



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e Comércio Exterior
Instituto Nacional de Propriedade Industrial

(21) PI0615771-8 A2



* B R P I 0 6 1 5 7 7 1 A 2 *

(22) Data de Depósito: 06/09/2006
(43) Data da Publicação: 24/05/2011
(RPI 2107)

(51) Int.Cl.:
C07D 405/12 2006.01
C07D 405/14 2006.01
A61K 31/44 2006.01
C07D 213/75 2006.01
A61K 9/00 2006.01
A61K 9/20 2006.01

(54) Título: MÉTODO QUE COMPREENDE
ADMINISTRAR A UM PACIENTE UMA FORMA DE
DOSAGEM ORAL; MÉTODO PARA MINIMIZAR UM
EFEITO COLATERAL ADVERSO ASSOCIADO COM A
ADMINISTRAÇÃO DE LECOZOTAN A UM PACIENTE;
MÉTODO PARA ADMINISTRAR LECOZOTAN A UM
PACIENTE; MÉTODO DE TRATAR DOENÇA DE
ALZHEIMER EM UM PACIENTE; USO DE
LECOZOTAN NA PREPARAÇÃO DE UM
MEDICAMENTO NA FORMA DE DOSAGEM ORAL; E
USO DE LECOZOTAN NA PREPARAÇÃO DE UM
MEDICAMENTO NA FORMA DE DOSAGEM ORAL
PARA MINIMIZAR UM EFEITO COLATERAL
ADVERSO ASSOCIADO COM A ADMINISTRAÇÃO
DE LECOZOTAN A UM PACIENTE

(30) Prioridade Unionista: 09/09/2005 US 60/715,417

(73) Titular(es): WYETH

(72) Inventor(es): ARWINDER S. NAGI, ERIC N.C. BROWNE,
KRISHNENDU GHOSH, LEONID LINBERG, MARK LANKAU,
MELISSA LIN, MICHAEL BERNATCHEZ, PING CAI, SANDEETA
RAJE, XIAOHONG PAN

(74) Procurador(es): Trench, Rossi e Watanabe

(86) Pedido Internacional: PCT US2006034813 de 06/09/2006

(87) Publicação Internacional: WO 2007/03059de 15/03/2007

(57) Resumo: MÉTODO QUE COMPREENDE ADMINISTRAR A UM PACIENTE UMA FORMA DE DOSAGEM ORAL; MÉTODO PARA MINIMIZAR UM EFEITO COLATERAL ADVERSO ASSOCIADO COM A ADMINISTRAÇÃO DE LECOZOTAN A UM PACIENTE; MÉTODO PARA ADMINISTRAR LECOZOTAN A UM PACIENTE; MÉTODO DE TRATAR DOENÇA DE ALZHEIMER EM UM PACIENTE; USO DE LECOZOTAN NA PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO NA FORMA DE DOSAGEM ORAL; E USO DE LECOZOTAN NA PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO NA FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA MINIMIZAR UM EFEITO COLATERAL ADVERSO ASSOCIADO COM A ADMINISTRAÇÃO DE LECOZOTAN A UM PACIENTE. A invenção diz respeito, por exemplo, a formulações e métodos inéditos para a distribuição de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-didro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, compostos e/ou metabólitos estruturalmente relacionados, bem como ao uso destas formulações e métodos para tratar doença.



PI0615771-8

"MÉTODO QUE COMPREENDE ADMINISTRAR A UM PACIENTE UMA FORMA DE DOSAGEM ORAL; MÉTODO PARA MINIMIZAR UM EFEITO COLATERAL ADVERSO ASSOCIADO COM A ADMINISTRAÇÃO DE LECOZOTAN A UM PACIENTE; MÉTODO PARA ADMINISTRAR LECOZOTAN A UM PACIENTE; MÉTODO DE TRATAR DOENÇA DE ALZHEIMER EM UM PACIENTE; USO DE LECOZOTAN NA PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO NA FORMA DE DOSAGEM ORAL; E USO DE LECOZOTAN NA PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO NA FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA MINIMIZAR UM EFEITO COLATERAL ADVERSO ASSOCIADO COM A ADMINISTRAÇÃO DE LECOZOTAN A UM PACIENTE".

REFERÊNCIA CRUZADA A PEDIDOS RELACIONADOS

Este pedido reivindica prioridade para o pedido de patente U.S. 60/715.417, depositado em 9 de setembro de 2005, cuja íntegra da revelação está por meio deste incorporada 15 pela referência.

CAMPO DA INVENÇÃO

Esta invenção diz respeito, por exemplo, a formulações e métodos inéditos para o distribuição de 4-ciano-N-
{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]}-20-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, compostos e/ou metabólitos estruturalmente relacionados, bem como o uso destas formulações e métodos para tratar doença.

ANTECEDENTES DA INVENÇÃO

25 Dados recentes sugerem que o receptor de 5-HT1A está envolvido em processo cognitivo. Ver, por exemplo, Schechter, L. E., et al., "Lecozotan (SRA-333): The Selective Serotonin 1A Receptor Antagonist That Enhances the

Stimulated Release of Glutamate and Acetylcholine in the Hippocampus and Possesses Cognitive-Enhancing Properties", *JPET* 314:1274-1289, 2005. O antagonista do receptor de 5-HT_{1A}, cloridrato de 4-ciano-N- [(2R)-[4-(2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-5-il) piperazin-1-il] propil]-N-piridin-2-il-benzamida (lecozotan), foi caracterizado em múltiplos ensaios farmacológicos *in vitro* e *in vivo* como um medicamento para tratar disfunção cognitiva. Determinações de ligação e atividade intrínseca *in vitro* demonstraram que 10 lecozotan é um antagonista do receptor de 5-HT_{1A} potente e seletivo. Usando microdiálise *in vivo*, lecozotan (0,3 mg/kg sc) antagonizou a diminuição em 5-HT extracelular hipocampal induzido por uma dose de desafio (0,3 mg/kg sc) de 8-OH-DPAT e não tem efeito sozinho em doses 10 vezes maiores. 15 Lecozotan potencializou significativamente a liberação estimulada por cloreto de potássio de glutamato e acetilcolina no giro denteadoo do hipocampo. Administração crônica de lecozotan não induz tolerância ou dessensibilização do receptor de 5-HT_{1A} em um modelo de 20 comportamento indicativo da função do receptor de 5-HT_{1A}. Em estudos de discriminação de medicamento, lecozotan (0,01-1 mg/kg im) não foi usado em substituição ao 8-OH-DPAT e produziu um bloqueio relacionado à dose do sinal de estímulo discriminativo do agonista 5-HT_{1A}. Em macacos rhesus velhos, 25 lecozotan produziu uma melhoria significativa na eficiência de desempenho de tarefa em uma dose ideal (1 mg/kg po). Déficits do aprendizado induzidos pelo antagonista glutamatérgico MK-801 (avaliado pela discriminação espacial

percentualmente complexa e espacial) e pelas lesões colinérgicas específicas do hipocampo (avaliadas pela discriminação espacial visual) foram revertidos por lecozotan (2 mg/kg im) em micos. A natureza heterossinática dos efeitos de 5 lecozotan imbui este composto com um mecanismo inédito de ação direcionado para as patologias bioquímicas inerentes a perda cognitiva em doença de Alzheimer.

Uma vez que 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida (lecozotan) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, compostos estruturalmente relacionados, metabólitos e combinações destes são importantes no tratamento de doença de Alzheimer, é importante fornecer formulações destes ingredientes ativos que fornecem biodisponibilidade e eficácia 10 ideal. A invenção é direcionada a estas necessidades, bem 15 como outras necessidades importantes.

SUMÁRIO DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece formulações *inter alia* 20 compreendendo 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida, também referido como lecozotan, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, compostos estruturalmente relacionados, metabólitos e suas combinações.

Compostos fornecidos pela presente invenção 25 incluem:

4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável deste (por

exemplo, sal de cloridrato de 4-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida) e compostos estruturalmente relacionados e metabólitos destes, incluindo, mas sem limitações:

5 { (2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-amina ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; 4-ciano-N-{(2S)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

10 4-ciano-N-(2-piperazin-1-il-propil)-N-piridin-2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; N-(5-cloro-piridin-2-il)-4-ciano-N-[2-(4-hidróxi-piperazin-1-il)-propil]-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

15 N-(5-cloro-piridin-2-il)-4-ciano-N-{2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

20 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(8-hidróxi-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

25 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(3-hidróxi-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2-hidróxi-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

30 4-ciano-N-(2R-2-piperazin-1-il-propil)-N-piridin-2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-ciano-benzoil)(piridina-2-il)amino]-1-metiletil}piperazin-1-il)-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilpropil}-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil}-N-piridin-2-ilben-

5 zamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-ciano-benzoil)(piridina-2-il)amino]-1-metiletil}piperazin-1-il)-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il]butil}-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil}-N-piridin-2-ilbenzamida ou

10 um sal farmaceuticamente aceitável deste;

4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-ciano-benzoil)(piridina-2-il)amino]-1-metiletil}piperazin-1-il)-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il]hexil}-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil}-N-piridin-2-ilbenzamida ou

15 um sal farmaceuticamente aceitável deste;

4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(8-{[8-(4-{(1S)-2-[(4-ciano-benzoil)(piridina-2-il)amino]-1-metiletil}piperazin-1-il)-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il]metil}-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil}-N-piridin-2-ilbenzamida ou

20 um sal farmaceuticamente aceitável deste;

4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(8-{1-[8-(4-{(1S)-2-[(4-ciano-benzoil)(piridina-2-il)amino]-1-metiletil}piperazin-1-il)-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il]etil}-2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil}-N-piridin-2-ilbenzamida ou

25 um sal farmaceuticamente aceitável deste; e

4-ciano-N-[2(R)-(4-ciano-benzamida)-propil]-N-piridin-2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste.

Em uma modalidade, os compostos são na forma de partículas. Em um aspecto, as partículas têm um diâmetro médio de não mais que cerca de 20 microns. Em um outro aspecto, as partículas têm um diâmetro médio cerca de 0,75 a 5 cerca de 10 microns. Em um outro aspecto, as partículas têm um diâmetro médio cerca de 2 a cerca de 8 microns.

Composições da presente invenção compreendem 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida ou uma forma de 10 sal farmaceuticamente aceitável deste (por exemplo, sal de cloridrato de 4- $\{(2R)-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida), compostos ou metabólitos estruturalmente relacionados destes aqui descritos. Em algumas modalidades, composições da presente 15 invenção compreendem 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável deste e um ou mais compostos e/ou metabólitos estruturalmente relacionados. Em algumas modalidades, 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável deste e seus compostos e/ou metabólitos estruturalmente relacionados estão presentes na composição 20 na forma de partículas. Em um aspecto, as partículas têm um diâmetro médio de não mais que cerca de 20 microns. Em um outro aspecto, as partículas têm um diâmetro médio cerca de 0,75 a cerca de 10 microns. Em um outro aspecto, as partículas têm um diâmetro médio cerca de 2 a cerca de 8 25

microns. Em algumas modalidades, os compostos e/ou metabólicos estruturalmente relacionados, quando fornecidos em uma composição com 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável deste (por exemplo, sal de cloridrato de 4-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida) são em uma quantidade de menos que cerca de 0,1 porcento em peso cada. Em algumas modalidades, composições da presente invenção compreendem adicionalmente um veículo farmaceuticamente aceitável.

Em algumas modalidades, composições e formas de dosagem da presente invenção compreendendo 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável deste são substancialmente livres de um ou mais dímeros de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida. "Substancialmente livre", da maneira usada neste contexto, significa que os dímeros estarão presentes nas composições em uma quantidade de menos que cerca de 0,5% cada, em peso, preferivelmente em uma quantidade de menos que cerca de 0,3% cada, em peso, mais preferivelmente em uma quantidade de menos que cerca de 0,2% cada, em peso, e ainda mais preferivelmente em uma quantidade de menos que cerca de 0,1% cada, em peso, baseado no peso total da composição, e nas formas de dosagem em uma quantidade de menos que cerca de 0,5% cada, em peso, preferivelmente em uma quantidade de

menos que cerca de 0,3% cada, em peso, mais preferivelmente em uma quantidade de menos que cerca de 0,2% cada, em peso, e ainda mais preferivelmente em uma quantidade de menos que cerca de 0,1% cada, em peso, baseado no peso do ingrediente ativo na forma de dosagem. Conseqüentemente, a presente invenção fornece formulações compreendendo 4-ciano-N- $\{$ (2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável deste que são substancialmente livres de dímeros de 4-ciano-N- $\{$ (2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida e/ou outros compostos estruturalmente relacionados de 4-ciano-N- $\{$ (2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida. Dímeros representativos de 4-ciano-N- $\{$ (2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-pi-ridin-2-il-benzamida são apresentados nas fórmulas 7 e 8.

Formas de dosagem da presente invenção compreendem 4-ciano-N- $\{$ (2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável deste (por exemplo, sal de cloridrato de 4- $\{$ (2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida), compostos ou metabólitos estruturalmente relacionados aqui descritos. Em algumas modalidades, formas de dosagem da presente invenção compreenderão 4-ciano-N- $\{$ (2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-pi-ridin-2-il-benzamida ou uma forma de sal farmaceuticamente

aceitável deste e um ou mais compostos e/ou metabólitos estruturalmente relacionados. Em algumas modalidades, 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável deste e seus compostos e/ou metabólitos estruturalmente relacionados estão presentes na forma de dosagem na forma de partículas. Em um aspecto, as partículas têm um diâmetro médio de não mais que cerca de 20 microns. Em um outro aspecto, as partículas têm um diâmetro médio de 0,75 a cerca de 10 microns. Em um outro aspecto, as partículas têm um diâmetro médio cerca de 2 a cerca de 8 microns. Em algumas modalidades, os compostos e/ou metabólitos estruturalmente relacionados quando fornecidos em uma forma de dosagem com 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável deste (por exemplo, sal de cloridrato de 4-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida) é em uma quantidade de menos que cerca de 0,1% em peso baseado no peso total da forma de dosagem.

O termo ingrediente ativo refere-se a 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável deste (por exemplo, sal de cloridrato de 4-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida), compostos ou metabólitos estruturalmente relacionados (da

maneira aqui mostrada) e seus sais farmaceuticamente aceitáveis.

Em algumas modalidades, composições farmacêuticas e/ou formas de dosagem compreendem além do ingrediente ativo (por exemplo, 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável deste) pelo menos um polímero de controle de taxa e pelo menos um ácido orgânico. Em algumas modalidades, o ácido orgânico é 10 anidrato de ácido cítrico, monoidrato de ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido aspártico, ácido glutâmico, ácido fumárico, ácido málico ou ácido tartárico. Em algumas modalidades, o ácido orgânico é ácido cítrico ou um ácido orgânico polifuncional. Em algumas modalidades, pelo menos 15 um polímero de controle de taxa de liberação é um metilcelulose. Em algumas modalidades, o polímero é um hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, hidroxietil celulose ou ftalato de hidroxipropil metilcelulose. Em algumas modalidades, o hidroxipropil 20 metilcelulose é hipromelose 2208 ou 2910 (por exemplo, Methocel™ K4M, Methocel™ K15M, Methocel™ K100M, Methocel™ E10M, Methocel™ E4M, Methocel™ K100LV, Methocel™ E50LV, Methocel™ E5, Methocel™ E6, ou Methocel™ E15LV. Em algumas modalidades, o ácido orgânico é ácido cítrico e o polímero 25 de controle de taxa é hipromelose 2208, (por exemplo, Methocel™ K4M premium CR e/ou Methocel™ K100M Premium CR).

Em algumas modalidades, composições farmacêuticas e/ou formas de dosagem compreendem adicionalmente pelo menos

uma carga. Em algumas modalidades, a carga é celulose microcristalina, lactose, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, maltodextrina, dextrose, frutose, maltose, manitol, amido, ou sacarose. Em algumas modalidades, a celulose 5 microcristalina é celulose microcristalina silicificada e a lactose é monoidrato de lactose. Em algumas modalidades, composições farmacêuticas e/ou formas de dosagem compreendem adicionalmente pelo menos um lubrificante. Em algumas modalidades, o lubrificante é estearato de magnésio, talco, 10 ácido esteárico, ou dióxido de silício coloidal. Conseqüentemente em algumas modalidades, composições farmacêuticas e/ou formas de dosagem da presente invenção compreendem, além do ingrediente ativo ou ingredientes, pelo menos um polímero de controle de taxa, pelo menos um ácido 15 orgânico, pelo menos uma carga e pelo menos um lubrificante.

Em algumas modalidades, composições farmacêuticas e/ou formas de dosagem da presente invenção compreendem cerca de 2 a cerca de 45 ou 46 partes de um polímero de controle de taxa de liberação e cerca de 1 a cerca de 5 20 partes de um ácido orgânico por parte de ingrediente ativo. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas e/ou formas de dosagem compreendem cerca de 0,4 a cerca de 10 mg de ingrediente ativo. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas e/ou formas de dosagem da presente invenção 25 compreendem cerca de 50 a cerca de 150 mg de polímero de controle de taxa(s), cerca de 5 a cerca de 50 mg de ácido(s) orgânico(s), cerca de 85 a cerca de 179 mg de carga(s) e

cerca de 1 mg de lubrificante. Em algumas modalidades, existe cerca de 2 a cerca de 50 mg de ácido(s) orgânico(s).

Em algumas modalidades, composições farmacêuticas e/ou formas de dosagem da presente invenção compreendem além 5 do ingrediente ativo (por exemplo, 4-ciano-N- $\{$ (2R) - [4- (2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il) -piperazin-1-il] -propil $\}$ -N-pi-ridin-2-il-benzamida ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável deste), pelo menos uma carga e pelo menos um lubrificante. Em algumas modalidades, a carga é celulose 10 microcristalina, lactose, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio, maltodextrina, dextrose, frutose, maltose, manitol, amido, sacarose ou uma mistura destes. Em algumas modalidades, a carga é celulose microcristalina, lactose, ou uma mistura destes. Em algumas modalidades, composições 15 farmacêuticas e/ou formas de dosagem compreendem adicio-nalmente pelo menos um lubrificante. Em algumas modalidades, o lubrificante é estearato de magnésio, talco, ácido esteárico, ou dióxido de silício coloidal. Em algumas modalidades, o lubrificante é estearato de magnésio.

20 Em algumas modalidades, composições farmacêuticas e/ou formas de dosagem compreendem cerca de 15 a cerca de 300 partes de carga e cerca de 0,1 a cerca de 3 partes de lubrificante por parte de ingrediente ativo. Em algumas modalidades, as composições farmacêuticas e/ou formas de 25 dosagem compreendem cerca de 0,1 a cerca de 5 mg de 4-ciano- N- $\{$ (2R) -2- [4- (2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il) -piperazin-1-il] -propil $\}$ -N-piridin-2-il-benzamida ou uma forma de sal farmaceuticamente aceitável deste. Em algumas modalidades,

as composições farmacêuticas e/ou formas de dosagem compreendem cerca de 80 a cerca de 150 mg de um ou mais carga(s) e pelo menos cerca de 0,75 mg de um ou mais lubrificante(s).

