surfaktanter kan anvendes for å muliggjøre fortynning under administrering uten utfelling. Eksempler på surfaktanter omfatter tween, span og mono- og diglyserider.

Modifikatorer av overflatespenning kan inkluderes for å justere dråpetallet for de konsentrerte orale formuleringene. Et eksempel på en modifikator av overflatespenning er etanol, som reduserer overflatespenningen og øker dråpetallet.

Viskositetsmodifiserende stoffer kan inkluderes for å justere dråpehastigheten for en konsentrert oral formulering. Dråpehastigheten for en formulering som skal måles opp i atskilte dråper fra en beholder utstyrt med en dråpeinnsats skulle foretrukket ikke overstige 2 dråper per sekund. Eksempler på viskositetsmodifiserende stoffer omfatter etanol, hydroksyetylcellulose, karboksymetylcellulosenatrium, metylcellulose, polyvinylalkohol, polyvinylpyrrolidon, polyetylglykol og glyserin.

Konserveringsmidler kan tilsettes for å forhindre vekst av mikroorganismer slik som bakterier, gjær og sopp i flytende formuleringer som sannsynligvis vil anvendes gjentatte ganger. Egnede konserveringsmidler bør være farmasøytisk akseptable, fysikokjemisk stabile og effektive i det ønskede pH-området. Eksempler på konserveringsmidler omfatter etanol, benzosyre, sorbinsyre, metylparaben, propylparaben og benzylalkohol.

En legemiddelsubstans er typisk mer følsom for kjemisk nedbrytning i oppløst enn i fast form; følgelig kan det være nødvendig å innbefatte en antioksidant i den flytende formuleringen. Eksempler på antioksidanter omfatter propylgallat, askorbylpalmitat, askorbinsyre, natriumsulfitt, sitronsyre og EDTA.

Fargestoffer kan anvendes i noen formuleringer for å presentere et ensartet utseende av produktet. Noen aktive ingredienser kan videre være svært følsomme for lys og det kan vise seg å være nødvendig å tilsette fargestoffer til dråpeformuleringene for å beskytte dem mot lys og for å stabilisere dem. Egnede fargestoffer omfatter for eksempel tartrazin og gul-orange.

Søtningsmidler kan maskere ubehagelig smak assosiert med noen formuleringer eller for å oppnå en ønsket smak. Eksempler på søtningsmidler er sakkarin, natriumsalt av sakkarin, glukose, sorbitol, glyserol, acesulfam-kalium og neohesperidin-dihydrochalcon. Smaken kan optimaliseres ytterligere ved tilsetning av ett eller flere smaksmidler. Egnede smaksmidler er fruktsmak slik som kirsebær, bringebær, solbær, sitron eller jordbærsmak eller annen smak slik som lakris, anis, peppermynte, karamell osv. Spesielle eksempler på konsentrerte orale formuleringer av melkesyre-addisjonssalter av forbindelse I, som kan administreres med en dråpeinnsats, er listet

opp nedenfor. Ytterligere eksempler er gitt i eksempelavsnittet. Med aktiv forbindelse menes DL-laktat, L-laktat eller D-laktatsaltet av forbindelse I. 1 % av den fri base-formen av forbindelse I tilsvarer 1,3 % av den aktive forbindelsen. 2 % av fri base-formen av forbindelse I svarer til 2,6 % av den aktive forbindelsen. Eksempelene er kun ment å illustrere oppfinnelsen og bør ikke tolkes som begrensende.

0,33 % aktiv forbindelse
 0,08 % metylparahydroksybenzoat
 0,02 % propylparahydroksybenzoat
 0,2 % hydroksetylcellulose
 Vann q.s. til 100 %

0,65 % aktiv forbindelse
 5 % hydroksetylpropyl-betasyklodekstrin
 0,02 % propylgallat
 0,2 % sorbinsyre
 Vann q.s. til 100 %

1,3 % aktiv forbindelse
 0,1 % hydroksetylcellulose
 Vann q.s. til 100 %

2,6 % aktiv forbindelse
 10 % hydroksetylpropyl-betasyklodekstrin
 Vann q.s. til 100 %

Den farmakologiske profilen for forbindelse I er beskrevet i WO 03/029232, WO 2007/144005 og WO 2008/113359. I korthet er forbindelse I en inhibitor av serotonintransportøren, en antagonist ved 5-HT₃-reseptoren og en agonist ved 5-HT_{1A}-reseptoren. Forbindelse I bevirker en økning i de ekstracellulære nivåene av serotonin, noradrenalin, dopamin og acetylkolin i rottehjerner [Moore et al, *Eur. Neuropsychopharmacol.*, 18, suppl 4, s. 321, 2008]. Søknad WO 2008/113359 beskriver også resultatene fra kliniske forsøk hos deprimerte pasienter med det tilsvarende HBr addisjonssaltet som viser et overraskende lavt nivå av søvn- og seksuelt relaterte bivirkninger.

På bakgrunn av dette er salter ifølge foreliggende oppfinnelse forventet å være anvendelige ved behandling av stemningsleieforstyrrelser slik som alvorlig depressiv lidelse, generalisert angstlidelse, panikklidelse, post-traumatisk stresslidelse og

depresjon forbundet med angst, dvs. koeksisterende depresjon og angst. Innvirkning på ekstracellulære acetylkolin-nivåer er forventet å overføres til en effekt på kognisjon, jfr. anvendelse av acetylkolinesterase-inhibitorer ved behandling av Alzheimers sykdom. Følgelig kan saltene ifølge foreliggende oppfinnelse også anvendes ved behandling av depresjon assosiert med kognitiv svikt og Alzheimers sykdom.

En del av pasienter med alvorlig depressiv lidelse vil respondere på behandling med f.eks. en selektiv serotonintransport-inhibitor i den betydning at de vil bli bedre på klinisk relevante skalaer, slik som HAMD eller MADRS, men hvor andre symptomer, slik som kognitive og/eller søvnsymptomer vedvarer. I foreliggende kontekst, blir disse pasientene referert til som å lide av depresjon med residualsymptomer. Saltene ifølge foreliggende oppfinnelse er forventet å være anvendelige ved behandling av slike pasienter.