5 Em algumas modalidades, as formas de dosagem da presente invenção são na forma de comprimidos. Em um aspecto, os comprimidos são revestidos com filme.

10 Em algumas modalidades, as composições ou formas de dosagem da presente invenção são na forma de uma mistura seca.

A presente invenção fornece processos de fornecer as composições e formas de dosagem de a presente invenção. Em algumas modalidades, as composições são compactadas por um tempo e sob condições efetivas para formar um comprimido 15 desta. Em algumas modalidades, os comprimidos são revestidos adicionalmente com filme.

A presente invenção também fornece processos compreendendo misturar o ingrediente ativo, pelo menos um polímero de controle de taxa e pelo menos um ácido orgânico 20 formando assim uma mistura destes. Em algumas modalidades, o processo compreende adicionalmente comprimir a mistura por um tempo e sob condições efetivas para formar um comprimido desta. Em algumas modalidades, os comprimidos são revestidos adicionalmente com filme.

25 A presente invenção também fornece processos compreendendo misturar o ingrediente ativo, pelo menos uma carga e pelo menos lubrificante formando assim uma mistura destes. Em algumas modalidades, o processo compreende

adicionalmente comprimir a mistura por um tempo e sob condições efetivas para formar um comprimido desta. Em algumas modalidades, os comprimidos são revestidos adicionalmente com filme.

5 Em algumas modalidades, as formas de dosagem da presente invenção são livres de base.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece métodos e processos de administrar uma forma de dosagem, composto ou composição da presente invenção a um 10 mamífero, por exemplo, a um ser humano. Em algumas modalidades, as formas de dosagem, compostos, ou composições são administradas oralmente. Em um aspecto, elas são administradas oralmente uma vez a cada 12 ou 24 horas. Em um outro aspecto, elas são administradas oralmente uma vez a 15 cada 48 horas. Em algumas modalidades particularmente preferidas, as formas de dosagem, compostos, ou composições são administrados para tratar doença de Alzheimer.

Em certos aspectos, a presente invenção fornece métodos de administrar a um paciente uma forma de dosagem 20 oral que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável. Em algumas modalidades, os métodos compreendem administrar a um paciente uma forma de dosagem oral que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável e obter uma concentração plasmática máxima (C_{max}) 25 em um paciente e uma concentração plasmática de 24 horas (C_{24}) em um paciente, em que uma razão média de C_{max}/C_{24} em uma população de pacientes é cerca de 5:1 a cerca de 1.1:1. Em certas modalidades, a razão média de C_{max}/C_{24} é cerca de

3:1 a cerca de 1.1:1, cerca de 2.8:1 a cerca de 1.1:1, ou cerca de 2.3:1 a cerca de 1.1:1. Em certos aspectos, os valores de C_{max} e C_{24} são medidos após a administração de uma dose única da forma de dosagem oral a um paciente. Em algumas modalidades, a forma de dosagem oral compreende cerca de 5 mg de lecozotan. Em certos aspectos, o C_{max} médio na população de pacientes é cerca de 3,5 horas ou mais ou cerca de 5 horas ou mais. Em certos aspectos, o C_{max} médio na população de pacientes é cerca de 100 ng/mL ou menos. Em algumas modalidades, a administração destas formas de dosagem minimiza um efeito colateral adverso associado com a administração de lecozotan a um paciente. Em algumas modalidades, estes métodos incluem uma etapa de identificar um paciente com risco de um efeito colateral adverso através da administração de lecozotan; e subsequentemente administrar a forma de dosagem oral ao paciente. Em certos aspectos, o efeito colateral adverso é dor de cabeça, vertigem, parestesia, visão anormal, zumbido ou uma combinação destes.

Em algumas modalidades, os métodos de administrar lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável compreendem administrar a um paciente uma forma de dosagem oral que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável e obtém uma concentração plasmática máxima (C_{max}) em um paciente e uma concentração plasmática de 24 horas (C_{24}) em um paciente, em que uma razão média de C_{max}/C_{24} em uma população de pacientes é cerca de 2,4:1 a cerca de 1,1:1. Em certas modalidades, a razão média de C_{max}/C_{24} é cerca de

2,3:1 a cerca de 1,1:1, cerca de 2:1 a cerca de 1,1:1, cerca de 1,9:1 a cerca de 1,1:1 ou cerca de 1,5:1 a cerca de 1,1:1. Em certos aspectos, os valores de C_{max} e C_{24} são medidos em estado estacionário em uma população em jejum. Em 5 algumas modalidades, cerca de 10 mg de lecozotan é fornecido diariamente ao paciente. Em certos aspectos, o C_{max} médio na população de pacientes é cerca de 350 ng/mL. Em algumas modalidades, a administração destas formas de dosagem minimiza um efeito colateral adverso associado com a 10 administração de lecozotan a um paciente. Em algumas modalidades, estes métodos incluem uma etapa de identificar um paciente com risco de um efeito colateral adverso através da administração de lecozotan; e subsequentemente administrar a forma de dosagem oral ao paciente. Em certos 15 aspectos, o efeito colateral adverso é dor de cabeça, vertigem, parestesia, visão anormal, zumbido, ou uma combinação destes.

A presente invenção também fornece métodos compreendendo administrar a um paciente uma forma de dosagem oral 20 que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável e obtém uma concentração plasmática máxima média (C_{max}) em uma população de pacientes e uma concentração plasmática média de 24 horas (C_{24}) em uma população de pacientes, na qual uma razão de C_{max} médio/ C_{24} médio é cerca 25 de 5:1 a cerca de 0,5:1. Em certos aspectos a razão de C_{max} médio/ C_{24} médio é cerca de 2,8:1 a cerca de 1,1:1, cerca de 2:1 a cerca de 1,1:1, ou cerca de 1,5:1 a cerca de 1,1:1. Em certos aspectos, os valores de C_{max} e C_{24} são medidos após a

administração de uma dose única da forma de dosagem oral a um paciente. Em outros aspectos, os valores de C_{max} e C_{24} são medidos em estado estacionário em uma população em jejum. Em algumas modalidades, a forma de dosagem oral compreende 5 cerca de 5 mg de lecozotan. Em algumas modalidades, a administração destas formas de dosagem minimiza um efeito colateral adverso associado com a administração de lecozotan a um paciente. Em algumas modalidades, estes métodos incluem 10 uma etapa de identificar um paciente com risco de um efeito colateral adverso através da administração de lecozotan; e subsequentemente administrar a forma de dosagem oral ao paciente. Em certos aspectos, o efeito colateral adverso é dor de cabeça, vertigem, parestesia, visão anormal, zumbido, ou uma combinação destes.

15 A presente invenção também fornece métodos compreendendo administrar a um paciente uma forma de dosagem oral que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável e obtém uma concentração plasmática máxima média (C_{max}) em uma população de pacientes e uma média de 12 horas 20 de concentração plasmática (C_{12}) em uma população de pacientes, na qual uma razão de C_{max} média/ C_{24} média é cerca de 3:1 a cerca de 0,5:1. Em certas modalidades, a razão de C_{max} média/ C_{12} é cerca de 2:1 a cerca de 1,1:1 ou cerca de 1,5:1 a cerca de 1,1:1. Em algumas modalidades, a 25 administração destas formas de dosagem minimiza um efeito colateral adverso associado com a administração de lecozotan a um paciente. Em algumas modalidades, estes métodos incluem uma etapa de identificar um paciente com risco de um efeito

colateral adverso através da administração de lecozotan; e subsequentemente administrar a forma de dosagem oral ao paciente. Em certos aspectos, o efeito colateral adverso é dor de cabeça, vertigem, parestesia, visão anormal, zumbido

5 ou uma combinação destes.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece métodos para administrar lecozotan a um paciente compreendendo administrar ao paciente uma forma de dosagem oral que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável, em que a forma de dosagem apresenta um perfil de dissolução *in vitro* quando medido em um aparelho de dissolução USP tipo II a 50 rpm, em 900 mL de tampão de fosfato USP pH 6,8 a 37°C e um peso é usado para cada forma de dosagem, em que não mais que 40% de lecozotan são liberados a cerca de 2 horas de medições no dito aparelho; e cerca de 50% a cerca de 85% de lecozotan são liberados a cerca de doze horas de medições no dito aparelho.

Em algumas modalidades, a presente invenção fornece métodos para administrar lecozotan a um paciente compreendendo administrar uma forma de dosagem oral que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável a um paciente e (i) obter um C_{max} médio em uma população de pacientes que é menos que o C_{max} médio obtido pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de

20 uma formulação de liberação imediata à população de pacientes; (ii) obter um t_{max} médio em uma população de pacientes que é maior que o t_{max} obtido pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de uma formulação de

25

liberação imediata à população de pacientes; e (iii) obter uma curva de concentração de lecozotan com o tempo, a curva tendo uma área sob a curva (AUC) em uma população de pacientes que é substancialmente a mesma da AUC obtida ao 5 administrar uma dose equivalente de lecozotan a partir de uma forma de dosagem de liberação imediata à população de pacientes. Em certas modalidades, a forma de dosagem oral obtém um C_{max} médio cerca de 100 ng/mL ou menos e/ou um t_{max} médio cerca de 4 horas a cerca de 8 horas e/ou um AUC médio 10 que é cerca de 2.000 a cerca de 2.500 ng h/mL. Em um aspecto, estas medições são feitas após a administração de uma dose única da forma de dosagem oral, por exemplo, uma dose única de 5 mg de lecozotan. Em certas modalidades, a forma de dosagem oral obtém um C_{max} médio de menos que 400 15 ng/mL, por exemplo um C_{max} médio cerca de 350 ng/mL, e/ou um t_{max} médio cerca de 4 horas a cerca de 8 horas e/ou um AUC médio que é cerca de 5.500 a cerca de 6.300 ng h/mL. Em certos aspectos, estas medições são medidas em estado estacionário em uma população em jejum. Em certos aspectos, 20 10 mg de lecozotan são administrados diariamente ao paciente. Em algumas modalidades, a administração destas formas de dosagem minimiza um efeito colateral adverso associado com a administração de lecozotan a um paciente. Em algumas modalidades, estes métodos incluem uma etapa de 25 identificar um paciente com risco de um efeito colateral adverso através da administração de lecozotan; e subsequentemente administrar a forma de dosagem oral ao paciente. Em certos aspectos, o efeito colateral adverso é

dor de cabeça, vertigem, parestesia, visão anormal, zumbido, ou uma combinação destes.

DESCRIÇÃO RESUMIDA DOS DESENHOS

A Figura 1 apresenta um gráfico que mostra 5 concentração de lecozotan média com o tempo para três formulações de liberação sustentada e uma formulação de liberação imediata após uma dose única de 5 mg de lecozotan.

A Figura 2 apresenta um gráfico que mostra concentração de plasmática lecozotan médio em função de 10 perfis de tempo em pacientes de Alzheimer recebendo doses orais múltiplas de formulações de liberação imediata (5 mg duas vezes diariamente) e liberação prolongada (10 mg uma vez diariamente).

A Figura 3 apresenta um gráfico que mostra 15 concentração plasmática de lecozotan em função do perfil de tempo em pacientes de Alzheimer recebendo doses orais únicas e múltiplas (QD) doses de 10 mg formulação de liberação prolongada de lecozotan da maneira descrita na parte 2 do exemplo 8. Os dados para o Dia 1 apresentam de 0 a 24 horas. 20 Os dados para o Dia 28 apresentam 0 a 72 horas.

A Figura 4 apresenta um gráfico que mostra uma comparação de concentrações plasmáticas médias de lecozotan em função dos perfis de tempo em pacientes de Alzheimer recebendo doses orais múltiplas de formulações IR (5 mg) e 25 SR (10 mg QD).

DESCRIÇÃO DETALHADA DA INVENÇÃO

A presente invenção fornece formulações inter alia, compreendendo 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo

[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, compostos estruturalmente relacionados, e/ou metabólitos. Da maneira aqui usada, o termo "formulações" refere-se a compostos, 5 composições e formas de dosagem, tais como, por exemplo, formas de dosagem de liberação imediata e liberação prolongada.

A presente invenção também fornece processos pra fazer as formulações e métodos de administrá-las a um 10 mamífero.

Formulações preferidas para o uso na presente invenção são as que agem como agentes serotonérgicos e têm atividade de ligação de 5-HT_{1A}. Em particular, compostos preferidos agem como antagonistas do 5-HT_{1A}. Ver, por 15 exemplo, US-B-6.784.294, US-B-6.713.626, US-B-US-B-6.469.007, US-B-6.586.436, US-A-5.710.149 e US-A-6.127.357, e WO 97/03982, as revelações das quais são incorporadas aqui pela referência na sua íntegra com todos os propósitos. Compostos da presente invenção, bem como composições 20 compreendendo mais que um composto da presente invenção, podem ser preparados pelos versados na tecnologia de síntese orgânica empregando métodos conhecidos que utilizam reagentes facilmente disponíveis e materiais de partida, ver, por exemplo, EP-B-0512755, WO 97/03982, US-B-6.127.357, 25 US-B-6.469.007, US-B-6.713.626 e US-B-6.784.294, e US-A-20030208075A1, as revelações das quais são incorporadas aqui pela referência na sua íntegra com todos os propósitos.

Tais métodos incluem alquilar cloridrato de 1-(2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazina com 2,2-dióxido de sulfamato 4,5-diidro-5S-metil-3-(2-piridinil)-3H[1,2,3]oxatiazol- para dar um intermediário de ácido sulfâmico que 5 é hidrolisado em {(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}piridin-2-il-amina e em seguida tratar {(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}piridin-2-il-amina com cloreto de 4-cianobenzoil para dar 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-10 benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida base. Tratamento de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida base com ácido clorídrico dá seu sal de cloridrato.

15 Em algumas modalidades da presente invenção, preparações compreendendo 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida e seus sais farmaceuticamente aceitáveis são processados e purificados adicionalmente. Por exemplo, em 20 uma modalidade, uma preparação compreendendo p4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida preparados pelos métodos aqui revelados é dissolvido em solvente orgânico, tratado com sílica gel, e filtrado a fim de remover compostos 25 estruturalmente relacionados, por exemplo, dímeros representados pelas fórmulas 7 e 8. O produto restante pode em seguida ser concentrado e recristalizado a fim de fornecer, por exemplo, sal de cloridrato de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-

diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-pi-ridin-2-il-benzamida.

Formulações preferidas da presente invenção podem ser usadas para modular, por exemplo, antagonizar ou 5 agonizar, atividade do receptor de 5-HT1A, e são usadas no tratamento de doenças tais como desordens de CNS, incluindo, mas sem limitações, esquizofrenia (e outras desordens psicóticas tais como paranóia e enfermidade manodepressiva), doença de Parkinson e outras desordens motoras, 10 ansiedade (por exemplo, desordens da ansiedade generalizada, ataques de pânico, e desordens compulsivas obsessivas), depressão (tais como pela potenciação de inibidores de recaptação de serotonina e inibidores de recaptação norepinefrina serotonina), doença de Alzheimer, síndrome de 15 Tourette, enxaqueca, autismo, desordens de déficit de atenção e desordens da hiperatividade. Formulações preferidas são usadas para o tratamento de desordens do sono, fobias sociais, dor, desordens termoreguladoras, desordens endócrinas, incontinência urinária, vasoespasmo, acidente 20 vascular, desordens da alimentação tais como por exemplo, obesidade, anorexia e bulimia, disfunção sexual, e o tratamento da retirada de álcool, medicamento e nicotina.

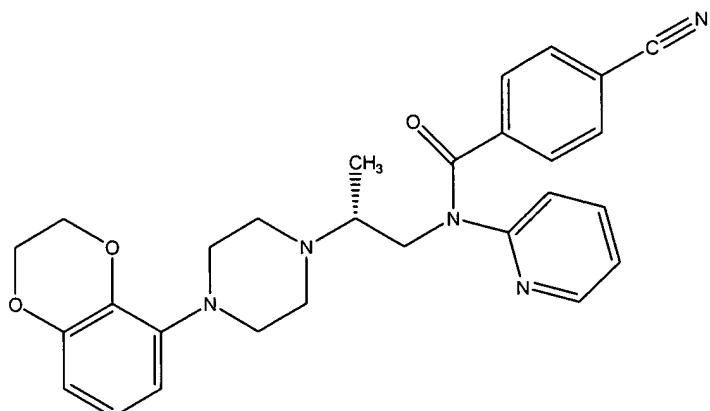
Formulações preferidas da presente invenção são também usadas para o tratamento de disfunção cognitiva 25 incluindo, mas sem limitações, disfunção cognitiva associado com transtorno cognitivo leve (MCI), doença de Alzheimer e outras demências incluindo Lewy Body, vascular, e demências pós-acidente vascular. Disfunção cognitiva associada com

procedimentos cirúrgicos, dano cerebral traumático ou acidente vascular podem também ser tratados de acordo com a presente invenção. Adicionalmente, formulações preferidas são usadas para o tratamento de doenças nas quais disfunção cognitiva é uma co-morbidez tais como, por exemplo, doença de Parkinson, autismo e desordens de déficit de atenção.

A despeito de sua alta solubilidade em água (cerca de 51 mg/mL a 25 °C), 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida e seus sais são preferivelmente fornecidos em forma micronizada. Como tal, a presente invenção fornece formulações compreendendo 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, compostos estruturalmente relacionados, ou metabólitos em micronizada e em forma não micronizada. Com propósitos da presente invenção, um composto em forma micronizada é na forma de partículas com um diâmetro médio de não mais que cerca de 20 microns. Deve-se entender que compostos da presente invenção podem ser na forma de partículas com um diâmetro médio maior que cerca de 20 microns, por exemplo, na forma de partículas com um diâmetro médio cerca de 20 microns a cerca de 300 ou cerca de 500 microns. Preferivelmente, as partículas têm um diâmetro médio cerca de 10 microns, mais preferivelmente um diâmetro médio cerca de 0,75 a cerca de 10 microns, ainda mais preferivelmente cerca de 2 a cerca de 8 microns. Métodos de micronização ou

redução do tamanho de partícula são conhecidos e não são assim aqui descritos com detalhe.

Como será reconhecido, 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida é representado pela seguinte fórmula:



Fórmula 1

Na presente invenção, os compostos de fórmula 1 podem ser preparados na forma de sais farmaceuticamente aceitáveis. Da maneira aqui usada, o termo "saís farmaceuticamente aceitáveis" refere-se a saís preparados a partir de ácidos não tóxicos farmaceuticamente aceitáveis, incluindo saís inorgânicos, e saís orgânicos. Saís não orgânico adequados incluem, por exemplo, ácidos inorgânico e orgânico tais como acético, benzenossulfônico, benzóico, canforsulfônico, cítrico, etanossulfônico, fumárico, glucônico, glutâmico, hidrobrômico, clorídrico, isetiônico, lático, málico, malélico, mandélico, metanossulfônico, mágico, nítrico, pamólico, pantotênico, fosfórico, succínico, sulfúrico, tartárico ácido, p-toluenossulfônico e similares. Particularmente ácido clorídrico, hidrobrômico, fosfórico e

sulfúrico são preferidos, e mais preferivelmente é o sal de cloridrato.

Em certas modalidades, formulações compreendendo 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida ou seus sais farmaceuticamente aceitáveis também compreenderão um ou mais compostos estruturalmente relacionados que podem ser detectados e quantificados usando métodos conhecidos. Exemplos de tais compostos estruturalmente relacionados incluem, mas sem limitações, os compostos representados pelas fórmulas 2-9 e seus sais farmaceuticamente aceitáveis, incluindo, por exemplo:

15 { (2R) -2- [4- (2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il) -pi-
perazin-1-il] -propil} -N-piridin-2-il-amina ou um sal farma-
ceuticamente aceitável deste;

4-ciano-N- $\{(2S)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

20 4-ciano-N-(2-piperazin-1-il-propil)-N-piridin-2-il-
benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

4-ciano-N- $\{(2R)-2-piperazin-1-il-propil\}$ -N-piridin-
2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;

25 N-(5-cloro-piridin-2-il)-4-ciano-N-[2-(4-hidróxi-
piperazin-1-il)-propil]-benzamida ou um sal farmaceuti-
camente aceitável deste;

N-(5-cloro-piridin-2-il)-4-ciano-N- $\{(2R)-2-(4-hi-
dróxi-piperazin-1-il)-propil\}$ -benzamida ou um sal farmaceu-
ticamente aceitável deste;

*N- (5-cloro-piridin-2-il)-4-ciano-N- { 2- [4- (2,3-di-
idro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-benza-
mida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;*

5 *N- (5-cloro-piridin-2-il)-4-ciano-N- { (2R)-2- [4- (2,3-
diidro-1,4-benzodioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-benza-
mida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;*

10 *4-ciano-N- { (2R)-2- [4- (8- {1- [8- (4- { (1S)-2- [(4-ciano-
benzoil) (piridina-2-il) amino]-1-metiletil}piperazin-1-il)-2,
3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il]-2-metilpropil}-2,3-diidro-1,
4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil}-N-piridin-2-ilben-
zamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;*

15 *4-ciano-N- { (2R)-2- [4- (8- {1- [8- (4- { (1S)-2- [(4-ciano-
benzoil) (piridina-2-il) amino]-1-metiletil}piperazin-1-il)-2,
3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il]butil}-2,3-diidro-1,4-benzo-
dioxin-5-il)piperazin-1-il]propil}-N-piridin-2-ilbenzamida
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;*

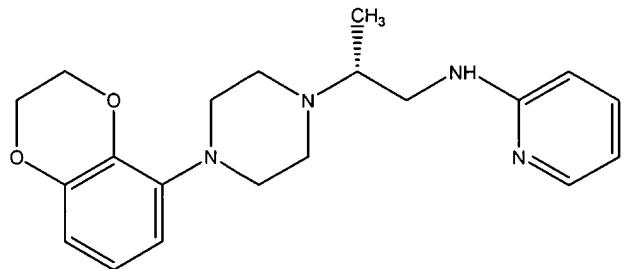
20 *4-ciano-N- { (2R)-2- [4- (8- {1- [8- (4- { (1S)-2- [(4-ciano-
benzoil) (piridina-2-il) amino]-1-metiletil}piperazin-1-il)-2,
3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il]hexil}-2,3-diidro-1,4-benzo-
dioxin-5-il)piperazin-1-il]propil}-N-piridin-2-ilbenzamida
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;*

25 *4-ciano-N- { (2R)-2- [4- (8- { [8- (4- { (1S)-2- [(4-ciano-
benzoil) (piridina-2-il) amino]-1-metiletil}piperazin-1-il)-
2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il]metil}-2,3-diidro-1,4-benzo-
dioxin-5-il)piperazin-1-il]propil}-N-piridin-2-ilbenzamida
ou um sal farmaceuticamente aceitável deste;*

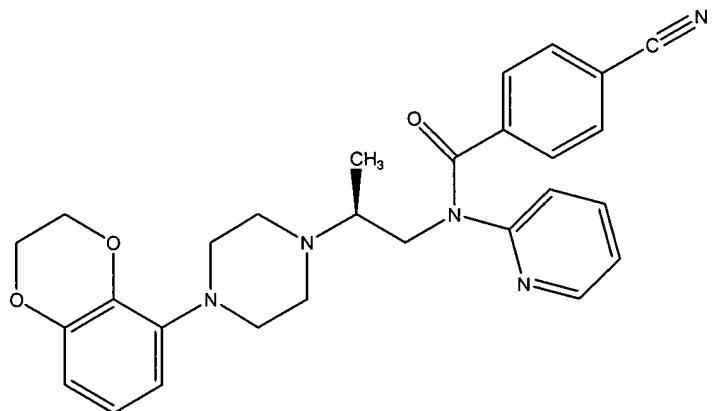
*4-ciano-N- { (2R)-2- [4- (8- {1- [8- (4- { (1S)-2- [(4-ciano-
benzoil) (piridina-2-il) amino]-1-metiletil}piperazin-1-il)-2,*

3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il]etil} -2,3-diidro-1,4-benzodioxin-5-il)piperazin-1-il]propil} -N-piridin-2-ilbenzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste; e

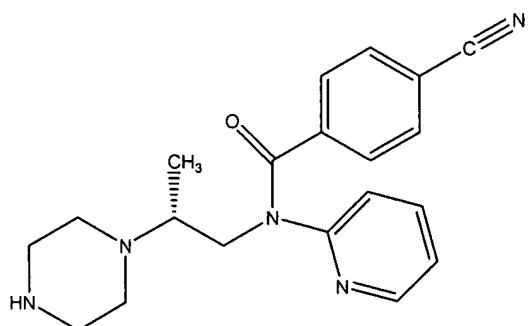
5 4-ciano-N-[2(R)-(4-ciano-benzamido)-propil]-N-pi-
ridin-2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável
deste.



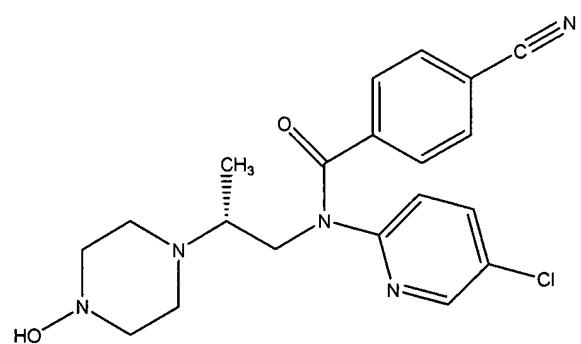
Fórmula 2



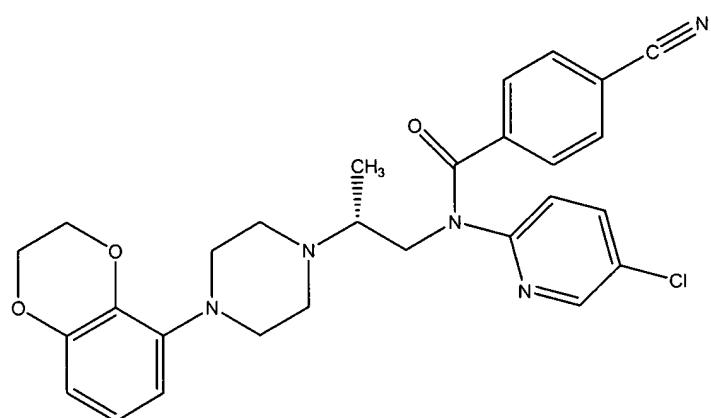
Fórmula 3



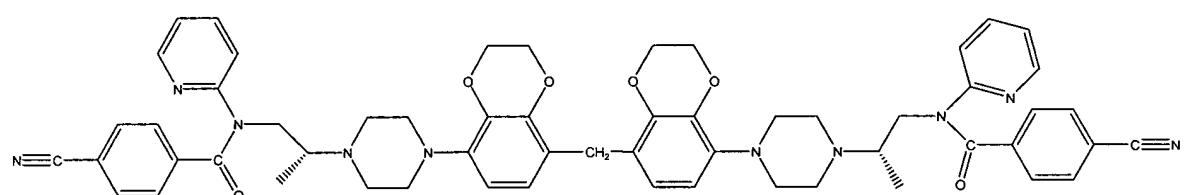
Fórmula 4



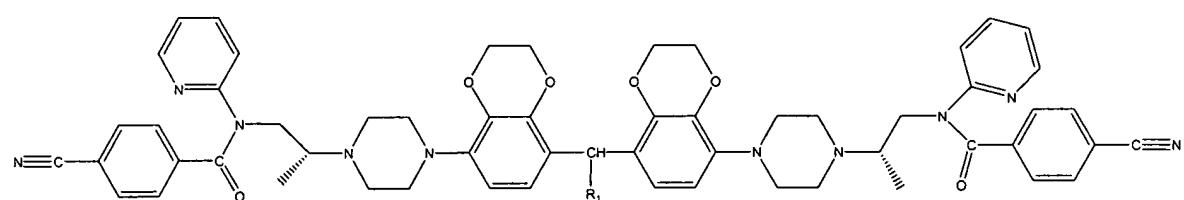
Fórmula 5



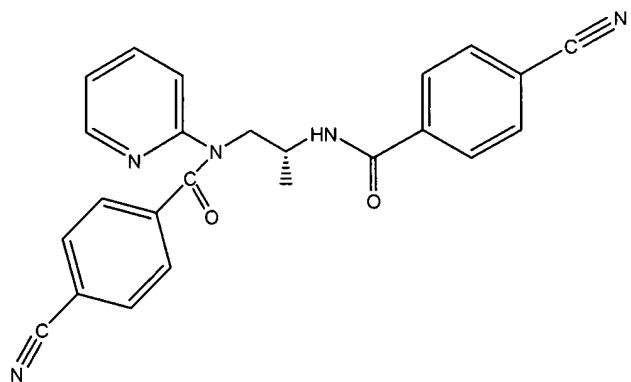
Fórmula 6



Fórmula 7



Fórmula 8



Fórmula 9

em que R_1 é $-\text{CH}_3$, $-\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$ ou $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_3$.

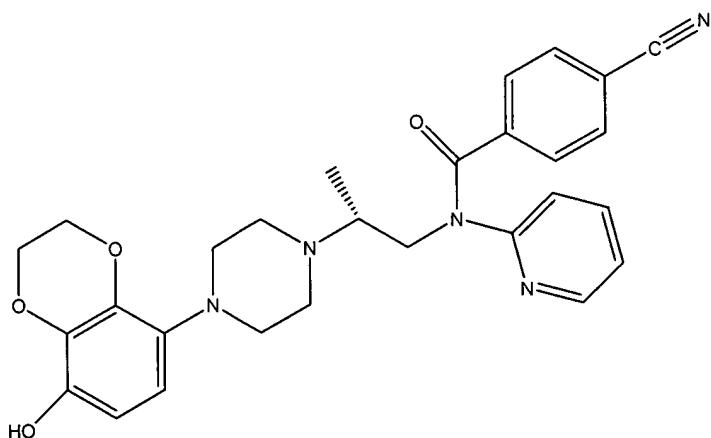
Em algumas modalidades, a presente invenção fornece formulações compreendendo um ou mais compostos representados pelas fórmulas 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 ou um sal farmaceuticamente aceitável destes. Em alguns aspectos da presente invenção, as formulações compreenderão 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste e um ou mais compostos da fórmula 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8 ou 9 ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Em algumas modalidades, por exemplo, formulações da presente invenção podem compreender 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-amina ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e 4-ciano-N- $\{(2S)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Consequentemente, a presente invenção fornece formulações compre-

endendo sal de cloridrato de 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3\text{-diidro\text{-}benzo}[1,4]\text{dioxin\text{-}5\text{-}il})\text{-}piperazin\text{-}1\text{-}il]\text{-}propil}\}$ -N-piridin-2-il-benzamida, $\{(2R)-2-[4-(2,3\text{-diidro\text{-}benzo}[1,4]\text{dioxin\text{-}5\text{-}il})\text{-}piperazin\text{-}1\text{-}il]\text{-}propil}\}$ -N-piridin-2-il-amina, e
5 sal de cloridrato de 4-ciano-N- $\{(2S)-2-[4-(2,3\text{-diidro\text{-}benzo}[1,4]\text{dioxin\text{-}5\text{-}il})\text{-}piperazin\text{-}1\text{-}il]\text{-}propil}\}$ -N-piridin-2-il-benzamida. Quando os compostos estruturalmente relacionados descritos anteriormente estão presentes na combinação com 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3\text{-diidro\text{-}benzo}[1,4]\text{dioxin\text{-}5\text{-}il})\text{-}piperazin\text{-}1\text{-}il]\text{-}propil}\}$ -N-piridin-2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, o primeiro preferivelmente predominante e o último preferivelmente estão presentes na composição em quantidade de menos que cerca de 10%, mais preferivelmente presentes em quantidade de menos que cerca de 5% e ainda mais preferivelmente em quantidades de menos que cerca de 1% ou 0,1%, por exemplo, em quantidades entre cerca de 0,08% e cerca de 0,27%.

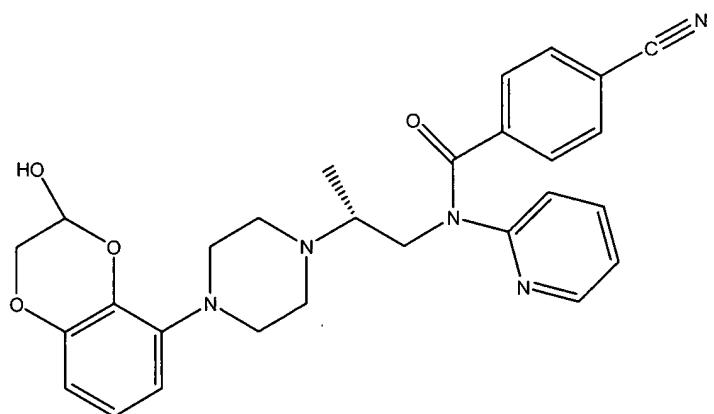
4-ciano-N- $\{2-[4-(2,3\text{-diidro\text{-}benzo}[1,4]\text{dioxin\text{-}5\text{-}il})\text{-}piperazin\text{-}1\text{-}il]\text{-}propil}\}$ -N-piridin-2-il-benzamida contém um centro quiral e é usado predominantemente como o isômero R. As formulações, por exemplo, compostos, composições, ou formas de dosagem, da presente invenção podem incluir tanto isômeros R quanto S, e não estão limitados a um enantiômero simples ou mistura enantiomérica particular.

25 A presente invenção também fornece formulações compreendendo metabólitos de 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3\text{-diidro\text{-}benzo}[1,4]\text{dioxin\text{-}5\text{-}il})\text{-}piperazin\text{-}1\text{-}il]\text{-}propil}\}$ -N-piridin-2-il-benzamida. Metabólitos incluem, mas sem limita-

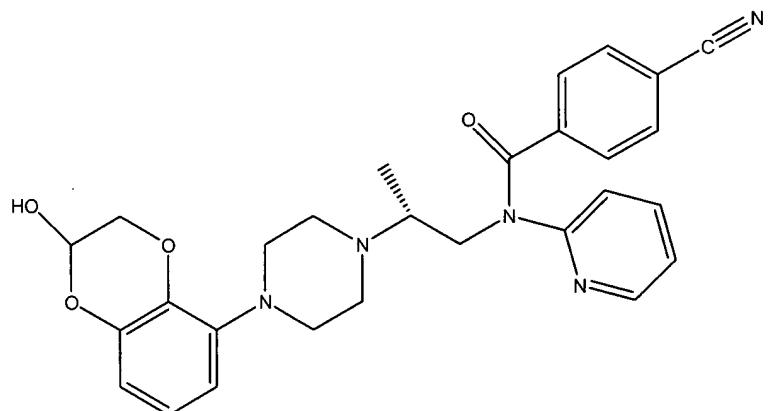
ções, 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(8-hidróxi-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(3-hidróxi-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2-hidróxi-2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste, e 4-ciano-N-(2R-2-piperazin-1-il-propil)-N-piridin-2-il-benzamida ou um sal farmaceuticamente aceitável deste. Da maneira reconhecida, estes metabólitos são representados pelas fórmulas 10-13. Deve-se reconhecer que estes metabólitos podem ser empregados como compostos farmaceuticamente ativos e em formas de dosagem farmacêuticas independentemente, sozinhos ou em combinação com outros compostos farmaceuticamente ativos.



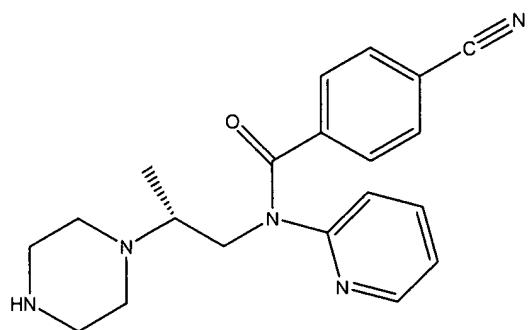
Fórmula 10



Fórmula 11



Fórmula 12



Fórmula 13

A presente invenção fornece formas de dosagem de liberação imediata e liberação prolongada compreendendo um ou mais ingredientes ativos, por exemplo, 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-dihidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}

-N-piridin-2-il-benzamida, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, compostos estruturalmente relacionados e metabólitos destes que têm atividade de ligação de 5-HT1A.

Uma "taxa de liberação" de medicamento refere-se à 5 quantidade de medicamento liberado a partir de uma forma de dosagem por unidade de tempo, por exemplo, miligramas de medicamento liberado por hora (mg/hr). Taxas de liberação de medicamento podem ser calculadas, por exemplo, sob condições de teste de dissolução de forma de dosagem *in vitro* 10 conhecidas na tecnologia. Da maneira aqui usada, um taxa de liberação de medicamento obtida em um tempo especificado "administração seguinte" refere-se à taxa de liberação *in vitro* de medicamento obtida no tempo especificado após a implementação de um teste de dissolução apropriado. Métodos 15 de realizar ensaios de testes de dissolução ou taxa de liberação são conhecidos na tecnologia. O tempo no qual uma porcentagem especificada do medicamento em uma forma de dosagem foi liberado pode ser referido como o valor de "T_x", onde "x" é a porcentagem de medicamento que foi liberada. 20 Uma medição de referência normalmente usada para avaliar liberação de medicamento de formas de dosagem orais é o tempo no qual 70% ou 90% de medicamento em uma forma de dosagem foi liberado. Esta medição é referida como "T₇₀" ou "T₉₀" para a forma de dosagem.