Prekliniske data presentert f.eks. i WO 2008/113359 underbygger oppfatningen om at forbindelse I kan anvendes ved behandling av smerte. I én utførelsesform, er smerte eller smerte er forbundet med kronisk smerte inkludert fantomsmerte, nevropatisk smerte, diabetisk nevropati, postherpetisk nevralgi (PHN), karpaltunnel-syndrom (CTS), hiv-nevropati, komplekst regionalt smertesyndrom (CPRS), trigeminusnevralgi, ansiktsnevralgi, kirurgisk intervensjon (f.eks. post-operative analgetika), diabetisk vaskulopati, kapillær resistens, diabetes symptomer assosiert med insulitt, smerte forbundet med menstruasjon, smerte forbundet med kreft, tannpine, hodepine, migrene, tensjonstypehodepine, trigeminusnevralgi, temporomandibulært leddsyndrom, myofascial smerte, muskelskade, fibromyalgisyndrom, ben- og leddsmerte (osteoartritt), revmatoid artritt, revmatoid artritt og ødem som skyldes traume forbundet med brannskader, belastnings- eller brudd-bensmerte på grunn av osteoartritt, osteoporose, benmetastaser eller ukjente årsaker, gikt, fibrositt, myofascial smerte, toraksutgangs-syndromer, smerte i øvre del av ryggen eller smerte i korsryggen (hvor ryggsmerter er et resultat av systematisk, regional eller primær ryggradsykdom (radikulopati), bekkenmerte, hjerterelatert brystsmerte, ikke-hjerterelatert brystsmerte, ryggmargsskade (SCI)-assosiert smerte, sentral smerte etter slag, nevropati ved kreft, AIDS-smerte, sigdcellesmerte eller geriatrik smerte. I én utførelsesform er smerte irritabel tarmsyndrom (IBS).

Med utgangspunkt i den farmakologiske profilen er det også forventet at saltene ifølge foreliggende oppfinnelse kan være anvendelige ved behandling av spise-forstyrrelser, slik som overvekt, overspising, anoreksi og bulimi, og stoffmisbruk, slik som alkohol-, nikotin- og narkotikamisbruk.

Følgelig angår oppfinnelsen, i én utførelsesform, et salt ifølge foreliggende oppfinnelse for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra stemningsleieforstyrrelser; alvorlig depressiv lidelse; generalisert angstlidelse;

panikk lidelse; post-traumatisk stresslidelse; depresjon assosiert med kognitiv svikt, Alzheimers sykdom eller angst; depresjon med residualsymptomer; kronisk smerte; spiseforstyrrelse eller misbruk hvori nevnte salt er i en flytende formulering.

På grunn av et svært lavt nivå av bivirkninger observert ved behandling med 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin, kan en flytende formulering ifølge foreliggende oppfinnelse også være anvendelig som andrelinjebehandling for pasienter som ikke kan bruke andre medikamenter, slik som andre antidepressive midler, slik som selektive serotonin reopptakshemmere (SSRI), selektive noradrenalin reopptakshemmere (NRI), noradrenalin/ serotonin reopptakshemmere (SNRI) eller trisykliske antidepressiver (TCA) på grunn av søvn- eller seksuelt relaterte bivirkninger. I denne utførelsesformen har pasienten som skal behandles mottatt en annen medisinsk behandling (eller mottar den fortsatt), hvilken medisiner ble stanset eller redusert (eller må stanses eller reduseres) på grunn av søvn- eller seksuelt relaterte bivirkninger. I én utførelsesform er nevnte flytende formulering en konsentrert oral formulering.

I én utførelsesform har pasienten som skal behandles blitt diagnostisert med sykdommen som nevnte pasient blir behandlet for.

En typisk oral dose er i området på fra omtrent 0,01 til omtrent 5 mg/kg kroppsvekt per dag, foretrukket fra omtrent 0,01 til omtrent 1 mg/kg kroppsvekt per dag, administrert i én eller flere doser slik som 1 til 3 doser. Den nøyaktige dosen vil avhenge av frekvensen og metoden for administrering, kjønn, alder, vekt og generell tilstand av subjektet som behandles, karakteren og alvorlighetsgraden av lidelsen som behandles og eventuelle ledsagende sykdommer som skal behandles og andre faktorer innlysende for fagfolk på området.

En typisk oral dose for voksne er i området på 0,5-50 mg/dag av et salt ifølge foreliggende oppfinnelse, slik som 1-10 mg/dag. Dette kan typisk oppnås ved administrering av 0,5-50 mg, slik som 0,5, 1, 2,5, 5, 10, 15, 20, 25, 30 eller 40 mg av et salt ifølge foreliggende oppfinnelse én eller to ganger daglig. I tilfelle av pediatrik behandling kan dosen reduseres i henhold til alder og/eller kroppsvekt.

En "terapeutisk effektiv mengde" av en forbindelse som anvendt heri betyr en mengde tilstrekkelig til å helbrede, lindre eller delvis stanse de kliniske manifestasjonene av en gitt sykdom og komplikasjoner derav i en terapeutisk intervensjon omfattende administrering av nevnte forbindelse. En mengde tilstrekkelig til å oppnå dette er definert som "terapeutisk effektiv mengde". Betegnelsen omfatter også mengder tilstrekkelig til å helbrede, lindre eller delvis stanse de kliniske manifestasjonene av en gitt sykdom og komplikasjoner derav ved en behandling omfattende administrering av nevnte forbindelse. Effektive mengder for hvert formål vil avhenge av alvorlighetsgraden av sykdommen eller skaden så vel som vekt og generell tilstand av subjektet. Det vil forstås at bestemmelse av en passende dosering kan oppnås ved anvendelse av rutinemessig

eksperimentering, ved å stille opp en matrise av verdier og teste forskjellige punkter i matrisen, hvilket alt er innenfor kunnskapen til en trenet lege.

Betegnelsen "behandling" og "behandle" som anvendt heri betyr å behandle og ta vare på en pasient med det formål å bekjempe en tilstand, slik som en sykdom eller en lidelse. Betegnelsen skal omfatte hele spekteret av behandlinger for en gitt tilstand pasienten lider av, slik som administrering av den aktive forbindelsen for å lindre symptomene eller komplikasjonene, for å forsinke progresjonen av sykdommen, lidelsen eller tilstanden, for å lindre eller minske symptomene og komplikasjonene, og/eller for å helbrede eller fjerne sykdommen, lidelsen, forstyrrelsen eller tilstanden så vel som å forebygge tilstanden, hvori forebygging skal forstås som å behandle og ta vare på en pasient med det formål å bekjempe sykdommen, tilstanden eller lidelsen og omfatter administrering av de aktive forbindelsene for å forhindre oppstart av symptomene eller komplikasjonene. Ikke desto mindre er profylaktiske (forebyggende) og terapeutiske (helbredende) behandlinger to separate aspekter av oppfinnelsen. Pasienten som skal behandles er foretrukket et pattedyr, spesielt et menneske.

I én utførelsesform angår oppfinnelsen anvendelse av et salt ifølge foreliggende oppfinnelse for fremstilling av en flytende formulering for behandling av en sykdom valgt fra stemningsleieforstyrrelser; alvorlig depressiv lidelse; generalisert angstlidelse; panikklidelse; post-traumatisk stresslidelse; depresjon assosiert med kognitive defisitter, Alzheimers sykdom eller angst; depresjon med residualsyntomer; kronisk smerte; spiseforstyrrelse eller misbruk.

I én utførelsesform er nevnte salt valgt fra β -formen av DL-laktat saltet og MH2-formen av L-laktatsaltet.

I én utførelsesform er nevnte flytende formulering en konsentrert oral formulering.

I én utførelsesform er nevnte salt valgt fra DL-laktatsaltet og L-laktat saltet.

I én utførelsesform er nevnte flytende formulering en konsentrert oral formulering.

I én utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en flytende formulering omfattende et salt av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin valgt fra DL-melkesyreaddisjonssaltet, L-melkesyreaddisjonssaltet og/eller D-melkesyreaddisjonssaltet. Spesielt er nevnte flytende formulering en konsentrert oral formulering.

I én utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en forbindelse som er L-melkesyreaddisjonssaltet av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin. Spesielt skal MH2-formen nevnes.

I én utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en forbindelse som er L-melkesyreaddisjonssaltet av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin med XRPD-

refleksjoner ved omtrent 5.33, 9.75, 10.10, 14.44 og 14.63 ($^{\circ}2\theta$) f.eks. med et XRPD-mønster som vist i figur 3.

I én utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en forbindelse som er D-melkesyreaddisjonssaltet av 1-[2-(2,4-dimetylfenylsulfanyl)fenyl]piperazin.

I én utførelsesform angår foreliggende oppfinnelse en forbindelse som er β -formen av DL-melkesyreaddisjonssaltet med XRPD-refleksjoner ved omtrent 6.01, 10.10, 10.32, 12.06, 12.84, 13.08, 13.58 ($^{\circ}2\theta$), f.eks. med et XRPD-mønster som vist i figur 5.

Saltene ifølge foreliggende oppfinnelse kan administreres enten alene eller i kombinasjon med en annen terapeutisk aktiv forbindelse, hvori de to forbindelsene kan administreres enten samtidig eller sekvensielt. Eksempler på terapeutisk aktive forbindelser som fordelaktig kan kombineres med salter ifølge foreliggende oppfinnelse omfatter beroligende midler eller hypnotika, slik som benzodiazepiner; antikonvulsive midler, slik som lamotrigin, valproinsyre, topiramat, gabapentin, karbamazepin; stemningsleie-stabiliserende midler slik som litium; dopaminerge midler, slik som dopamin-agonister og L-Dopa; legemidler for behandling av ADHD, slik som atomoxetin; psykostimulerende midler, slik som modafinil, ketamin, metylfenidat og amfetamin; andre antidepressive midler, slik som mirtazapin, mianserin og bupropion; hormoner, slik som T3, østrogen, DHEA og testosteron; atypiske antipsykotika, slik som olanzapin og aripiprazol; typiske antipsykotika, slik som haloperidol; legemidler for behandling av Alzheimers sykdom, slik som kolinesterasehemmere og memantin, folat; S-Adenosyl-Metionin; immunmodulatorer, slik som interferoner; opiater, slik som buprenorfiner; angiotensin II reseptor 1-antagonister (AT1-antagonister); ACE-hemmere; statiner; og α 1 adrenerg antagonist, slik som prazosin.

Anvendelse av betegnelsene "en" og "et" og "den/det" og lignende referanser i sammenheng med beskrivelse av oppfinnelsen skal anses å omfatte både entallsformen og flertallsformen, dersom ikke annerledes angitt heri eller det klart står i strid med sammenhengen. For eksempel skal uttrykket "forbindelsen" forstås å referere til forskjellige forbindelser ifølge oppfinnelsen eller et spesielt beskrevet aspekt, dersom annet ikke er indikert.

Dersom annet ikke er indikert, er alle nøyaktige verdier gitt heri representative for korresponderende omtrentlige verdier (f.eks., alle eksakte eksempler på verdier gitt med hensyn til en bestemt faktor eller måling kan anses å også gi en tilsvarende omtrentlig måling, modifisert ved "omtrent," hvor passende).

Beskrivelse heri av hvilket som helst aspekt eller aspekt av oppfinnelsen ved anvendelse av betegnelser slik som "omfattende", "som har", "inkludert" eller "inneholdende" med henvisning til et element eller elementer er ment å støtte et lignende aspekt eller aspekt av oppfinnelsen som "består av", "består hovedsakelig av" eller "omfatter hovedsakelig" det bestemte elementet eller elementer, dersom annet ikke

er indikert eller det klart motsies av sammenhengen (f.eks., et preparat beskrevet heri som omfattende et bestemt element bør forstås til også å beskrive et preparat bestående av dette elementet, dersom ikke annet er indikert eller det klart står i strid med sammenhengen).

Eksempler

Analyse

Røntgenpulverdiffraktogrammer (XRPD) ble målt ved et PANalytical X'Pert PRO røntgendiffraktometer ved anvendelse av $\text{CuK}_{\alpha 1}$ -stråling. Prøvene ble målt i refleksjonsmodus i 2 θ området 5-40° ved anvendelse av en X'celerator-detektor. Gjennom hele foreliggende dokument er diffraksjonsdata angitt $\pm 0,1$ (°2 θ).