25 Com propósitos desta invenção, os termos "formulação de liberação imediata" referem-se a formulações que fornecem uma liberação relativamente rápida e não gradual do composto ativo a partir da formulação; por exemplo,

formulações que contêm composto ativo e um veículo que dissolve rapidamente que não retarda a liberação do composto ativo da formulação. Tal formulação de liberação imediata é tanto escassa de polímeros de controle de taxa de liberação quanto de outras espécies que retardam a liberação do composto ativo da formulação, ou contêm tais polímeros ou espécies em quantidades que são suficientemente pequenas de maneira tal que a liberação do composto ativo da formulação não é retardada com relação a uma formulação de tal forma idêntica sem tais polímeros ou espécies. Um exemplo de uma formulação de liberação imediata como esta é o ingrediente ativo, por exemplo, 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-diidrobenzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida, sal farmaceuticamente aceitável destes, compostos estruturalmente relacionados, ou metabólitos, misturados em celulose microcristalina, tais como a marca Avicel® da corporação FMC, que resulta em mais de 75% de dissolução do ingrediente ativo em menos de 0,25 hora em uma solução de HCl 0,1 N.

Da maneira aqui usada, os termos "liberação prolongada", "formulação de liberação prolongada," "formulação de dosagem de liberação prolongada" e similares referem-se a formulações que contêm materiais que retardam a liberação do composto ativo da formulação com relação a uma "liberação imediata" formulação da maneira descrita anteriormente, por exemplo, com relação a uma formulação de tal forma idêntica sem o polímero de controle de taxa de liberação ou outros materiais de retardamento de liberação.

Assim, pode-se aplicar o termo "liberação prolongada" a qualquer quantidade de formas de liberação estendida e é considerado substancialmente sinônimo de liberação atrasada, liberação no tempo, liberação prolongada, liberação programada no tempo, liberado no tempo, liberação revestida no tempo, liberação prolongada, de ação lenta, de ação prolongada, de ação atrasada, liberação espaçada, liberação espaçada no tempo, que têm ação estendida, de ação estendida e similares.

10 Os termos "liberação lenta," "liberação média," e "liberação rápida" são devem referir-se a formulações de liberação sustentada aqui descritas que liberam composto ativo a uma taxa que é taxa lenta, média ou rápida com relação a cada outra.

15 Percebe-se que formulações de liberação sustentada podem resultar em uma liberação do composto ativo da forma de dosagem em um taxa efetiva para aumentar o tempo que leva para atingir a concentração terapêutica máxima, comparadas com uma formulação de liberação imediata, por exemplo, e sem limitação, por um período de 50% ou mais, 100% ou mais, 150% ou mais, ou 200% ou mais comparado com uma formulação de liberação imediata; por exemplo, comparado com uma formulação de tal forma idêntica sem o polímero de controle de taxa de liberação ou outros materiais de retardamento de liberação. Formulações de liberação sustentada podem também resultar em liberação do composto ativo da forma de dosagem em uma taxa efetiva para diminuir a concentração terapêutica máxima do dito composto comparado com uma formulação de

liberação imediata, por exemplo, e sem limitação, por pelo menos 10%, pelo menos 20%, pelo menos 25%, pelo menos 30%, pelo menos 40%, ou pelo menos 50% comparado com uma formulação de liberação imediata. Formulações de liberação 5 sustentada podem também resultar em liberação do composto ativo da forma de dosagem em uma taxa efetiva para aumentar a quantidade de tempo de uma concentração farmaceuticamente efetiva do composto ativo é mantida com relação a uma formulação de liberação imediata, por exemplo, e sem limi- 10 tação, por pelo menos 25%, pelo menos 50%, pelo menos 75%, pelo menos 100%, ou pelo menos 125% da quantidade de tempo de concentração farmaceuticamente efetiva do composto ativo é mantida com relação a uma formulação de liberação imediata. Satisfação de qualquer dos critérios anteriores é suficiente 15 para fazer uma formulação uma formulação de "liberação sustentada".

A presente invenção fornece métodos para liberação prolongada do ingrediente ativo, compreendendo administrar a um sujeito as formas de dosagem reveladas. Em um aspecto, a 20 taxa de liberação do composto ativo das formas de dosagem é de ordem zero. Em um outro aspecto, a taxa de liberação do ingrediente ativo das formas de dosagem é crescente.

Da maneira aqui usada, o termo "polímero de controle de taxa de liberação" é para denotar qualquer 25 material do polímero adequado para formas de dosagem farmacêuticas que retardam a liberação de substâncias de medicamento de tais formas de dosagem. O polímero de controle de taxa de liberação preferivelmente inibirão a liberação do

medicamento no estômago. Preferivelmente, o polímero de controle de taxa de liberação é um hidrogel que embebe e/ou absorve o fluido prevenindo assim a liberação do medicamento no estômago. Exemplos de polímeros de controle de taxa de liberação adequados podem ser encontrados em *Remington's Pharmaceutical Sciences*, 18th Ed., Gennaro, ed., Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990.

Alguns polímeros de controle de taxa de liberação adequados preferidos para o uso na presente invenção incluem, sem limitações, hidroxipropil celuloses, metilceluloses, polimetacrilatos, metacrílico copolímeros do ácido do éster do ácido metacrílico, acetato ftalato de celulose, etil celuloses, hidroxietil celuloses, hidroximetil celuloses, hidroxipropiletil celuloses, acetato-ftalato de polivinila, ftalato de hidroxipropilmetylcelulose, óxidos poli(etileno), hidroxipropil metil celuloses tais como, por exemplo, hipromelose 2208 e 2910 e combinações de dois ou mais destes. Polímeros de controle de taxa de liberação adequados são disponíveis de fontes comerciais, tais como 20 Methocel™ K4M, Methocel™ K15M, Methocel™ K100M, Methocel™ E4M, Methocel™ K100LV, Methocel™ E50LV, Methocel™ E5, Methocel™ E6, Methocel™ E15LV, e Surelease™ disponíveis de Colorcon and Eudragit™, RS Eudragit™ RL disponíveis de Röhm GmbH & Co. Em algumas modalidades, as formulações da 25 presente invenção compreenderão hidroxipropil metilcelulose de formação de matriz de alta densidade, hidroxipropil metilcelulose de formação de matriz de baixa densidade, ou suas combinações.

As formulações de liberação sustentada da presente invenção compreendem pelo menos um polímero de controle de taxa de liberação. A faixa de polímero de controle de taxa de liberação na formulação é preferivelmente cerca de 10% a 5 cerca de 75% em peso, mais preferivelmente cerca de 20% a cerca de 60% em peso. Em uma modalidade da presente invenção, a quantidade de polímero de controle de taxa de liberação em uma forma de dosagem de 250 mg é cerca de 50 a cerca de 150 mg. Em algumas modalidades, o polímero de controle de taxa de 10 liberação é um éter de celulose, tais como, por exemplo, de formação de matriz hidroxipropil metilcelulose, hidroxipropil celulose, ou hidroxietil celulose, por exemplo, Methocel™ K4M Premium CR ou Methocel™ K100M Premium CR.

Além de compreender pelo menos um polímero de 15 controle de taxa de liberação, formas de dosagem de liberação sustentada da presente invenção de uma maneira geral compreendem pelo menos um agente para aumentar a taxa de liberação no intestino, por exemplo, um ácido orgânico. Para os usos aqui, o termo "ácido orgânico" engloba qualquer ácido 20 que possa ser seguramente ingerido por um mamífero. Sem querer estar ligado a nenhuma teoria particular, acredita-se que o ácido melhora a liberação do produto medicamento no intestino. Exemplos de ácidos orgânicos adequados para o uso na presente invenção incluem, mas sem limitações, ácido 25 tartárico, ácido málico, ácido fumárico, aspártico ácido, ácido glutâmico, cloridrato de glicina, ácido adípico, ácido succínico, ácido ascórbico, ácido oléico ou ácido cítrico. Ácidos orgânicos preferidos são ácido cítrico ou ácido

orgânico polifuncional. A faixa de ácido orgânico na formulação é preferivelmente cerca de 1% a cerca de 30%, mais preferivelmente cerca de 2% a cerca de 10% em peso. Em uma modalidade da presente invenção, a quantidade de ácido 5 orgânico em uma forma de dosagem de 250 mg é cerca de 5 a cerca de 50 mg, preferivelmente cerca de 5 a cerca de 25 mg. Em algumas modalidades, a quantidade de ácido orgânico é cerca de 2 a cerca de 50 mg.

Preferivelmente, as formulações de liberação 10 sustentada são substancialmente livres de base. Para o uso aqui, uma formulação, forma de dosagem, ou composição que é substancialmente de base refere-se a uma formulação, forma de dosagem, ou composição que tem menos que cerca de 10% de base, preferivelmente menos que cerca de 5% de base, e mais 15 preferivelmente menos que cerca de 1% ou 0,1% de base. Da maneira aqui usada, o termo "base" refere-se a um composto químico que funciona como um acceptor de próton.

Além do composto ativo e polímero de controle de taxa de liberação, as formulações da invenção podem 20 compreender qualquer de uma variedade de materiais adicionais que conferem propriedades benéficas à formulação. Tais materiais incluem, por exemplo, modificadores de solubilidade tal como agentes tensoativos tais como, por exemplo, lauril sulfato de sódio, compostos acídicos, anti-25 oxidantes, modificadores de pH, agentes quelantes, cargas de alta densidade, desintegrantes, ligantes, lubrificantes, estabilizadores, excipientes incluindo excipientes de água solúvel tal como açúcares e excipientes de dispersão de água

tais como, por exemplo, celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina silicificada e amido. Em algumas modalidades, a formulação é fornecida a um pH cerca de 6 ou menos, por exemplo a um pH cerca de 1 a 5 cerca de 6.

Exemplos não limitantes de água excipientes solúveis em ou excipientes de dispersão de água incluem lactose, manitol, sacarose e similares. Os excipientes solúveis em água podem estar presentes em uma faixa em porcentagem de 10 peso dependendo do objetivo terapêutico particular exigido. Para o uso na presente invenção, porcentagens e partes são expressas como parte em peso ou porcentagem em peso, a menos que de outra forma notado. De uma maneira geral, a faixa de excipientes de água solúvel pode ser, por exemplo, cerca de 15 0% a cerca de 50% ou a cerca de 99%, ou cerca de 2% a cerca de 25%. Exemplos de excipientes dispersíveis em água incluem celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina silicificada (ProsolvTM), amidos, croscarmelose de sódio e similares.

Exemplos não limitantes de estabilizadores incluem 20 antioxidantes tais como BHA, BHT, ácidos ascórbicos, tocoferóis, e similares. Exemplos não limitantes de quelantes metálicos adequados incluem EDTA, ácido cítrico e similares. Exemplos não limitantes de modificadores de pH 25 incluem ácido cítrico, ácido fumárico, e similares. Exemplos não limitantes de ligantes incluem amidos, PVP (poli-vinilpirrolidona), HPMC (hidroxipropil metil celuloses), HPC (hidroxipropil celulose) e similares. Exemplos não limitan-

tes de auxiliares de escoamento incluem estearato de magnésio e similares. Exemplos não limitantes de modificadores de solubilidade incluem agentes tensoativos como lauril sulfato de sódio ou polissorbato (por exemplo, Tween™ 80), e similares.

Em uma modalidade preferida, as formulações de liberação sustentada da presente invenção compreendem o ingrediente ativo, pelo menos um polímero de controle de taxa de liberação, um ácido orgânico, pelo menos uma carga e pelo menos um lubrificante.

Exemplos de lubrificantes incluem, mas sem limitações, ácido esteárico, estearato de magnésio, beenato glicerila, talco, óleo mineral (em PEG), dióxido de silício coloidal e similares. Percebe-se, entretanto, que qualquer lubrificante conhecido na tecnologia pode ser usado nas formulações aqui descritas. A faixa de lubrificante pode ser, por exemplo, cerca de 0,2% a cerca de 5%, em peso. Em uma modalidade da presente invenção, a quantidade de lubrificante em um forma de dosagem de 250 mg é cerca de 1 mg.

Exemplos de cargas incluem, mas sem limitações, celulose microcristalina silicificada, celulose microcristalina, acetato de celulose, diacetato de celulose, triacetato de celulose, monoidrato de lactose, lactose anidro, carbonato de cálcio, fosfato de cálcio (por exemplo, anidro dibásico), maltodextrina, dextrose, frutose, maltose, manitol, amido, amido (por exemplo, pregelatinizado), sacarose, e lactose. Percebe-se, entretanto, que qualquer carga

conhecida na tecnologia pode ser usada nas formulações aqui descritas. A faixa de carga pode ser, por exemplo, cerca de 25% a cerca de 75%, ou a cerca de 99% em peso. Em uma modalidade da presente invenção (por exemplo, para formulações de liberação sustentada exemplares), a quantidade de carga presente em uma forma de dosagem de 250 mg é cerca de 85 a cerca de 179 mg.

As formas de dosagem de liberação sustentada da presente invenção podem compreender o composto ativo em qualquer porcentagem conveniente e parte em relação aos outros ingredientes. Tipicamente, a formulação compreende ingrediente ativo em porcentagem cerca de 0,3% a cerca de 25%, preferivelmente cerca de 0,3% a cerca de 15%. Em algumas modalidades, a formulação compreenderá ingrediente ativo em porcentagem cerca de 1% a cerca de 25%, preferivelmente cerca de 2% a cerca de 15%.

Em uma modalidade preferida, formulações de liberação sustentada compreenderão cerca de 2 a cerca de 46 partes de polímero de controle da taxa de liberação e cerca de 0,4 a cerca de 10 partes de um agente para aumentar a taxa de liberação no intestino por parte de ingrediente ativo. Mais preferivelmente cerca de 10 a cerca de 46 partes de polímero de controle de taxa de liberação e cerca de 1 a cerca de 5 partes de um agente para aumentar a taxa de liberação no intestino por parte de ingrediente ativo.

Por exemplo, em uma modalidade, formulações de liberação sustentada rápida compreendem cerca de 10 partes de polímero de controle de taxa de liberação, e cerca de 5

partes de ácido orgânico por parte de ingrediente ativo, por exemplo, 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida ou sal farmaceuticamente aceitável destes.

5 Em uma outra modalidade, formulações de liberação sustentada média compreendem cerca de 25 partes de polímero de controle de taxa de liberação, e cerca de 5 partes de ácido orgânico por parte de ingrediente ativo, por exemplo, 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-pi-$
10 perazin-1-il]-propil\}-N-piridin-2-il-benzamida ou sal farmaceuticamente aceitável destes.

Em uma outra modalidade, formulações de liberação sustentada lenta compreendem cerca de 30 partes de polímero de controle de taxa de liberação, e cerca de 1 parte de ácido orgânico por parte de ingrediente ativo, por exemplo, 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-pi-$
15 perazin-1-il]-propil\}-N-piridin-2-il-benzamida ou sal farmaceuticamente aceitável destes.

Em uma outra modalidade, formulações de liberação 20 sustentada compreendem cerca de 18 partes de polímero de controle de taxa de liberação, e cerca de 1 parte de ácido orgânico por parte de ingrediente ativo, por exemplo, 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida ou sal farmaceuticamente aceitável destes.

Em uma outra modalidade, formulações de liberação sustentada compreendem cerca de 46 partes de polímero de controle de taxa de liberação, e cerca de 1 parte de ácido

orgânico por parte de ingrediente ativo, por exemplo, 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou sal farmaceuticamente aceitável destes.

5 Em algumas modalidades, formulações de liberação sustentada compreendem cerca de 5 mg de ingrediente ativo, cerca de 50 a 150 mg de polímero de controle de taxa de liberação, cerca de 5 a cerca de 50 mg de ácido orgânico, cerca de 85 a cerca de 179 mg de carga e cerca de 1 mg de 10 lubrificante.

Em algumas modalidades, formulações de liberação sustentada compreendem cerca de 2 mg de ingrediente ativo, cerca de 50 a 150 mg de polímero de controle de taxa de liberação, cerca de 2 a cerca de 50 mg de ácido orgânico, 15 cerca de 85 a cerca de 179 mg de carga e cerca de 1 mg de lubrificante.

Em algumas modalidades, formulações de liberação sustentada exemplares compreendem, em um comprimido de 250 mg, cerca de 5 mg de ingrediente ativo e cerca de 50 mg de 20 polímero de controle de taxa de liberação. Uma formulação exemplar como essa pode compreender adicionalmente, por exemplo, cerca de 169 mg de carga, cerca de 25 mg de ácido orgânico (ou outro agente para aumentar a taxa de liberação no intestino) e cerca de 1 mg de lubrificante.

25 Em algumas modalidades, formulações de liberação sustentada exemplares compreendem, em um comprimido de 250 mg, cerca de 5 mg de ingrediente ativo e cerca de 125 mg de polímero de controle de taxa de liberação. Uma formulação

exemplar como essa pode compreender adicionalmente, por exemplo, cerca de 94 mg de carga, cerca de 25 mg de ácido orgânico (ou outro agente para aumentar a taxa de liberação no intestino) e cerca de 1 mg de lubrificante.

5 Em algumas modalidades, formulações de liberação sustentada exemplares compreendem, em um comprimido de 250 mg, cerca de 5 mg de ingrediente ativo e cerca de 150 mg de polímero de controle de taxa de liberação. Uma formulação exemplar como essa pode compreender adicionalmente, por 10 exemplo, cerca de 89 mg de carga, cerca de 5 mg de ácido orgânico (ou outro agente para aumentar a taxa de liberação no intestino) e cerca de 1 mg de lubrificante.

Em algumas modalidades, formulações de liberação sustentada exemplares compreendem, em um comprimido de 250 mg, cerca de 5 mg de ingrediente ativo e cerca de 92 mg de polímero de controle de taxa de liberação. Uma formulação exemplar como essa pode compreender adicionalmente, por exemplo, cerca de 150 mg de carga, cerca de 5 mg de ácido orgânico (ou outro agente para aumentar a taxa de liberação no intestino) e cerca de 1 mg de lubrificante.

20 Em algumas modalidades, formulações de liberação sustentada exemplares compreendem, em um comprimido de 250 mg, cerca de 2 mg de ingrediente ativo e cerca de 92 mg de polímero de controle de taxa de liberação. Uma formulação exemplar como essa pode compreender adicionalmente, por 25 exemplo, cerca de 150 mg de carga, cerca de 2 mg de ácido orgânico (ou outro agente para aumentar a taxa de liberação no intestino) e cerca de 1 mg de lubrificante.

As formulações de liberação sustentada contempladas pela presente invenção podem ser de qualquer forma adequadas para administração a um mamífero e não estão limitadas aos exemplos aqui apresentados.

5 Em algumas modalidades, as formulações da invenção são na forma de pelotas ou esferas revestidas. Um exemplo não limitante de uma formulação como essa é uma esfera contendo um núcleo do composto ativo em uma matriz inerte, revestida com um polímero de controle de taxa de liberação da maneira aqui revelada. Exemplos não limitantes de polímeros de controle de taxa de liberação adequados são polímeros dependentes ou independentes do pH aqui descritos, tais como polimetacrilatos, Eudragit™ IVS, Eudragit™ RS/RL, acetato ftalato de celulose, etil celuloses, hidroxipropil 10 metil celuloses, hidroxipropil celuloses, hidroxipropil etil celuloses e similares.