Eksempel 1. AH1-form av 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl] piperazin, L-laktat
1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl]-piperazin-base (5,00 g) ble oppløst i etylacetat (50 ml) ved 50 °C. Løsningen var litt uklar og ble filtrert gjennom et papirfilter. L-(+)-melkesyre (1,84 g) ble tilsatt til løsningen og omrørt ved romtemperatur. Utfelling startet og suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i to timer og produktet ble isolert ved filtrering. Det faste stoffet ble tørket i vakuumovnen ved 40 °C over natten. Det var ikke mulig å måle vannløsligheten av AH1 ettersom substansen omdannes til monohydrat når den eksponeres for vann.

Eksempel 2. MH1-form av 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl] piperazin, L-laktat
100 mg av AH1-form av 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl] piperazin, L-laktat fra eksempel 1 ble hensatt i en åpen beholder ved omgivelsesbetingelser (22 °C, 30 % RH). Det var ikke mulig å måle løselighet av MH1, ettersom forbindelsen omdannes til MH2 i vandig oppslemming.

Eksempel 3. MH2-form av 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl] piperazin, L-laktat
Til 100 mg av MH1-formen av 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl] piperazin, L-laktat fra eksempel 2 ble det tilsatt 1 ml vann, og blandingen ble hensatt over natten. Bunnfallet (MH2-form) blir filtrert av.

Eksempel 4. α -form av 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl] piperazin, DL-laktat
1-[2-(2,4-Dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl]-piperazin base (5,00 g) ble oppløst i etylacetat (50 ml) ved 50 °C. Løsningen var litt uklar og ble filtrert gjennom et papirfilter og ble klar. DL-melkesyre (1,68 g) ble tilsatt til løsningen og omrørt ved romtemperatur. Utfelling startet etter to timer. Suspensjonen ble omrørt ved romtemperatur i to timer og produktet isolert ved filtrering. Det faste stoffet ble tørket i vakuumovnen ved 40 °C over

natten. Det var ikke mulig å måle løseligheten av α -formen i vann, ettersom forbindelsen omdannes til β -formen i den vandige oppslemmingen.

Eksempel 5. β -form av 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl] piperazin, DL-laktat

100 mg av α -form av 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl] piperazin, DL-laktat fra eksempel 5 ble tilsatt 1 ml vann, og blandingen ble hensatt over natten. Bunnfallet (β -form) ble filtrert av.

Eksempel 6. MH-form av 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl] piperazin, DL-laktat

10 mg av α -form av 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl] piperazin, DL-laktat fra eksempel 5 ble eksponert for høy relativ fuktighet (25 °C, 95 % RH) i 4 t. Det var ikke mulig å måle oppløselighet av MH i vann fordi den omdannes til β -formen i vandig oppslemming.

Eksempel 7. γ -form av 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl] piperazin, DL-laktat

10 mg av MH-form av 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl] piperazin, DL-laktat fra eksempel 7 ble oppvarmet til 50 °C. Det var ikke mulig å måle løselighet i vann av γ -formen fordi den omdannes til β -formen i vandig oppslemming.

Eksempel 8. β -form av 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl] piperazin, DL-laktat

200 g av 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl] piperazin, HBr (526 mmol) ble omrørt i Me-THF (3,5 l) og 1 M NaOH (1 l) ble tilsatt. Suspensjonen ble omrørt i 15 minutter hvorefter alt fast stoff var oppløst. Fasene ble separert, og etter blank filtrering ble Me-THF-fasen redusert til halvt volum. Etter avkjøling til romtemperatur ble DL-melkesyre (1,5 ekv $\sim$ 789 mmol) tilsatt og løsningen ble podet med 0,5 % av β -formen. Etter 5 minutter starter utfellingen og suspensjonen ble hensatt under omrøring ved omgivelsestemperatur over natten. Suspensjonen ble deretter avkjølt på is, filtrert og vasket med 200 ml Me-THF og tørket over natten under vakuum ved 50 °C.

Tabell 1 Oppsummering av valgt refleksjon for XRPD-mønstrene, smeltepunkt og løselighet ved romtemperatur av formene av 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl] piperazin, laktat

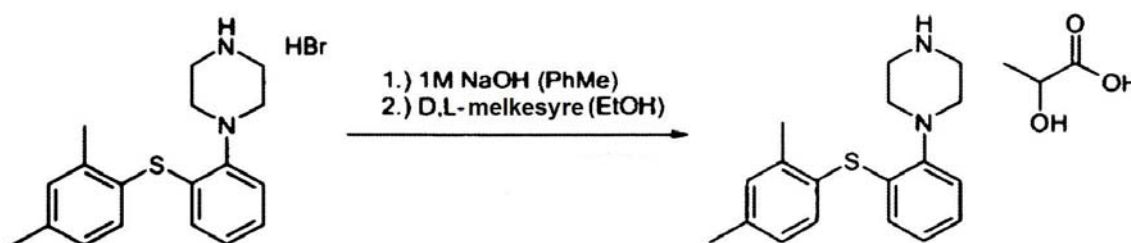
Salt	Krystall-form	Valgte XRPD-refleksjoner (°2θ)	Smeltepunkt (°C)	Løselighet (mg base/ml)
L-laktat	AH1	4.65, 10.96, 13.97	~140	na
L-laktat	MH1	4.36, 8.73, 11.18, 11.81, 12.78, 13.11	na	na (>26)
L-laktat	MH2	5.33, 9.75, 10.10, 14.44, 14.63	na	26 (pH=5.2)
DL-laktat	α	6.67, 8.33, 9.44, 11.82, 15.35	~119	na
DL-laktat	β	6.01, 10.10, 10.32, 12.06, 12.84, 13.08, 13.58	~149	8 (pH=6)
DL-laktat	MH	4.37, 8.73, 11.14, 11.78, 12.75, 13.11	na	na
DL-laktat	γ	4.63, 10.94, 11.65, 13.93	~123	na

na=ikke anvendelig

Tabell 2 Løselighet ved romtemperatur for tidligere kjente saltformer av 1-[2-(2,4-dimetyl-fenylsulfanyl)-fenyl] piperazin

Salt	Løselighet (mg base/ml)
Krystallinsk base	0.1
HBr, α -form	2.0
HBr, β -form	1.2
HCl	3.0
HCl, MH	2.0
Fumarat	0.4
Maleat	~ 1
Meso-tartrat	~ 0.7
L-(+)-tartrat	~ 0.4
D-(-)-tartrat	~ 0.4
Sulfat	~ 0.1
Fosfat	~ 1
Nitrat	~ 0.8
Mesylat	>45

Eksempel 9. Syntese av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin D,L-laktatsalt



50 g (132 mmol) av HBr-saltet ble suspendert i 800 ml toluen og 250 ml (250 mmol; 1,9 ekv) 1M vandig NaOH ble tilsatt. Tofase-blandingen ble oppvarmet til 65 °C inntil alt fast stoff er oppløst og ble deretter avkjølt til romtemperatur. Fasene ble separert, og den organiske fasen ble avdampet *i vakuum* hvilket ga et svakt gult fast stoff. 125 ml etanol og 20 ml (269 mmol; 2,0 ekv) DL-melkesyre (90 %) ble tilsatt, og suspensjonen ble oppvarmet inntil alt fast stoff var oppløst, fulgt av avkjøling til romtemperatur. Løsningen ble podet med noen få krystaller av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl] piperazin D,L-laktat β -form, og suspensjonen ble omrørt over natten ved romtemperatur og deretter avkjølt med et isbad. Bunnfallet ble filtrert av og vasket med etanol, tørket i vakuumovn

hvilket ga 36,5 g 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl) fenyl]piperazin D,L-laktat β -form (71 % utbytte).

Eksempel 10. Konsentrerte orale formuleringer

De konsentrerte orale formuleringene angitt nedenfor ble fremstilt og underlagt stabilitetstesting under betingelser som angitt. 25/60 angir 25 °C og 60 % RH, 40/75 angir 40 °C og 75 % RH og 60 angir 60 °C. Tallene angir mengde av gjenværende aktiv forbindelse etter testperioden.

Resterende mengde av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin i oral dråpeformuleringer ble bestemt ved gradient revers-fase HPLC. Den mobile fasen besto av en blanding av vann og acetonitril med TFA tilsatt. Deteksjon var ved UV ved 226 nm.

a)

1,3 % aktiv forbindelse ~ 1% fri base
0,08 % metylparahydroksybenzoat
0,02 % propylparahydroksybenzoat
Vann q.s. til 100 %

Tid (månedes:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	10.6	10.6	10.6
½	10.6	10.4	10.4
1	10.4	10.5	10.4
2	10.1	10.1	10.2
3	9.8	9.8	9.9

b)

1,3 % aktiv forbindelse ~1 % fri base
5 % hydroksypropyl betasyklodekstrin
Vann q.s. til 100 %

Tid (månedes:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	10.4	10.4	10.4
½	10.3	10.3	10.3
1	10.4	10.4	10.4
2	9.9	10.1	10.2
3	9.7	9.5	9.8

c)

1,3% aktiv forbindelse ~ 1 % fri base
0,1 % hydroksyetylcellulose
Vann q.s. til 100 %

Tid (måneders:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	10.4	10.4	10.4
½	10.5	10.6	10.5
1	10.4	10.5	10.5
2	10.1	10.2	10.1
3	9.6	9.5	9.6

d)

1,3 % aktiv forbindelse ~1% fri base

1,1 % L-melkesyre

0,1 % hydroksyetylcellulose

Vann q.s. til 100 %

Tid (måneders:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	10.5	10.5	10.5
½	10.5	10.7	10.5
1	9.7	9.8	9.8
2	10.4	10.4	10.3
3	10.1	10.1	10.1
6	9.8	9.8	9.8

e)

2,6 % aktiv forbindelse ~2 % fri base

10 % hydroksypropyl betasyklodekstrin

Vann q.s. til 100 %

Tid (måneders:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	20.6	20.6	20.6
½	20.7	20.6	20.8
1	19.9	18.9	19.6
2	21.1	21.0	20.9
3	20.2	20.8	20.7
6		19.7	20.1

f)

2,6 % aktiv forbindelse ~ 2 % fri base

10 % hydroksypropyl betasyklodekstrin

10 % etanol 96 %

Vann q.s. til 100 %

Tid (måneders:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	20.8	20.8	20.8
½	20.9	20.7	21.1
1	19.7	19.8	19.7
2	21.0	20.9	20.8
3	20.7	20.6	20.9
6		19.9	20.0

g)

2,6 % aktiv forbindelse ~ 2 % fri base

10 % metyl betasyklodekstrin

Vann q.s. til 100 %

Tid (månedes:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	20.8	20.8	20.8
½	19.6	19.3	19.6
1	21.0	20.4	20.6
2	20.0	20.5	20.2
3	20.8	21.1	21.0
6	20.3	19.9	19.6

h)

2,6 % aktiv forbindelse ~2 % fri base

10 % metyl betasyklodekstrin

10 % etanol 96 %

Vann q.s. til 100 %.

Tid (månedes:)	25/60 mg/ml	40/75 mg/ml	60 mg/ml
0	21.0	21.0	21.0
½	19.7	20.2	19.8
1	20.7	20.9	20.8
2	20.2	20.7	20.4
3	21.3	21.2	21.0
6	20.3	20.5	20.0