15

Em algumas modalidades, as formulações da invenção são na forma de pelotas. Exemplos de tais formulações incluem aquelas contendo pelotas que contêm uma camada do composto ativo no topo de um núcleo inerte, por exemplo, uma 20 esfera de açúcar, e um revestimento superficial contendo um ou mais polímeros de controle de taxa de liberação. Em outras modalidades, as formulações são na forma de cápsulas, por exemplo, cápsulas de gelatina duras ou macias e/ou pó.

25 Em algumas modalidades, as formulações da invenção são na forma de comprimidos. A porcentagem em peso do composto ativo nas formulações representativas deste tipo é cerca de 0,3% a cerca de 25%, preferivelmente cerca de 0,3%

a cerca de 15%. Em algumas modalidades, a porcentagem em peso do composto ativo nas formulações representativas deste tipo são cerca de 1% a cerca de 25%, preferivelmente cerca de 2% a cerca de 15%. Exemplos não limitantes de tais 5 comprimidos são comprimidos co-compactados, por exemplo, "comprimido-em-comprimido" e comprimidos da matriz.

Os comprimidos co-compactados podem incluir um núcleo e um revestimento compactado externo. Tanto um quanto ambos do núcleo e do revestimento compactado externo podem 10 conter composto ativo e/ou um ou mais polímeros de controle de taxa de liberação. Em algumas modalidades, a forma de dosagem é um comprimido co-compactado em que tanto o núcleo quanto o revestimento compactado externo contem composto ativo, e pelo menos um polímero de controle de taxa de 15 liberação, um dos quais é preferivelmente um hidroxipropil metil celulose. Polímeros de formação matriz preferidos incluem um hidroxipropil metilcelulose selecionado de Methocel™ K4M, Methocel™ K15M, Methocel™ K100M, Methocel™ E10M, Methocel™ E10M, Methocel™ E4M, Methocel K4M, Methocel™ 20 K100LV, Methocel™ E50LV, Methocel™ E5, Methocel™ E6, Methocel™ E15LV ou uma combinação de dois ou mais destes.

Em algumas modalidades, o comprimido é um comprimido de matriz. A composição de formação de matriz pode conter ceras, gomas, óxidos de polietileno, carbapóis, 25 hidroxipropil metilceluloses, hidroxipropil celuloses, hidroxietil celuloses, polimetacrilatos ou outros polímeros de controle de taxa de liberação aqui descritos. Em algumas modalidades, tais comprimidos de matriz são preparados

misturando o composto ativo e o polímero de formação de matriz juntos, e comprimindo a mistura.

Em algumas modalidades, o comprimido é um comprimido de matriz que inclui uma matriz de cera. Tais comprimidos podem ser preparados, por exemplo, fundindo uma cera tais como cera de carnaúba, álcool cetostearílico ou ácidos graxos, ou suas combinações, e adicionando composto ativo juntamente com uma carga, tal como celulose microcristalina, bem como outros excipientes, cargas, lubrificantes e similares, e deixando a mistura resfriar naturalmente. As formulações preparadas podem ser opcionalmente revestidas ou conter um ou mais polímeros de liberação controlada ou controle taxa de liberação solúvel em água. A cera pode estar presente na formulação em uma quantidade total em peso de, por exemplo, cerca de 10% a cerca de 60%, preferivelmente cerca de 20% a cerca de 40%. Uma ampla variedade de ceras adequadas é receptivo na presente invenção. Exemplos não limitantes de tais ceras incluem cera de carnaúba, álcool cetostearílico, ácidos graxos, ou uma mistura ou dois ou mais destes. O comprimido de matriz também pode conter um ou mais polímeros de controle de taxa de liberação aqui descritos.

Em algumas modalidades, o comprimido de matriz é um comprimido que inclui uma matriz de óxido de polietileno, por exemplo, e sem limitação, resinas de óxido de polietileno tal como SENTRY POLYOX™ (Union Carbide Corporation) ou equivalentes. POLYOX's Adequados incluem POLYOX™ WSR N-10, N-60 K, WSR-1105N, ou WSR 303. O POLYOX™ pode ter um peso

molecular na faixa, por exemplo, de 100.000 a 7.000.000, ou 900.000 a 5.000.000. O óxido de polietileno pode estar presente na formulação em uma quantidade total em peso de, por exemplo, cerca de 5% ou cerca de 10% a cerca de 40%, ou 5 cerca de 75% preferivelmente cerca de 5% a cerca de 40% ou cerca de 10% a cerca de 20% da formulação. O comprimido de matriz também pode conter um ou mais polímeros de controle de taxa de liberação aqui descritos.

Em algumas modalidades, o comprimido de matriz é 10 um comprimido que inclui um ou mais polímeros de controle de taxa de liberação aqui descritos como o polímero de formação de matriz. Em algumas modalidades, tais comprimidos incluem um ou mais hidroxipropil metil celuloses de formação de matriz aqui descritos como o polímero de formação de matriz. 15 Em algumas modalidades preferidas, é vantajoso usar um hidroxipropil metilcelulose de alta viscosidade tal como Methocel™ K4M a uma quantidade em peso de, por exemplo, cerca de 15% a cerca de 70%, preferivelmente cerca de 18% a cerca de 50%. Outros polímeros de alta viscosidade podem 20 também ser usados tais como, por exemplo, Methocel™ K15M, Methocel™ K100M, ou Methocel™ E4M e similares. Em algumas modalidades, um hidroxipropil metilcelulose de baixa viscosidade pode ser usado, tais como Methocel™ E50LV, Methocel™ E5, Methocel™ E6, ou Methocel™ E15LV ou suas 25 combinações e similares. Em certas modalidades, tanto um hidroxipropil metilcelulose de alta viscosidade quanto um de baixa viscosidade pode ser usado na matriz. Em algumas modalidades, quando o hidroxipropil metilceluloses de baixa

densidade está presente em uma faixa de cerca de 15% a cerca de 70%, preferivelmente cerca de 25% a cerca de 50%, o hidroxipropil metilcelulose de alta densidade está presente em uma quantidade em peso cerca de 20% a cerca de 50%.

5 De uma maneira geral, o composto ativo ou ingrediente pode ser contido em qualquer camada de uma forma de dosagem da invenção, e liberação sustentada do composto ativo pode ser obtida pelo uso de um polímero de controle de taxa de liberação tanto contido na camada contendo o
10 composto ativo quanto em qualquer camada englobando a camada contendo o composto ativo, por exemplo, um revestimento entérico. Um revestimento entérico como esse pode também ser aplicado às pelotas, contas ou esferóides contendo composto ativo, ou o composto ativo pode ser contido no revestimento
15 entérico dele próprio.

Em algumas modalidades das formulações de comprimidos da matriz da invenção, o composto ativo está presente em uma quantidade em peso cerca de 0,02% a cerca de 16%, preferivelmente cerca de 0,02% a cerca de 4%.

20 Comprimidos da invenção podem ser revestidos com revestimento(s) de filme solúveis em água, agentes de coloração, ou revestidos com polímeros dependente do pH ou independente do pH para controlar adicionalmente a taxa de liberação do composto ativo. Em algumas modalidades, os
25 comprimidos são revestidos com um sub-revestimento, um revestimento entérico ou um sob-revestimento, ou qualquer combinação destes. Em algumas modalidades preferidas, os

comprimidos das formulações da invenção são revestidos com filme.

A presente invenção fornece métodos e/ou processos para preparar formulações de liberação sustentada compreendendo 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, compostos estruturalmente relacionados, e/ou metabólitos. Em uma modalidade, uma composição compreendendo o ingrediente ativo com pelo menos um polímero de controle de taxa e pelo menos um ácido orgânico é compactado por um tempo e sob condições efetivas para formar um comprimido desta. Em algumas modalidades, o comprimido é adicionalmente revestido, por exemplo, com filme.

Em uma outra modalidade, o ingrediente ativo é misturado com pelo menos um polímero de controle de taxa de liberação e pelo menos um ácido orgânico formando assim uma mistura. A mistura pode ser adicionalmente compactada por um tempo e sob condições para formar um comprimido. Em algumas modalidades, o comprimido é adicionalmente revestido, por exemplo, com filme. Em uma modalidade preferida, a mistura é uma mistura seca.

Em algumas modalidades, as formulações são preparadas por compressão de rolo. Por exemplo, comprimidos pode ser preparados por granulação seguida por moagem. Em algumas modalidades, o ingrediente ativo, carga (por exemplo, celulose microcristalina) e polímero (por exemplo, hidroxipropilmetylcelulose) são granulados e em seguida moídos. Os

grânulos moídos são em seguida misturados com excipientes adicionais, tais como, por exemplo, ácido cítrico e estearato de magnésio.

Também incluídas de acordo com a presente invenção 5 estão qualquer das numerosas tecnologias que existem para alcançar formulações orais de liberação prolongada incluindo as descritas anteriormente, bem como micro e macro-encapsulação, fibras, matrizes tanto poliméricas (alta densidade e baixa densidade) quanto não poliméricas, 10 espumas, lipossomos, micelas, géis, medicamento fisicamente dispersos em matrizes poliméricas, porosas, ligeiramente porosas ou não porosas, adsorção em resinas de troca iônica, mistura ou adsorção em matrizes quimicamente ou biologicamente degradável e similares. O composto ativo pode 15 ser formulado de uma tal maneira que o medicamento obtenha uma concentração máxima única ou pode ser formulada de maneira que o medicamento seja pulsado em dois ou mais picos. Distribuição oral pode ser por meio de forma de dosagem líquida ou sólida. Formas de dosagem líquidas 20 incluem xaropes, suspensões, emulsões, elixires, e similares. O veículo líquido pode incluir uma base orgânica ou aquosa e pode ser adicionalmente modificada com aditivos farmacêuticos adequados tais como solubilizantes, emulsificantes, tampões, conservantes, edulcorantes, agentes 25 flavorizantes, agentes de suspensão, agentes de espessamento, colorantes, reguladores de viscosidade, estabilizadores ou osmo-reguladores, ou suas combinações. O veículo

aquoso pode também conter, por exemplo, substâncias poliméricas ou óleos.

A presente invenção também fornece formas de dosagem de liberação imediata. Formas de liberação imediata 5 de dosagem da presente invenção podem compreender o ingrediente ativo, por exemplo, 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-pi-ridin-2-il-benzamida, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, compostos estruturalmente relacionados, ou metabó-10 litos. Como nas formulações de liberação sustentada, em algumas modalidades, o ingrediente ativo é micronizado. Preferivelmente, as formulações de liberação imediata são substancialmente livres de base.

Em uma modalidade preferida, a formulação de libe-15ração imediata compreende o ingrediente ativo, pelo menos uma carga e pelo menos um lubrificante. As formulações da invenção podem incluir adicionalmente qualquer uma variedade de materiais que conferem propriedades benéficas à formulação. Tais materiais incluem, por exemplo, modifi-20cadores de solubilidade tal como agentes tensoativos tais como, por exemplo, lauril sulfato de sódio, compostos acídicos, cargas, lubrificantes, antioxidantes, modifica-dores de pH, agentes quelantes, desintegrandes, ligantes, estabilizadores, excipientes incluindo excipientes de água 25 solúvel tal como açúcares, e excipientes de dispersão de água tais como celulose microcristalina, dióxido de silício coloidal, celulose microcristalina silicificada e amido. A faixa de lubrificante é tipicamente cerca de, por exemplo,

0,2% a cerca de 5% em peso. Em uma modalidade da presente invenção, a quantidade de lubrificante em uma forma de dosagem de 150 mg é cerca de 0,5 a cerca de 1 mg. A faixa de carga pode ser, por exemplo, cerca de 70% a cerca de 99%, em 5 peso. Em uma modalidade da presente invenção, a quantidade de carga em uma forma de dosagem de 150 mg é cerca de 80 a cerca de 149 mg.

As formas de dosagem de liberação imediata da presente invenção podem conter o composto ativo em qualquer 10 porcentagem conveniente e parte em relação a outros ingredientes. Tipicamente, a formulação comprehende ingrediente ativo em porcentagem cerca de 0,05% a cerca de 10%.

Por exemplo, em uma modalidade, formulações de liberação imediata comprehendem cerca de 297 partes de carga 15 e cerca de 1,5 partes de lubrificante por parte de ingrediente ativo, por exemplo, 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida ou sal farmaceuticamente aceitável destes.

20 Em uma outra modalidade, formulações de liberação imediata comprehendem cerca de 29 partes de carga e cerca de 0,15 partes de lubrificante por parte de ingrediente ativo, por exemplo, 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida 25 ou sal farmaceuticamente aceitável destes.

Em uma outra modalidade, formulações de liberação imediata comprehendem cerca de 148 partes de carga e cerca de 0,75 partes de lubrificante por parte de ingrediente ativo,

por exemplo, 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou sal farmaceuticamente aceitável destes.

Em uma outra modalidade, formulações de liberação imediata compreendem cerca de 58 partes de carga e cerca de 5 0,3 partes de lubrificante por parte de ingrediente ativo, por exemplo, 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida ou sal farmaceuticamente aceitável destes.

10 As formulações de liberação imediata contempladas pela presente invenção podem ser em qualquer forma adequada para administração a um mamífero e não estão limitadas aos exemplos aqui apresentados.

A presente invenção fornece métodos e/ou processos 15 para preparar formulações de liberação imediata compreendendo 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, seus sais farmaceuticamente aceitáveis e/ou metabólitos destes.

Em uma modalidade, uma composição compreendendo o 20 ingrediente ativo com pelo menos uma carga e pelo menos um lubrificante é compactada por um tempo e sob condições efetivas para formar um comprimido desta. Em algumas modalidades, o comprimido é revestido adicionalmente, por exemplo, com filme.

25 Em algumas modalidades, o ingrediente ativo é misturado com pelo menos carga e pelo menos um lubrificante formando assim uma mistura. A mistura pode ser adicionalmente compactada por um tempo e sob condições para formar um

comprimido. Em algumas modalidades, o comprimido é adicionalmente revestido, por exemplo, com filme.

Em algumas modalidades, as formulações são preparados por compressão de rolo.

5 As formas de dosagem de liberação imediata como as formas de dosagem de liberação prolongada pode ser, por exemplo, na forma de pelotas, esferas, cápsulas, pó, ou comprimidos revestidos.

Assim, de acordo com a presente invenção, são 10 fornecidas formas de dosagem de liberação prolongada e de liberação imediata, incluindo formulações de dosagem de liberação prolongada oral e não oral. Conseqüentemente, a presente invenção inclui cada uma das inúmeras tecnologias que existem para formulações de dosagem não oral de 15 liberação imediata. Distribuição do composto ativo de acordo com a presente invenção pode ser via mucosal, vaginal, retal, ocular, transdérmica, intrauterina e similares.

A presente invenção fornece então, formas de dosagem *inter alia*, para 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-20 benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, compostos estruturalmente relacionados, e/ou metabólitos, métodos para distribuição imediata de 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -25 N-piridin-2-il-benzamida, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, compostos estruturalmente relacionados, e/ou metabólitos, e métodos para distribuição sustentada de 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-pipe-$

razin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, compostos estruturalmente relacionados, e/ou metabólitos por um período de tempo prolongado. Em algumas modalidades, a administração da forma 5 de dosagem é uma vez a cada 24 horas, uma vez a cada 12 horas, ou uma vez a cada 6 horas.

As formas de dosagem aqui descritas facilitam a liberação imediata ou sustentada dos compostos ativos em um mamífero através de muitas vias, incluindo administração 10 oral. Em algumas modalidades preferidas, as formas de dosagem incluem o composto 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida, preferivelmente o sal de cloridrato destes, normalmente referido como lecozotan.

15 Em modalidades preferidas da presente invenção, formas de dosagem de liberação prolongada oral compreendendo o medicamento lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável são fornecidas. Em um aspecto, formas de dosagem de liberação prolongada compreendendo lecozotan, tais como 20 as aqui descritas, possuem perfis farmacocinéticos melhorados comparado com formas de dosagem de liberação imediata. Quando administradas a uma população de pacientes, formas de dosagem orais compreendendo lecozotan obtêm uma concentração plasmática máxima média (C_{max}) (por exemplo, 25 pico) de lecozotan na população de pacientes e uma concentração plasmática mínima média (C_{min}) de lecozotan na população de pacientes. Formas de dosagem de liberação sustentada preferidas da presente invenção minimizarão a

variância entre os níveis plasmáticos de C_{max} e C_{min} na população de pacientes. Em particular, formas de dosagem de liberação sustentada preferidas da presente invenção minimizarão a variância entre os níveis plasmáticos máximo e 5 mínimo na população de pacientes.

Da maneira aqui usada concentração de pico ou máximo (C_{max}) de um ingrediente ativo, tal como lecozotan, no plasma sanguíneo, área de concentração sob curva em função do tempo (AUC) de um ingrediente ativo, tais como lecozotan, 10 em plasma sanguíneo, e tempo para a concentração plasmática máxima (t_{max}) de um ingrediente ativo, tais como lecozotan, em plasma sanguíneo são parâmetros farmacocinéticos conhecidos pelos versados na tecnologia. (*Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, Chapter 7; Scargle 15 and Yu, 4th edition, 1999). A menos que de outra forma indicada, os parâmetros farmacocinéticos são medidos em estado estacionário em uma população em jejum. A curva de concentração em função do tempo mede a concentração de ingrediente ativo em soro sanguíneo de um sujeito verses 20 time após administração oral de uma forma de dosagem. " C_{max} " é a concentração máxima de ingrediente ativo no soro sanguíneo de um sujeito após a administração da forma de dosagem ao sujeito. " t_{max} " é o tempo para atingir concentração máxima de ingrediente ativo no soro sanguíneo 25 de um sujeito após a administração da forma de dosagem a um sujeito. A concentração de medicamento do plasma a qualquer momento após a administração do medicamento é referida como C_{time} , como em C_{9h} ou C_{24h} . " C_{trough} " refere-se à concentração

de medicamento do plasma no fim do intervalo de dosagem. A "concentração de medicamento do plasma" ou "concentração plasmática" é, de uma maneira geral expressa como massa por volume de unidade, tipicamente nanogramas por mililitro.

5 Versados na tecnologia percebem que concentrações
de medicamento do plasma obtidas em sujeitos individuais
variarão por causa da variabilidade interpacientes nos
muitos parâmetros que afetam a absorção do medicamento,
distribuição, metabolismo e excreção. Por este motivo, a
10 menos que de outra forma indicada, valores médios obtidos de
grupos de pacientes ("populações de paciente") são aqui
usados.

Da maneira aqui usada, a área de concentração sob curva em função do tempo (AUC) de ingrediente ativo, por exemplo, lecozotan, em plasma sanguíneo é calculada de acordo com a regra trapezoidal linear para cima/logarítmica para baixo. A "taxa de distribuição" ou "taxa de absorção" é estimada por comparação do tempo (t_{max}) para atingir a concentração máxima (C_{max}). Tanto C_{max} quanto t_{max} são analisados usando métodos não paramétricos. Comparações dos farmacocinéticos de formulações de liberação imediata e sustentada são realizadas por análise de variância (ANOVA). $P < 0,05$ é considerado significativo. Resultados são dados como valores médios $+$ / $-$ SEM. Equivalência de um parâmetro farmacocinético de uma maneira geral refere-se a 90% do intervalo de confidência da razão dos valores centrais do parâmetro farmacocinético da formulação de teste para

formulação de referência que são contidos em cerca de 0,8 a cerca de 1,25.