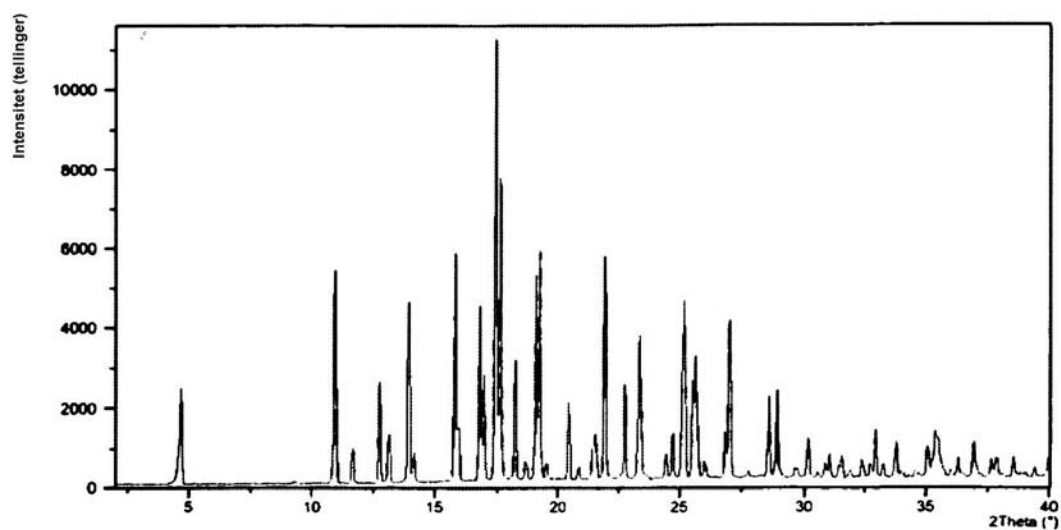
Patentkrav

- 1.** Flytende farmasøytisk formulering som omfatter et salt av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin valgt fra DL-melkesyreaddisjonssaltet, L-melkesyreaddisjonssaltet og D-melkesyreaddisjonssaltet.
- 2.** Flytende formulering ifølge krav 1, hvori nevnte salt er DL-melkesyreaddisjonssaltet.
- 3.** Flytende formulering ifølge krav 1, hvori nevnte salt er L-melkesyreaddisjonssaltet.
- 4.** Flytende formulering ifølge krav 1, hvori nevnte salt er D-melkesyreaddisjonssaltet.
- 5.** Flytende formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1-4, hvori konsentrasjonen av nevnte salt er høyere enn 2,5 mg/ml.
- 6.** Anvendelse av et salt av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin valgt fra DL-melkesyreaddisjonssaltet, L-melkesyreaddisjonssaltet og D-melkesyreaddisjonssaltet ved fremstilling av en flytende formulering for behandling av en sykdom valgt fra stemningsleieforstyrrelser; alvorlig depressiv lidelse; generalisert angstlidelse; panikklidelse; post-traumatisk stresslidelse; depresjon assosiert med kognitiv svikt, Alzheimers sykdom eller angst; depresjon med residualsymptomer; kronisk smerte; spiseforstyrrelse eller -misbruk, hvori nevnte salt er i en flytende formulering.
- 7.** Anvendelse ifølge krav 6, hvori nevnte salt er DL-melkesyreaddisjonssaltet.
- 8.** Anvendelse ifølge krav 7, hvori nevnte salt er β -formen av DL-melkesyreaddisjonssaltet karakterisert ved XRPD-refleksjoner ved 6.01, 10.10, 10.32, 12.06, 12.84, 13.08 og 13.58 ($^{\circ}2\theta$).
- 9.** Anvendelse ifølge krav 6, hvori nevnte salt er L-melkesyreaddisjonssaltet.
- 10.** Anvendelse ifølge krav 9, hvori nevnte salt er MH 2-formen av L-melkesyreaddisjonssaltet karakterisert ved XRPD ved 5.33, 9.75, 10.10, 14.44 og 14.63 ($^{\circ}2\theta$).

- 11.** Anvendelse ifølge krav 6, hvori nevnte salt er D-melkesyreaddisjonssaltet.
- 12.** Anvendelse ifølge hvilket som helst av kravene 6-11, hvori nevnte flytende formulering omfatter mer enn 2,5 mg/ml av nevnte salter.
- 13.** Salt av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin valgt fra DL-melkesyreaddisjonssaltet, L-melkesyreaddisjonssaltet og D-melkesyreaddisjonssaltet for anvendelse ved behandling av en sykdom valgt fra stemningsleieforstyrrelser; alvorlig depressiv lidelse; generalisert angstlidelse; panikklidelse; post-traumatisk stresslidelse; depresjon assosiert med kognitiv svekkelse, Alzheimers sykdom eller angst; depresjon med residualsymptomer; kronisk smerte; spiseforstyrrelse eller -misbruk, hvori nevnte salt er i en flytende farmasøytisk formulering.
- 14.** Salt ifølge krav 13, hvori nevnte salt er DL-melkesyreaddisjonssaltet.
- 15.** Salt ifølge krav 13, hvori nevnte salt er L-melkesyreaddisjonssaltet.
- 16.** Salt ifølge krav 13, hvori saltet er D-melkesyreaddisjonssaltet.
- 17.** Salt ifølge hvilket som helst av kravene 13-16, hvori nevnte flytende formulering omfatter mer enn 2,5 mg/ml av nevnte salt.
- 18.** Forbindelse, som er L-melkesyreaddisjonssaltet av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin.
- 19.** Forbindelse ifølge krav 18, hvori den er MH 2-formen av L-melkesyreaddisjonssaltet karakterisert ved XRPD ved 5.33, 9.75, 10.10, 14.44 og 14.63 ($^{\circ}2\theta$).
- 20.** Forbindelse, som er D-melkesyreaddisjonssaltet av 1-[2-(2,4-dimetylphenylsulfanyl)fenyl]piperazin.
- 21.** Forbindelse, som er β -formen av DL-melkesyreaddisjonssaltet karakterisert ved XRPD-refleksjoner ved 6.01, 10.10, 10.32, 12.06, 12.84, 13.08 og 13.58 ($^{\circ}2\theta$).

- 22.** Beholder utstyrt med en dråpeinnsats, hvori beholderen omfatter en flytende formulering ifølge hvilket som helst av kravene 1-5.

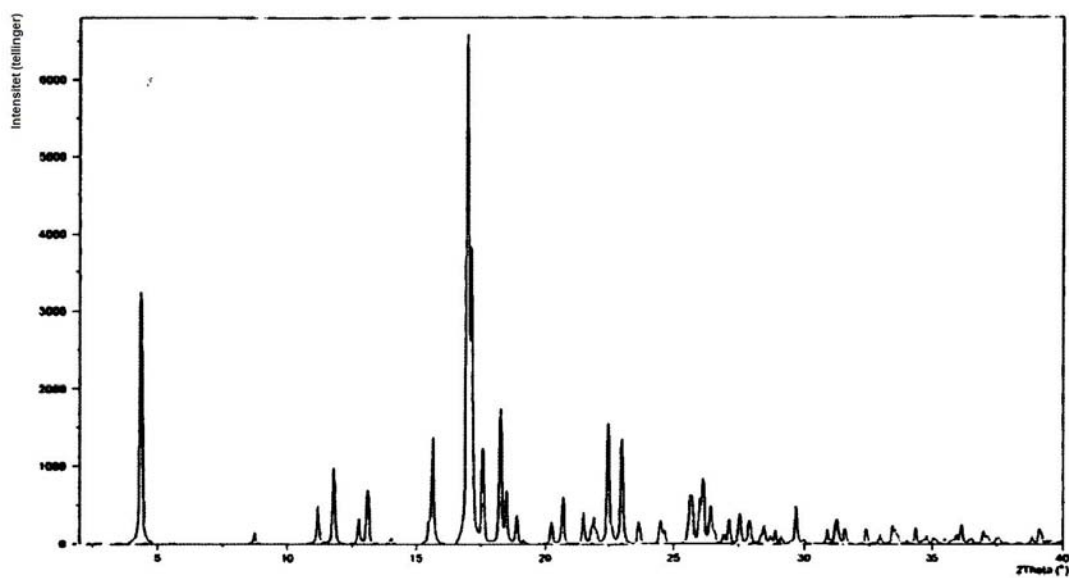
1/7



XRPD for L-laktat anhydrat I (AH1)

Fig. 1

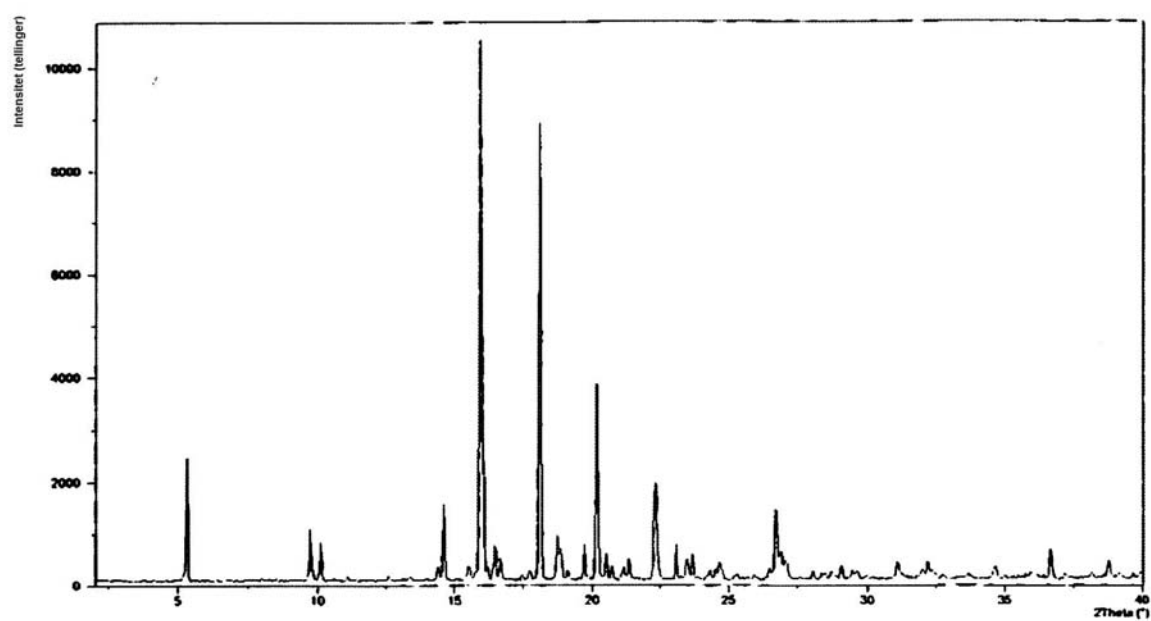
2/7



XRPD for L-laktat monohydrat 1 (MH1)

Fig 2

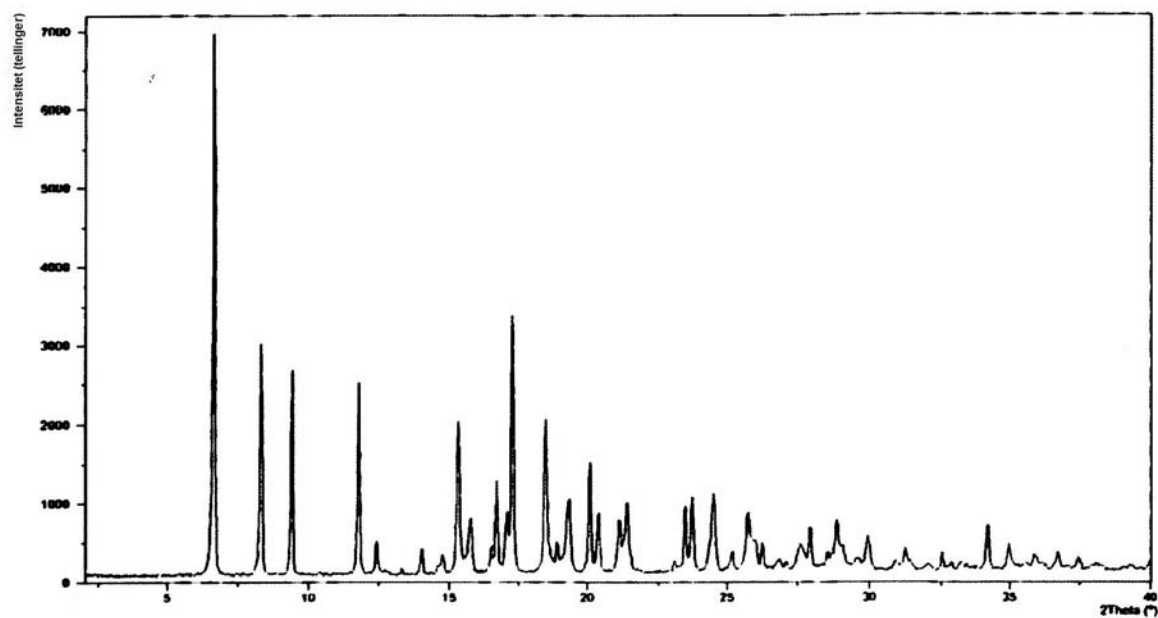
3/7



XRPD for L-laktat monohydrat 2 (MH2)