Em um aspecto da presente invenção, as formulações de liberação sustentada obterão um C_{max} em um paciente e um C_{24} em um paciente em que a razão média de C_{max}/C_{24} em uma população de pacientes é cerca de 5:1 a cerca de 1,1:1. Em algumas modalidades preferidas, a razão média de C_{max}/C_{24} em uma população de pacientes é cerca de 3:1 a cerca de 1,1:1, cerca de 2,8:1 a cerca de 1,1:1, cerca de 2,5 a cerca de 1,1:1, cerca de 2,3:1 a cerca de 1,1:1 ou ainda cerca de 2:1 a cerca de 1,1:1 ou cerca de 1,5:1 a cerca de 1,1:1. Conseqüentemente, em certas modalidades, a razão média de C_{max}/C_{24} em uma população de pacientes é cerca de 5. Em outras modalidades, a razão média de C_{max}/C_{24} em uma população de pacientes é cerca de 3, cerca de 2,8, cerca de 2,5 ou ainda cerca de 2,3, cerca de 2, ou cerca de 1,5. Em certas modalidades, estes valores de C_{max} e C_{24} são medidos após a administração de uma dose única do medicamento a um paciente. Em algumas modalidades, uma dose única de 5 mg do medicamento é administrada. Em outras modalidades, estes valores de C_{max} e C_{24} são medidos em estado estacionário em uma população em jejum.

Em um aspecto da presente invenção, as formulações de liberação sustentada obterão um C_{max} em um paciente e um C_{24} em um paciente em que a razão média de C_{max}/C_{24} em uma população de pacientes é cerca de 2,4:1 a cerca de 1,1:1, cerca de 2,3:1 a cerca de 1,1:1, cerca de 2:1 a cerca de 1,1:1, cerca de 1,9 a cerca de 1,1:1, cerca de 1,5:1 a cerca

de 1,1:1 ou cerca de 1,25:1 a cerca de 1,1:1. Conseqüentemente, em certas modalidades, a razão média de C_{\max}/C_{24} em uma população de pacientes é cerca de 2,3. Em outras modalidades, a razão média de C_{\max}/C_{24} em uma 5 população de pacientes é cerca de 2, cerca de 1,9, cerca de 1,5 ou ainda cerca de 1,25. Em um aspecto, estes valores de C_{\max} e C_{24} são medidos em estado estacionário em uma população em jejum, por exemplo, após 28 doses diárias do medicamento a um paciente. Em algumas modalidades, o 10 medicamento é administrado em uma dose diária de 10 mg. Em outras modalidades, estes valores de C_{\max} e C_{24} são medidos após a administração de uma dose única do medicamento a um paciente.

Em algumas modalidades, a variação entre C_{\max} e C_{12} 15 ou C_{24} em uma população de pacientes pode ser caracterizada como uma variação da porcentagem. Por exemplo, em certos aspectos, a razão média de C_{\max}/C_{24} ou C_{\max}/C_{12} em uma população de pacientes que foi administrado lecozotan variará não mais que cerca de 250%. Em outras modalidades, a 20 razão média de C_{\max}/C_{24} ou C_{\max}/C_{12} em uma população de pacientes variará não mais que cerca de 100%, cerca de 50%, cerca de 30%, ou ainda cerca de 25%. Em algumas modalidades, o C_{\max} e C_{12} ou C_{24} são medidos em estado estacionário. Em outras modalidades, o C_{\max} e C_{\min} são medidos após a 25 administração de uma dose única do medicamento a um paciente.

Em certos aspectos da presente invenção, as formulações de liberação sustentada obterão um C_{\max} médio em uma população de pacientes e um C_{24} médio em uma população

de pacientes em que a razão de C_{\max} médio/ C_{24} médio é cerca de 5:1 a cerca de 1,1:1. Em algumas modalidades preferidas, a razão de C_{\max} médio/ C_{24} médio é cerca de 2,8:1 a cerca de 1,1:1, cerca de 2:4 a cerca de 1,1:1, cerca de 2,3 a cerca de 1,1:1, cerca de 2:1 a cerca de 1,1:1, cerca de 1,5:1 a cerca de 1,1:1 ou ainda cerca de 1,25:1 a cerca de 1,1:1. Conseqüentemente, em certas modalidades, a razão de C_{\max} médio/ C_{24} médio é cerca de 5, cerca de 2,8, cerca de 2,4, cerca de 2,3, cerca de 2, cerca de 1,5, ou ainda cerca de 1,25. Em um aspecto, estes valores de C_{\max} e C_{24} são medidos após a administração de uma dose única do medicamento a um paciente. Em algumas modalidades, uma dose única de 5 mg do medicamento é administrada. Em um aspecto, estes valores de C_{\max} e C_{24} são medidos em estado estacionário em uma população em jejum, por exemplo, após 28 doses diárias do medicamento a um paciente.

Em um aspecto da presente invenção, as formulações de liberação sustentada obterão um C_{\max} médio em uma população de pacientes e um C_{12} médio em uma população de pacientes em que a razão de C_{\max} médio/ C_{12} médio é cerca de 3:1 a cerca de 1,1:1. Em algumas modalidades preferidas, a razão de C_{\max} médio/ C_{12} médio é cerca de 2,3:1 a cerca de 1,1:1, cerca de 2:1 a cerca de 1,1:1, cerca de 1,9 a cerca de 1,1:1, cerca de 1,5:1 a cerca de 1,1:1 ou cerca de 1,25:1 a cerca de 1,1:1. Conseqüentemente, em certas modalidades, a razão de C_{\max} médio/ C_{12} médio é cerca de 2,3. Em outras modalidades, a razão de C_{\max} médio/ C_{12} médio é cerca de 2, cerca de 1,9, cerca de 1,75 ou ainda cerca de 1,5, cerca de

1,4, cerca de 1,3, cerca de 1,25, cerca de 1,2, ou cerca de 1,1. Em algumas modalidades, o C_{max} e C_{12} são medidos em estado estacionário. Em outras modalidades, o C_{max} e C_{12} são medidos após a administração de uma dose única do medicamento a um paciente. Em algumas modalidades, o medicamento é administrado em uma dosagem de 5 mg.

5 Certas formulações de liberação sustentada preferidas mantêm níveis terapêuticos de lecozotan por um período de dosagem de 24 horas, permitindo assim dosagem uma vez diariamente. Formulações de liberação sustentada preferidas 10 também reduzem a incidência ou gravidade dos efeitos colaterais associados com terapia de lecozotan. Os efeitos colaterais adversos incluem dor de cabeça, vertigem, parestesia, visão anormal, zumbido, ou uma combinação destes.

15 Uma incidência menor de efeitos colaterais refere-se a uma incidência reduzida de efeitos colaterais em uma população de pacientes, e não a uma total ausência de efeitos colaterais, quando medidos em uma população comparável consumindo uma formulação de liberação imediata 20 de lecozotan.

Preferivelmente, as formulações de liberação sustentada que têm um perfil farmacocinético melhorado têm um perfil de dissolução em que não mais que cerca de 40% de lecozotan é liberado em cerca de 2 horas de medições, e 25 cerca de 50 a 85% de lecozotan é liberado em cerca de 12 horas de medições.

A dissolução dos comprimidos ou formas de dosagem orais de liberação sustentada é determinada da maneira

direcionada no USP, usando Aparelho II (pás), a 50 rpm, em 900 mililitros de USP tampão de fosfato pH 6,8 a 37°C. Um peso é usado para cada comprimido ou forma de dosagem. Uma amostra filtrada do meio de dissolução é tomada no(s) 5 tempo(s) especificado(s). A quantidade de ingrediente ativo dissolvido é determinada por cromatografia da amostra, juntamente com um padrão de concentração conhecido, em uma coluna de cromatografia líquida de alto desempenho de fase reversa. A concentração do ingrediente ativo em cada amostra 10 é determinada comparando a resposta do pico do cromatograma da amostra com a resposta do pico dos cromatogramas padrões obtidos concomitantemente.

Certas formulações de liberação sustentada preferivelmente reduzem níveis plasmáticos do pico de lecozotan 15 sem ter um impacto substancial tanto nos níveis de C_{min} (por exemplo, mínimo) de lecozotan quanto na extensão de absorção de lecozotan no paciente. Preferivelmente, formulações de liberação sustentada obtêm certos parâmetros farmacocinéticos quando comparadas com uma forma de dosagem de 20 liberação imediata. Um exemplo de uma formulação de liberação imediata como esta é lecozotan, misturado em celulose microcristalina, tais como a marca Avicel[®] da Corporação FMC, monoidrato de lactose e estearato de magnésio que resultam em mais de 75% dissolução do 25 ingrediente ativo em menos de 0,25 hora em um solução de HCl 0,1 N.

Certas formulações de liberação sustentada da presente invenção preferivelmente obtêm um C_{max} médio em uma

população de pacientes que é menor que o C_{max} médio obtido em uma população de pacientes administrada em forma de dosagem de liberação imediata. Preferivelmente, níveis plasmáticos do pico médios são reduzidos por pelo menos cerca de 10%, 5 mais preferivelmente pelo menos cerca de 20%. Em algumas modalidades, níveis plasmáticos do pico médios são reduzidos por pelo menos cerca de 30% ou mais. Em algumas modalidades, níveis plasmáticos do pico médios são reduzidos por mais que 50%. Preferivelmente, uma dose única de uma formulação de 10 dosagem oral de 5 mg obtém um C_{max} médio em uma população de pacientes que é cerca de 100 ng/mL ou menos. Em um outro aspecto da presente invenção, múltiplas doses diárias de 10 mg de lecozotan obtêm um C_{max} médio em uma população de pacientes que é cerca de 350 ng/mL. Em algumas modalidades, 15 o C_{max} é medido em estado estacionário. Em outras modalidades, o C_{max} é medido após a administração de uma dose única do medicamento a um paciente.

Certas formulações de liberação sustentada da presente invenção preferivelmente obtêm um t_{max} médio em uma 20 população de pacientes que é maior que o t_{max} médio obtido em uma população de pacientes administrada com uma forma de dosagem de liberação imediata. Preferivelmente, t_{max} é duplicado, triplicado, ou ainda quadruplicado. Em certas modalidades da presente invenção, o t_{max} médio obtido em uma 25 população de pacientes administrada com uma forma de dosagem de liberação sustentada de lecozotan é cerca de 4 a cerca de 8 horas.

Formulações de liberação sustentada da presente invenção preferivelmente obtêm um $C_{mínimo}$ médio em uma população de pacientes que é substancialmente equivalente ao $C_{mínimo}$ obtido em uma população de pacientes administrada com 5 uma forma de dosagem de liberação imediata. A manutenção de níveis mínimos comparáveis aos obtidos com formas de dosagem de liberação imediata mantém a eficácia terapêutica do ingrediente ativo. Um $C_{mínimo}$ médio de pelo menos 80% deve ser obtido com as formulações de liberação sustentada preferidas 10 da presente invenção por um intervalo de 24 horas quando comparado com forma de dosagem de liberação imediata por um intervalo de 12 horas. Em algumas modalidades, o $C_{mínimo}$ médio é pelo menos cerca de 90% ou pelo menos cerca de 95% quando comparado com forma de dosagem de liberação imediata.

15 A fim de manter a eficácia terapêutica, é também preferível que a quantidade total de lecozotan absorvido da forma de dosagem de liberação sustentada (AUC) seja substancialmente equivalente à quantidade total de lecozotan absorvido de uma formulação de liberação imediata por um 20 intervalo de dosagem de 24 horas. Conseqüentemente, em modalidades preferidas, as formas de dosagem de liberação prolongada obtêm um AUC médio em uma população de pacientes que é substancialmente equivalente ao AUC médio obtido em uma população de pacientes administrada com uma forma de 25 dosagem de liberação imediata. Por exemplo, um AUC médio de pelo menos cerca de 80% deve ser obtido com as formulações de liberação sustentada preferidas da presente invenção quando comparado com forma de dosagem de liberação imediata

por um intervalo de 24 horas. Em algumas modalidades, o AUC médio é pelo menos cerca de 90% ou pelo menos 95% quando comparado com forma de dosagem de liberação imediata por um intervalo de 24 horas. O AUC deve ser não mais que cerca de 5 125% da AUC de uma formulação de liberação imediata.

A presente invenção fornece métodos compreendendo administrar as formas de dosagem de liberação prolongada a um paciente. Em certas modalidades, a formas de dosagem de liberação prolongada são administradas para tratar doença de 10 Alzheimer em um paciente. Em algumas modalidades, os métodos de administrar formas de dosagem de liberação prolongada também incluem uma etapa de identificar um paciente em risco de efeitos colaterais adversos através da administração de lecozotan. Em uma modalidade exemplar da presente invenção, 15 para identificar pacientes sujeitos ao tratamento de acordo com os métodos da invenção, métodos de seleção aceitos podem ser empregados para determinar o estado da doença de Alzheimer em um sujeito. Em certos aspectos, um histórico médico de rotina pode ser feito para determinar se o 20 paciente já sofre ou é propenso a sofrer um ou mais dos efeitos colaterais associados com administração de formas de dosagem de liberação imediata de lecozotan. Um paciente que já sofre um ou mais desses efeitos colaterais ou é propenso para sofrer um ou mais desses efeitos colaterais pode ser 25 classificado como um paciente com risco de efeitos adversos através da administração de lecozotan. Em outros aspectos, um eletrocardiograma pode ser realizado para determinar se o paciente tem qualquer anormalidade cardíaca, por exemplo,

baixa freqüência cardíaca, que pode indicar que ele será mais bem tratado com uma formulação que tem um baixo C_{max} . Estes e outros métodos de rotina permitem ao médico identificar pacientes que necessitam de terapia usando os 5 métodos e formulações da invenção.

Formulações de liberação sustentada preferidas da presente invenção obtêm certos parâmetros farmacocinéticos médios em uma população de pacientes. A população de pacientes é selecionada de acordo com procedimentos padrões 10 para realizar estudos randomizados. A população de pacientes compreende pelo menos 12 pessoas selecionadas sem conhecimento anterior da maneira pela qual medicamentos desta classe serão metabolizados nelas.

EXEMPLOS

15 Exemplo 1: Identificação de metabólitos de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida

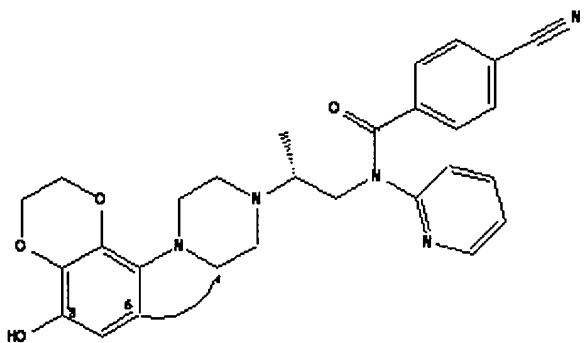
Quatro metabólitos referidos como M8, M11, M12, e M13 foram isolados por extração de solvente (acetato de 20 etila contendo 10% de metanol) seguido por HPLC semipreparativa. A separação o HPLC semipreparativa foi conduzida em uma coluna xTerra C18 (7,8 x 300 mm, 10 μ m), e um gradiente de acetonitrila/água contendo acetato de amônio 10 mM (pH=4,5) foi usado como a fase móvel.

25 As estruturas dos metabólitos foram determinadas com base em NMR e dados de espectro de massa. Para NMR, todas as amostras foram dissolvidas em CD_3CN . Para amostra M11, cerca de 10% de D_2O foram adicionados para aumentar a

solubilidade. Dados de prótons e COSY foram adquiridos em todas as amostras. Para as amostras contendo M11 e M12, dados HSQC e HMBC foram também adquiridos para determinar as estruturas.

5 Metabólitos M11, M12 e M13 foram formados através de hidroxilação na fração de diidrobenzo-[1, 4]dioxin-piperazina. Os estudos NMR foram conduzidos para determinar a localização da hidroxilação nestes metabólitos e para confirmar a estrutura de M8.

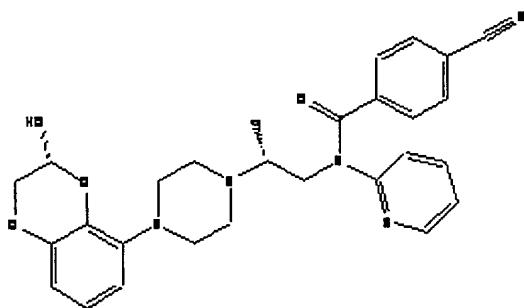
10 M11: Espectro de próton 1D de M11 apresentou dois prótons aromáticos da fração de 2,3-diidro-benzo[1,4] dioxin em vez de 3 como no composto pai, indicando a hidroxilação ocorrida no anel de benzeno. Os dois sinais de próton são dupletes sugerindo que a hidroxilação ocorreu tanto nas 15 posições C₆ quanto C₈. Para distinguir os dois regioisômeros, um experimento 1D NOE foi realizado, uma vez que correlações NOE relativamente fortes entre o próton de benzeno H₆ e os prótons de piperazina são esperadas para hidroxilação C₈, mas não para hidroxilação C₆. Correlações 20 NOE como essas foram realmente observadas no experimento 1D NOE. Portanto, a estrutura de M11 é da maneira apresentada a seguir, onde o grupo hidroxila é em C₈ da fração 2,3-diidro-benzo[1,4] dioxin.



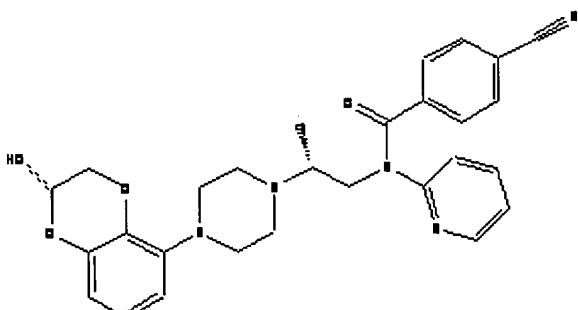
M12: Espectro de próton 1D de M12 foi mais complicado do que o esperado para o metabólito. Uma análise criteriosa do espectro, entretanto, sugeriu que a amostra continha isômeros. Comparação do espectro de próton do metabólito M12 com o do composto pai indicou que as frações aromáticas e a fração de piperazina estão intactas em M12. Os prótons do anel de 1,4-dioxina, entretanto, são totalmente diferentes. Três sinais de metina são observados a 5,5, 5,15 e 5,1 ppm. Estes prótons de metina integrados em 5 um próton equivalente para a amostra. Os dados HSQC mostraram que os deslocamentos de carbono desses grupos metina estão entre 80 a 88 ppm, sugerindo a hidroxilação em um dos metilenos dioxina. Espectro COSY mostrou que o próton fetina cheio correlaciona-se com os prótons de metíleno do anel de dioxano, confirmando a hidroxilação no anel de dioxano. O fato de que mais que dois conjuntos de sinais foram observados indica que existiram isômeros quirais na amostra. Não é claro se os isômeros quirais foram gerados pelas enzimas ou através de racemização nas etapas de 10 purificação da amostra. Com base nos resultados de NMR, os dados 1H e 13C, a estrutura de M12 é da maneira apresentada a seguir:

15

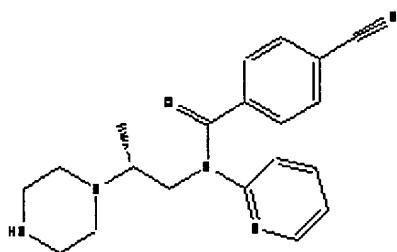
20



M13: A comparação do espectro de próton de M13 com o do M12 sugere que M12 e M13 são muito similares. Todos os prótons aromáticos observados no composto pai foram observados em M13 sugerindo que as frações aromáticas estão intactas no metabólito. Fica aparente que em M13 a hidroxilação também ocorreu no anel de dioxina. Similar ao M12, isômeros contidos em M13 indicado por quatro prótons de metina observados a 5,5, 5,19, 5,10 e 4,86 ppm. Notou-se que com o tempo a intensidade desses quatro sinais de metina mudou, sugerindo que a razão dos isômeros mudou. Mudanças similares foram observadas em M12. Combinado com os resultados de análise M12, fica aparente que os espectros NMR observados de M12 e M13 podem não representar os componentes originais. A análise de NMR indicou que M12 e M13 foram produzidos por hidroxilação no anel de dioxano, correspondendo às posições 2 e 3, respectivamente. M12 e M13 podem ser rearranjados, e ambos podem ser racemizados.



M8: Espectros de próton e COSY de M8 foram adquiridos para esta amostra. Os dados são consistentes com a estrutura proposta para M8 com base em análise MS/MS realizadas por DSM. A fração piridina, a fração piperazina e 5 as frações ciano-propil benzamida estão todas intactas. Comparado com o composto pai, o único grupo não encontrado é a fração 2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin.



Exemplo 2: Identificação de compostos estruturalmente relacionados a 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida

10 Compostos estruturalmente relacionados representados pelas fórmulas 2-9 foram identificados. Os compostos estruturalmente relacionados foram isolados de uma preparação compreendendo 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida por cromatografia preparativa nas quantidades cerca 15 de 1 mg com a pureza cerca de 90%. As estruturas foram estabilizadas por espectroscopia ressonância de magnética nuclear, espectrometria de massa de ionização por eletro-20 aspersão e determinação de inúmeros prótons intercambiáveis.

Uma preparação compreendendo sal de cloridrato de 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida foi adicional-

mente processada como a seguir. O material de partida foi convertido na base por tratamento com hidróxido de sódio aquoso e acetato de etila. A solução de acetato de etila resultante foi seca azeotropicamente, diluída com heptano 5 para dar um 3:1 acetato de etila heptano mistura e tratado com sílica gel. A mistura resultante foi filtrada e concentrada repetidamente para remover o heptano. A base foi tratada em solução de acetato de etila com 1,0 equivalente de cloreto de hidrogênio em acetato de etila. O produto foi 10 dissolvido em etanol desnaturado quente. A mistura foi filtrada e concentrada. O produto foi cristalizado por resfriamento e isolado por filtração. A torta molhada final foi seca. Este processo reduziu os níveis de impurezas diméricas de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4] 15 dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida.

Exemplo 3: Formulações representativas de liberação sustentada da presente invenção.

Ingrediente	Função de Ingrediente	Quantidade por Comprimido (mg)		
		Rápida	média	Lenta
Núcleo ativo:				
cloridrato ^a de 4-ciano-N-{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida	ativo	5,0	5,0	5,0
Celulose microcristalina silicificada (ProSolv [®] HD 90)	Carga	169,0	94,0	88,75
HPMC (Methocel [™] K4M Premium CR)	Polímero	50,0	125,0	37,5
HPMC	Polímero	-	-	112,75

Ingrediente	Função de Ingrediente	Quantidade por Comprimido (mg)		
		Rápida	média	Lenta
Núcleo ativo:				
(Methocel™ K100M Premium CR)				
Mg Estearato NF	Lubrificante	1,0	1,0	1,0
Ácido cítrico, Anidro	para aumentar a taxa de liberação no intestino	25,0	25,0	5,0
Peso do Núcleo (mg)		250	250	250
Revestimento do filme:				
Opadry branco (YS-1-18202A)	Filme branco	7,5	7,5	7,5
Opadry claro (YS-1-19025A)	Filme claro	1,25	1,25	1,25
Peso Total de Comprimido (mg)		258,75	258,75	258,75

^a: A quantidade de ingrediente ativo pode precisar ser ajustada de acordo com sua potência de liberação.

Exemplo 4: Formulações representativas de liberação sustentada da presente invenção.

Ingrediente	Função de Ingrediente	Quantidade por Comprimido (mg)	
cloridrato ^a de 4-ciano-N- { (2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil}-N-piridin-2-il-benzamida	Ativo	5,0	2,0
Celulose microcristalina (Avicel® PH112)	Carga	46,5	52,5
Lactose de Escoamento rápido	Carga	100,00	100,00
HPMC (Methocel™ K4M Premium CR)	Polímero	55,00	55,00
HPMC (Methocel™ K100LV Premium CR LH)	Polímero	37,50	37,50
Mg Estearato NF	Lubrificante	1,0	1,0

Ingrediente	Função de Ingrediente	Quantidade por Comprimido (mg)	
Ácido cítrico, Anidro	Para aumentar a Taxa de liberação no intestino	5,00	2,00
Peso do Núcleo (mg)		250	250
Opadry branco (YS-1-18202A)	Filme branco	7,5	7,5
Opadry claro (YS-1-19025A)	Filme claro	1,25	1,25
Peso total do Comprimido (mg)		258,75	258,75

^a: O quantidade de ingrediente ativo pode precisar ser ajustada de acordo com sua potência de liberação.

Exemplo 5: Formulações representativas de liberação imediata da presente invenção.

Comprimidos de 0,5 mg

Ingrediente	Pedido (mg)	% Wt/Wt	Entrada (mg/comprimido)
Ingredientes ativos micronizados ^{a,b}	0,5	0,33	0,50
Monoidrato de lactose, NF ^b		79,17	118,75
Celulose microcristalina, NF		20,00	30,00
Estearylato de magnésio, NF		0.50	0,75
Total	100,0		150,00

O ingrediente ativo é cloridrato de 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida

a: A porção da fração ativa (base livre) é teoricamente 93% de substância medicamentosa de cloridrato de 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida. Quantidades atuais adicionadas são baseadas na potência do cloridrato de substância medicamentosa. Entradas listadas na tabela anterior são baseadas no peso do ingrediente ativo.

b: Se o cloridrato de substância medicamentosa não é a 100% de potência, ajustamento com a entrada de substância medicamentosa pode ser feito com ajustamento correspondente à entrada de monoidrato de lactose.

c: Inclui uma quantidade em excesso. A quantidade teórica é 0,075 Kg. Comprimidos de 1,0 mg.

Ingrediente	Pedido (mg)	% Wt/Wt	Entrada (mg/comprimido)
Ingredientes ativos micronizados ^{a,b}	1,0	0,67	1,00
Monoidrato de lactose, NF ^b		78,83	118,25
Celulose microcristalina, NF		20,00	30,00
Esteárate de magnésio, NF		0,50	0,75
Total		100,0	150,00

O ingrediente ativo é cloridrato de 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida

a: A porção da fração ativa (base livre) é teoricamente 93% de cloridrato de substância medicamentosa de 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida. Quantidades atuais adicionadas são baseadas na potência do cloridrato de substância medicamentosa. Entradas listadas na tabela anterior são baseadas no peso do ingrediente ativo.

b: se o cloridrato de substância medicamentosa não é a 100% de potência, ajustamento com a entrada de substância medicamentosa pode ser feito com ajustamento correspondente à entrada de monoidrato de lactose.

c: Inclui uma quantidade em excesso. Quantidade teórica é 0,075 kg.

Comprimidos de 2,5 mg

Ingrediente	Pedido (mg)	% Wt/Wt	Entrada (mg/comprimido)
Ingrediente ativo micronizado ^{a,b}	2,5	1,67	2,50
monoidrato de lactose, NF ^b		77,83	116,75
celulose microcristalina, NF		20,00	30,00
Esteárate de magnésio, NF		0,50	0,75
Total		100,0	150,0

O ingrediente ativo é 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida cloridrato

a: A porção da fração ativa (base livre) é teoricamente 93% de cloridrato de substância medicamentosa de 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida. Quantidades atuais adicionado são baseadas na potência do cloridrato de substância medicamentosa. Entradas listadas na tabela anterior são baseadas no peso do ingrediente ativo.

b: Se o cloridrato de substância medicamentosa não é a 100% de potência, ajustamento com a entrada de substância medicamentosa pode ser feito com ajustamento correspondente à entrada de monoidrato de lactose.

c: Inclui uma quantidade excesso. Quantidade teórica é 0,075 kg

Comprimidos 5,0 mg

Ingrediente	Pedido (mg)	% Wt/Wt	Entrada (mg/comprimido)
Ingrediente ativo micronizado ^{a,b}	2,5	1,67	2,50
monoidrato de lactose, NF ^b		77,83	116,75
celulose microcristalina, NF		20,00	30,00
Esterato de magnésio, NF		0,50	0,75
Total		100,0	150,0

O ingrediente ativo é cloridrato de 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida

a: A porção da fração ativa (base livre) é teoricamente 93% de cloridrato de substância medicamentosa de 4-ciano-N-[(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida. Quantidades atuais adicionadas são baseadas na potência do cloridrato de substância medicamentosa. Entradas listadas na tabela anterior são baseadas no peso do ingrediente ativo.

b: Se o cloridrato de substância medicamentosa não é a 100% de potência, ajustamento com a entrada de substância medicamentosa pode ser feito com ajustamento correspondente à entrada de monoidrato de lactose.

c: Inclui uma quantidade em excesso. Quantidade teórica é 0,075 kg

Exemplo 6: Diretrizes de fabricação representativas para comprimidos de liberação imediata representativos

5 1. Dispensar o monoidrato de lactose e celulose microcristalina em recipientes adequados.

10 2. Dispensar o cloridrato de 4-ciano-N-[(2R)-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil]-N-piridin-2-il-benzamida em uma cuba de mistura do tambor rotativo devidamente dimensionado. Adicionar uma pequena porção do monoidrato de lactose dispensado e misturar em um misturador de tambor rotativo.

3. Passar a pré-mistura da etapa 2, seguido pela celulose microcristalina, através de uma peneira de 500 μm

em um misturador cuba do tambor rotativo devidamente dimensionado. Misturar.

4. Transferir a pré-mistura da etapa 3 em um misturador cuba do tambor rotativo devidamente dimensionado.
5 Passar o monoidrato de lactose restante através de uma peneira 500 de μm na cuba de mistura. Misturar.

10 5. Pesar a mistura e calcular a quantidade de estearato de magnésio exigido para o lote. Dispensar o estearato de magnésio em um recipiente adequado, e misturar com uma porção da mistura da etapa 4.

6. Passar esta pré-mistura em uma peneira de 500 μm e a mistura restante na cuba de mistura. Misturar a mistura final.

15 7. Comprimir a mistura da etapa 6 usando uma máquina de compressão adequada ajustada com ferramental apropriado, para produzir comprimidos com o peso e dureza exigidos.

8. Limpar a sujeira, checar o peso, e inspecionar visualmente o comprimidos acabados.

20 Exemplo 7: Estudo de dose única entre três formulações de liberação prolongada e uma formulação de liberação imediata de lecozotan

Este estudo foi um estudo de bioequivalência cruzada de 4 períodos randomizados de dose única entre três formulações de liberação modificada e uma formulação de liberação imediata de lecozotan em sujeitos saudáveis. Doses foram administradas oralmente após um jejum por toda a noite de pelo menos 10 horas. Formulações usadas neste estudo

foram 5 mg de uma liberação imediata (IR), 5 mg de uma formulação de liberação rápida modificada (MR (rápida)), 5 mg de uma formulação de liberação média modificada (MR (média)), e 5 mg de uma formulação de liberação lenta modificada (MR (lenta)). Estas formulações são fornecidas no Exemplo 3. Amostras sanguíneas para análise de lecozotan foram obtidas em 2 horas de administração do artigo teste e a 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 16, 24, 30, 36 e 48 horas após administração do artigo teste.

Dados da concentração plasmática e parâmetros PK de lecozotan foram comparados entre as quartas formulações usando uma análise de variância para um estudo cruzado de quatro períodos. Adicionalmente, a biodisponibilidade relativa da média geométrica (log-transformado) da concentração máxima observada (C_{max}) de lecozotan, área de concentração sob curva em função do tempo (AUC) e AUC até o momento da última concentração quantificável (AUC_T) e seus 90% de limites de confidência foram estimados para determinar a magnitude de diferença nestes parâmetros entre as formulações 4. O comprimido de liberação imediata de lecozotan foi usado como a referência de tratamento. Os limites de confidência de 90% para os parâmetros estimados foram construídos na escala log usando o procedimento de testes bi ou unicaudal. Os 4 tratamentos (formulações) foram considerados bioequivalentes se os de limites de confidência de 90% caírem no intervalo (0,80, 1,25).

Um total de 20 sujeitos contribuiu com dados farmacocinéticos para esta análise. A figura 1 fornece

concentrações médias de lecozotan em função de tempo para as quatro formulações. Da maneira mostrada pela Figura 1, C_{\max} médio para as formulações IR é 278,5 ng/mL. Os valores médios para as formulações de liberação modificada são 5 abaixo de 100 ng/mL. As formulações MR (rápida) e MR (média) têm valores de C_{\max} de 99,7 e 95,1 ng/mL, respectivamente. As formulação MR (lenta) têm um valor C_{\max} de 58,4 ng/mL. O T_{\max} para a formulação IR ocorre a 0,88 hora. Os valores T_{\max} para o MR (rápida), MR (média) e MR (lenta) ocorrem a 5,63, 8,83 10 e 7,90 horas, respectivamente.

Valores AUC para a faixa de formulações IR, MR (rápida) e MR (média) de 2058,8 a 2246,8 ng h/mL. O valor AUC para a formulação MR (lenta) é 1565,0 ng h/mL. A razão AUC média de MR para as formulações IR é acima de 100% para 15 o MR (rápida) e MR (média). A razão média de AUC para MR (lenta) com IR é 79,3%. A razão média de faixas de concentrações de lecozotan C_{\max} a 24 horas ($C_{\max}/C_{24\ h}$ razão) de 23 para a formulação IR para valores de 2,8, 2,3 e 3,5 para as formulações MR (rápida), MR (média), MR (lenta), 20 respectivamente.

Exemplo 8: Estudo de dose múltipla entre três formulações de liberação prolongada e uma formulação de liberação imediata de lecozotan

Este estudo foi um estudo randomizado duplo cego 25 controlado por placebo para avaliar segurança, tolerabilidade, farmacocinética e farmacodinâmica de 1) doses múltiplas crescentes de 0,5, 1, 2,5 e 5 mg de lecozotan administradas oralmente como um regime duas vezes diaria-

mente (q12h) a pacientes com doença de Alzheimer fraca a moderada (AD; faixa etária = 53 a 80 anos) usando a formulação de liberação imediata (IR) e 2) múltiplas doses de 10 mg administradas oralmente como regime uma vez 5 diariamente (QD) a pacientes com doença de Alzheimer fraca a moderada usando a formulação de liberação sustentada (SR).

PARTE 1: FORMULAÇÃO IR

Seis sujeitos receberam lecozotan e 2 receberam placebo nos grupos de dose de 0,5, 1 e 2,5 mg (grupos 1- 3) 10 ao passo que 12 sujeitos receberam lecozotan e 4 receberam placebo no grupo de dose de 5 mg (grupo 4). Amostras sangüíneas para análise de lecozotan foram obtidas nos dias 1 e 28 em 2 horas de administração do artigo teste e a 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 8, 24 (dia 1 somente) e 28 horas (dia 28 15 somente) após administração do artigo teste.

PARTE 2: FORMULAÇÃO SR

Nesta parte do estudo, 12 sujeitos receberam lecozotan (10 mg de QD de formulação SR) e 4 receberam placebo. Amostras sangüíneas para análise de lecozotan foram 20 obtidas em pré-dose (em 2 horas de administração do artigo teste), 0,5, 1, 1,5, 2, 4, 8, 24 horas após a dose no dia 1 e a pré-dose, 1, 2, 4, 8, 24, 48 e 72 horas após a dose no dia 28.

Um total de 11 pacientes AD (faixa etária =52 a 90 25 anos) contribuiu com dados farmacocinéticos para esta análise. Após tanto administração única quanto dose múltipla da formulação SR, observou-se uma concentração do tipo patamar em função do perfil de tempo para todos os sujeitos

até um período de 24 horas, com flutuação pico/vale (isto é, C_{\max}/C_{\min}) = 1,9 em estado estacionário. Observou-se que concentrações de lecozotan iniciaram o declínio após 24 horas. Na parte 1, t_{\max} médio para lecozotan com a formulação IR foi observado na faixa de 1 - 1,5 hora após tanto administração única quanto de múltiplas doses. Em comparação, valores t_{\max} médio de lecozotan com a formulação SR após dosagem única e múltipla foram 8 e 4 horas, respectivamente. Os parâmetros farmacocinéticos dependente da dose de C_{\max} e AUC_{0-24} após administração de dose única da formulação SR em uma dose de 5 mg e 10 mg é como a seguir: 5 mg de dose única de SR: $C_{\max} = 99,7$ ng/mL, $AUC_{0-24} = 1845$ ng hr/mL; 10 mg de dose única de SR: $C_{\max} = 210,4$ ng/mL, $AUC_{0-24} = 3738,3$ ng hr/mL).

Com base em modelagem farmacocinética de dados de concentração plasmática de dose única obtida com 5 mg de formulação SR, foi previsto que, em estado estacionário, um regime QD da formulação SR obtém exposição similar (AUC_{0-24}), um menor C_{\max} e um C_{\min} similar em comparação com o regime de q12h com a formulação IR. De acordo com estas previsões, a exposição diariamente total do estado estacionário do lecozotan médio (AUC_{0-24}) foi 5788 ng*hr/mL após a administração de 5 mg de formulação IR de q12h e 6111 ng*hr/mL após a administração de 10 mg de QD de formulação SR em pacientes AD. Estado estacionário do Lecozotan médio C_{\max} foi 450 ng/mL (modelo previsto = 425 ng/mL) com 5 mg de q12h IR de regime em comparação com estado estacionário médio C_{\max} de 353 ng/mL (modelo-previsto = 319 ng/mL) com 10

mg de QD da formulação SR. Concentrações altas no fim do intervalo de dosagem são 180 ng/mL e 184 ng/mL para 5 mg q12h de IR e 10 mg de QD de formulações SR, respectivamente. A razão C_{max}/C_{min} média em estado estacionário para 10 mg de 5 QD da formulação SR foi 1,91. A razão C_{max}/C_{min} média em estado estacionário para 5 mg q12h de IR foi 2,4. T_{max} médio com o 5 mg q12h IR regime foi 0,8 enquanto t_{max} médio com 10 mg de QD da formulação SR foi 4,2.