Fig. 3

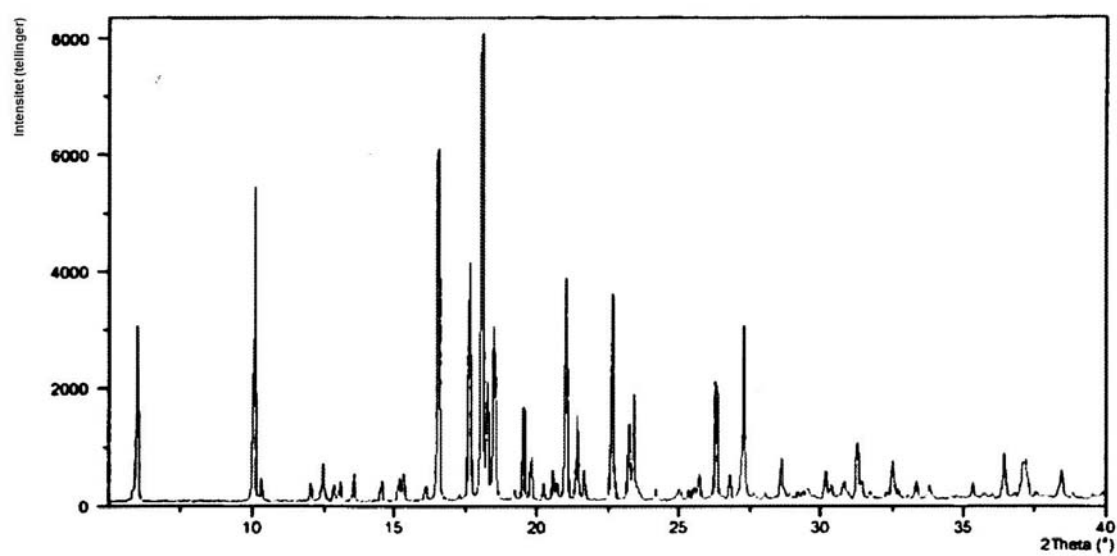
4/7



XRPD for DL-laktat alfa-form (α)

Fig. 4

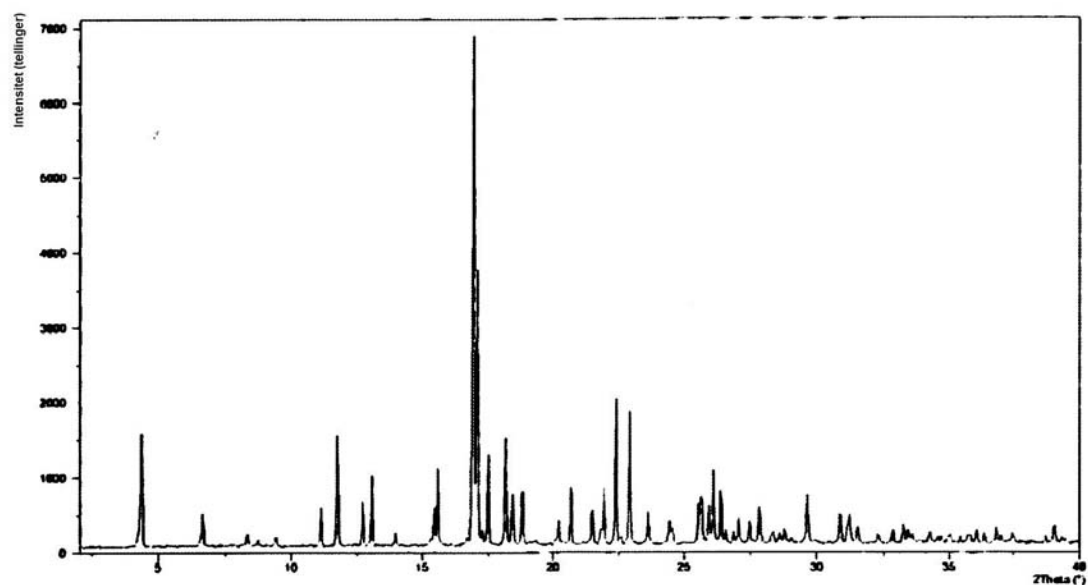
5/7



XRPD for DL-laktat beta-form (β)

Fig. 5

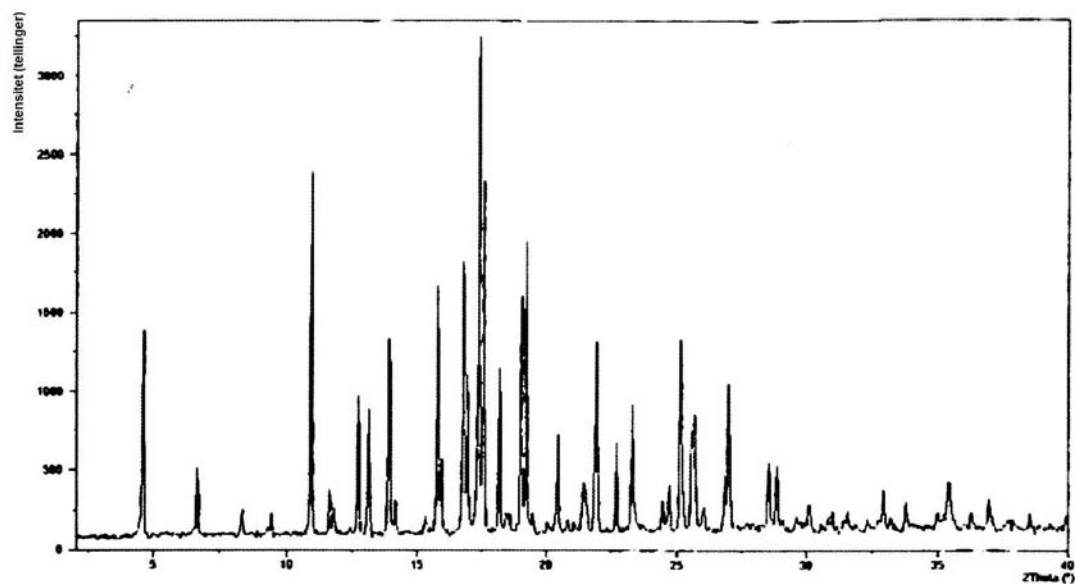
6/7



XRPD for DL-laktat monohydrat (MH), med innhold av α -form.

Fig. 6

7/7



XRPD for DL-laktat gamma-form (γ), med innhold av α -form.

Fig. 7