Exemplo 9: Efeitos adversos.

10 A tabela seguinte demonstra que a incidência de efeitos colaterais foi reduzida depois do tratamento com formulações de liberação sustentada de lecozotan, comparada com a formulação de liberação imediata de lecozotan.

Tratamento de Eventos adversos Emergentes (TEAEs)

15 Liberação imediata (IR) em função da Formulação de liberação prolongada

TEAE	Lecozotan 5 mg IR	Lecozotan 5 mg SR- rápida	Lecozotan 5 mg SR- média
Dor de cabeça	1	0	0
Vertigem	9	0	1
Parestesia	1	0	0
Visão anormal	2	0	0
Zumbido	1	0	0
Total	14	0	1

Embora a invenção apresentada esteja descrita com detalhes por meio do exemplo com propósitos de clareza de entendimento, fica aparente aos versados na tecnologia que 20 certas mudanças e modificações são compreendidas pela revelação e podem ser praticadas sem experimentação indevida

no escopo das reivindicações anexas, que são apresentadas a título de ilustração, e não de limitação.

Todas publicações e documentos de patentes supracitados estão desta maneira incorporados pela referência na 5 sua íntegra com todos os propósitos como se eles estivessem individualmente denotados.

REIVINDICAÇÕES

1. Método que compreende administrar a um paciente uma forma de dosagem oral, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável e obter uma concentração plasmática máxima (C_{max}) em um paciente e uma concentração plasmática de 24 horas (C_{24}) em um paciente, no qual uma razão média de C_{max}/C_{24} em uma população de pacientes é cerca de 5:1 a cerca de 1,1:1.

2. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os valores de C_{max} e C_{24} são medidos após a administração de uma dose única da forma de dosagem oral a um paciente.

3. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem oral compreende cerca de 5 mg de lecozotan.

4. Método, de acordo com a reivindicação 2, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o C_{max} médio na população de pacientes é cerca de 100 ng/mL ou menos.

5. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão média de C_{max}/C_{24} na população de pacientes é cerca de 3:1 a cerca de 1,1:1.

6. Método, de acordo com a reivindicação 5, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os valores de C_{max} e C_{24} são medidos após a administração de uma dose única da forma de dosagem oral a um paciente.

7. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão média de C_{max}/C_{24} na população de pacientes é cerca de 2,8:1 a cerca de 1,1:1.

8. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão média de C_{max}/C_{24} na população de pacientes é cerca de 2,3:1 a cerca de 1,1:1.

9. Método, de acordo com a reivindicação 1, 5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o t_{max} médio na população de pacientes é cerca de 3,5 horas ou mais.

10. Método, de acordo com a reivindicação 1, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o t_{max} médio na população de pacientes é cerca de 5 horas ou mais.

11. Método que compreende administrar a um paciente uma forma de dosagem oral, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável e obter uma concentração plasmática máxima (C_{max}) em um paciente e uma concentração plasmática de 24 horas (C₂₄) em um paciente, em que uma razão média de C_{max}/C_{24} em uma população de pacientes é cerca de 2,4:1 a cerca de 1,1:1.

12. Método, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os valores de C_{max} e C₂₄ são 20 medidos em estado estacionário em uma população em jejum.

13. Método, de acordo com a reivindicação 12, **CARACTERIZADO** pelo fato de que cerca de 10 mg de lecozotan é fornecido diariamente ao paciente.

14. Método, de acordo com a reivindicação 12, 25 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o C_{max} médio é cerca de 350 ng/mL.

15. Método, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão média de C_{max}/C_{24} na população de pacientes é cerca de 2,3:1 a cerca de 1,1:1.

5 16. Método, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão média de C_{max}/C_{24} na população de pacientes é cerca de 2:1 a cerca de 1,1:1.

17. Método, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão média de C_{max}/C_{24} na população de pacientes é cerca de 1,9:1 a cerca de 1,1:1.

10 18. Método, de acordo com a reivindicação 11, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão média de C_{max}/C_{24} na população de pacientes é cerca de 1,5:1 a cerca de 1,1:1.

15 19. Método que compreende administrar a um paciente uma forma de dosagem oral, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável e obter uma concentração plasmática máxima média (C_{max}) em uma população de pacientes e uma concentração plasmática média de 24 horas (C_{24}) em uma população de pacientes, na qual uma razão de C_{max} médio/ C_{24} médio é cerca 20 de 5:1 a cerca de 0,5:1.

20 20. Método, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os valores de C_{max} e C_{24} são medidos após a administração de uma dose única da forma de dosagem oral a um paciente.

25 21. Método, de acordo com a reivindicação 20, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem oral compreende cerca de 5 mg de lecozotan.

22. Método, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão de C_{\max} médio/ C_{24} médio é cerca de 2,8:1 a cerca de 1,1:1.

5 23. Método, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão de C_{\max} médio/ C_{24} médio é cerca de 2:1 a cerca de 1,1:1.

24. Método, de acordo com a reivindicação 19, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão de C_{\max}/C_{24} médio é cerca de 1,5:1 a cerca de 1,1:1.

10 25. Método que compreende administrar a um paciente uma forma de dosagem oral, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável e obter uma concentração plasmática máxima média (C_{\max}) em uma população de pacientes e uma concentração plasmática média de 12 horas (C_{12}) em uma população de 15 pacientes, na qual uma razão de C_{\max} médio/ C_{12} médio é cerca de 3:1 a cerca de 0,5:1.

26. Método, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão de C_{\max} médio/ C_{12} médio é cerca de 2:1 a cerca de 1,1:1.

27. Método, de acordo com a reivindicação 18, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a razão de C_{\max} médio/ C_{12} médio é cerca de 1,5:1 a cerca de 1,1:1.

28. Método para minimizar um efeito colateral 25 adverso associado com a administração de lecozotan a um paciente, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um paciente uma forma de dosagem oral que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente

aceitável e obter uma concentração plasmática máxima (C_{max}) em um paciente e uma concentração plasmática de 24 horas (C_{24}) em um paciente, em que uma razão média de C_{max}/C_{24} em uma população de pacientes é cerca de 5:1 a cerca de 1,1:1.

5 29. Método, de acordo com a reivindicação 28, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os valores de C_{max} e C_{24} são medidos após a administração de uma dose única da forma de dosagem oral a um paciente.

10 30. Método para minimizar um efeito colateral adverso associado com a administração de lecozotan a um paciente, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar a um paciente uma forma de dosagem oral que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável e obter uma concentração plasmática máxima (C_{max}) em um 15 paciente e uma concentração plasmática de 24 horas (C_{24}) em um paciente, em que uma razão média de C_{max}/C_{24} em uma população de pacientes é cerca de 2,4:1 a cerca de 1,1:1.

15 31. Método, de acordo com a reivindicação 30, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os valores de C_{max} e C_{24} são medidos em estado estacionário em uma população em jejum.

32. Método, para minimizar um efeito colateral adverso associado com a administração de lecozotan a um paciente, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

25 identificar um paciente com risco de um efeito colateral adverso através da administração de lecozotan; e administrar a um paciente uma forma de dosagem oral que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável e obter uma concentração plasmática máxima (C_{max})

em um paciente e uma concentração plasmática de 24 horas (C_{24}) em um paciente, em que uma razão média de C_{max}/C_{24} em uma população de pacientes é cerca de 5:1 a cerca de 1,1:1.

33. Método, de acordo com a reivindicação 32,
5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que os valores de C_{max} e C_{24} são
medidos após a administração de uma dose única da forma de
dosagem oral a um paciente.

34. Método, de acordo com a reivindicação 32,
CARACTERIZADO pelo fato de que o efeito colateral adverso é
10 dor de cabeça, vertigem, parestesia, visão anormal, zumbido,
ou uma combinação destes.

35. Método, de acordo com a reivindicação 32,
CARACTERIZADO pelo fato de que a incidência dos efeitos
colaterais adversos é reduzida.

15 36. Método para minimizar um efeito colateral
adverso associado com a administração de lecozotan a um
paciente, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende;
identificar um paciente com risco de um efeito
colateral adverso através da administração de lecozotan; e
20 administrar a um paciente uma forma de dosagem
oral que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente
aceitável e obter uma concentração plasmática máxima (C_{max})
em um paciente e uma concentração plasmática de 24 horas
(C_{24}) em um paciente, em que uma razão média de C_{max}/C_{24} em
25 uma população de pacientes é cerca de 2,4:1 a cerca de
1,1:1.

37. Método, de acordo com a reivindicação 36, **CARACTERIZADO** pelo fato de que os valores de C_{max} e C_{24} são medidos em estado estacionário em uma população em jejum.

38. Método, de acordo com a reivindicação 36, 5 **CARACTERIZADO** pelo fato de que o efeito colateral adverso é dor de cabeça, vertigem, parestesia, visão anormal, zumbido, ou uma combinação destes.

39. Método, de acordo com a reivindicação 36, 10 **CARACTERIZADO** pelo fato de que a incidência dos efeitos colaterais adversos é reduzida.

40. Método para administrar lecozotan a um paciente, sendo que o método é **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar ao paciente uma forma de dosagem oral que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável, em que a forma de dosagem apresenta um perfil de dissolução *in vitro* quando medida em um aparelho de dissolução USP tipo II a 50 rpm, em 900 mL de USP tampão de fosfato pH 6,8 a 37°C e um peso é usado for cada forma de dosagem, em que:

20 não mais que 40% de lecozotan é liberado a cerca de 2 horas de medições no dito aparelho; e

cerca de 50% a cerca de 85% de lecozotan é liberado a cerca de doze horas de medições no dito aparelho.

41. Método para administrar lecozotan a um paciente, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o método compreende administrar uma forma de dosagem oral que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável a um paciente, e

(i) obter um C_{max} médio em uma população de pacientes que é menos que o C_{max} médio obtido pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de uma formulação de liberação imediata à população de pacientes;

5 (ii) obter um t_{max} médio em uma população de pacientes que é maior que o t_{max} obtido pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de uma formulação de liberação imediata à população de pacientes; e

10 (iii) obter uma curva de concentração de lecozotan com o tempo, a curva tendo uma área sob a curva (AUC) em uma população de pacientes que é substancialmente a mesma da AUC obtida pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de uma forma de dosagem de liberação imediata à população de pacientes.

15 42. Método, de acordo com a reivindicação 41, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem oral obtém um C_{max} médio cerca de 100 ng/mL ou menos.

20 43. Método, de acordo com a reivindicação 42, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o C_{max} é medido após a administração de uma dose única da forma de dosagem oral.

44. Método, de acordo com a reivindicação 43, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem oral compreende cerca de 5 mg de lecozotan.

25 45. Método, de acordo com a reivindicação 41, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem oral obtém um t_{max} médio cerca de 4 horas a cerca de 8 horas.

46. Método, de acordo com a reivindicação 41, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem oral obtém um AUC médio que é cerca de 2.000 a cerca de 2.500 ng h/mL.

5 47. Método, de acordo com a reivindicação 46, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a AUC média é medida após a administração de uma dose única da forma de dosagem oral.

48. Método, de acordo com a reivindicação 47, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem oral compreende cerca de 5 mg de lecozotan.

10 49. Método, de acordo com a reivindicação 41, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem oral obtém um C_{max} médio de menos que 400 ng/mL.

50. Método, de acordo com a reivindicação 49, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem oral obtém 15 um C_{max} médio cerca de 350 ng/mL.

51. Método, de acordo com a reivindicação 49, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o C_{max} é medido em estado estacionário em uma população em jejum.

52. Método, de acordo com a reivindicação 51, 20 **CARACTERIZADO** pelo fato de que 10 mg de lecozotan são administrados diariamente ao paciente.

53. Método, de acordo com a reivindicação 41, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem oral obtém um t_{max} médio cerca de 4 horas a cerca de 8 horas.

25 54. Método, de acordo com a reivindicação 41, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem oral obtém um AUC médio que é cerca de 5.500 a cerca de 6.300 ng h/mL.

55. Método para minimizar um efeito colateral adverso associado com a administração de lecozotan a um paciente, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o método compreende administrar uma forma de dosagem oral que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável a um paciente, e

10 (i) obter um C_{max} médio em uma população de pacientes que é menos que o C_{max} médio obtido pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de uma formulação de liberação imediata à população de pacientes;

15 (ii) obter um t_{max} médio em uma população de pacientes que é maior que o t_{max} obtido pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de uma formulação de liberação imediata à população de pacientes; e

20 (iii) obter uma curva de concentração de lecozotan com o tempo, a curva tendo uma área sob a curva (AUC) em uma população de pacientes que é substancialmente a mesma da AUC obtida pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de uma forma de dosagem de liberação imediata à população de pacientes.

56. Método para minimizar um efeito colateral adverso associado com a administração de lecozotan a um paciente, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

25 identificar um paciente com risco de um efeito colateral adverso através da administração de lecozotan; e
administrar ao paciente uma forma de dosagem oral que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável ao paciente; e

(i) obter um C_{max} médio em uma população de pacientes que é menos que o C_{max} médio obtido pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de uma formulação de liberação imediata à população de pacientes;

5 (ii) obter um t_{max} médio em uma população de pacientes que é maior que o t_{max} médio obtido pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de uma formulação de liberação imediata à população de pacientes; e

10 (iii) obter uma curva de concentração de lecozotan com o tempo, a curva tendo uma área sob a curva (AUC) em uma população de pacientes que é substancialmente a mesma da AUC obtida pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de uma forma de dosagem de liberação imediata à população de pacientes.

15 57. Método de tratar doença de Alzheimer em um paciente, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende administrar uma formulação de liberação prolongada de lecozotan ao paciente.

20 58. Uso de lecozotan na preparação de um medicamento na forma de uma forma de dosagem oral, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável e obtém uma concentração plasmática máxima (C_{max}) em um paciente e uma concentração plasmática de 24 horas (C_{24}) em um paciente, sendo que uma razão média de C_{max}/C_{24} em uma população de pacientes é cerca de 5:1 a cerca de 1,1:1.

25 59. Uso de lecozotan na preparação de um medicamento na forma de uma forma de dosagem oral, **CARACTERIZADO**

5 pelo fato de que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável e obtém uma concentração plasmática máxima (C_{max}) em um paciente e uma concentração plasmática de 24 horas (C₂₄) em um paciente, sendo que uma razão média de C_{max}/C₂₄ em uma população de pacientes é cerca de 2,4:1 a cerca de 1,1:1.

10 60. Uso de lecozotan na preparação de um medicamento na forma de uma forma de dosagem oral, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável e que obtém uma concentração plasmática máxima média (C_{max}) em uma população de pacientes e uma concentração plasmática média de 24 horas (C₂₄) em uma população de pacientes, sendo que uma razão de C_{max} médio/C₂₄ médio é cerca de 5:1 a cerca de 0,5:1.

15 61. Uso de lecozotan na preparação de um medicamento na forma de uma forma de dosagem oral, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável e obtém uma concentração plasmática máxima média (C_{max}) em uma população de pacientes e uma concentração plasmática média de 12 horas (C₁₂) em uma população de pacientes, sendo que uma razão de C_{max} médio/C₁₂ médio é cerca de 3:1 a cerca de 0,5:1.

20 62. Uso de lecozotan na preparação de um medicamento na forma de uma forma de dosagem oral para minimizar um efeito colateral adverso associado com a administração de lecozotan a um paciente, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem oral compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável e obtém uma concentração plasmá-

tica máxima (Cmax) em um paciente e uma concentração plasmática de 24 horas (C24) em um paciente, sendo que uma razão média de Cmax/C24 em uma população de pacientes é cerca de 5:1 a cerca de 1,1:1.

5 63. Uso de lecozotan na preparação de um medicamento na forma de uma forma de dosagem oral para minimizar um efeito colateral adverso associado com a administração de lecozotan a um paciente, **CARACTERIZADO** pelo fato de que a forma de dosagem oral compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável e que obtém uma concentração plasmática máxima (Cmax) em um paciente e uma concentração plasmática de 24 horas (C24) em um paciente, sendo que uma razão média de Cmax/C24 em uma população de pacientes é cerca de 2,4:1 a cerca de 1,1:1.

15 64. Uso de lecozotan na preparação de um medicamento na forma de uma forma de dosagem oral **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável, sendo que a forma de dosagem apresenta um perfil de dissolução *in vitro* quando medido em 20 um aparelho de dissolução USP tipo II a 50 rpm, em 900 mL de USP pH tampão de fosfato 6,8 a 37°C e um peso é usado para cada forma de dosagem, em que:

 não mais que 40% de lecozotan são liberados a cerca de 2 horas de medições no dito aparelho; e

25 cerca de 50% a cerca de 85% de lecozotan é liberado a cerca de doze horas de medições no dito aparelho.

 65. Uso de lecozotan na preparação de um medicamento na forma de uma forma de dosagem oral, **CARACTERIZADO**

pelo fato de que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável a um paciente; e

(i) obter um C_{max} médio em uma população de pacientes que é menos que o C_{max} médio obtido pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de uma formulação de liberação imediata à população de pacientes;

(ii) obter um t_{max} médio em uma população de pacientes que é maior que o t_{max} obtido pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de uma formulação de liberação imediata à população de pacientes; e

(iii) obter uma curva de concentração de lecozotan com o tempo, a curva tendo uma área sob a curva (AUC) em uma população de pacientes que é substancialmente a mesma da AUC obtida pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de uma forma de dosagem de liberação imediata à população de pacientes.

66. Uso de lecozotan na preparação de um medicamento na forma de uma forma de dosagem oral, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável a um paciente; e

(i) obter um C_{max} médio em uma população de pacientes que é menos que o C_{max} médio obtido pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de uma formulação de liberação imediata à população de pacientes;

(ii) obter um t_{max} médio em uma população de pacientes que é maior que o t_{max} obtido pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de uma formulação de liberação imediata à população de pacientes; e

(iii) obter uma curva de concentração de lecozotan com o tempo, a curva tendo uma área sob a curva (AUC) em uma população de pacientes que é substancialmente a mesma da AUC obtida pela administração de uma dose equivalente de 5 lecozotan de uma forma de dosagem de liberação imediata à população de pacientes.

67. Uso de lecozotan na preparação de um medicamento na forma de uma forma de dosagem oral para minimizar um efeito colateral adverso associado com a administração de 10 lecozotan a um paciente, **CARACTERIZADO** pelo fato de que compreende:

identificar um paciente com risco de um efeito colateral adverso através da administração de lecozotan; e
15 administrar ao paciente uma forma de dosagem oral que compreende lecozotan e um veículo farmaceuticamente aceitável ao paciente; e

(i) obter um C_{max} médio em uma população de pacientes que é menos que o C_{max} médio obtido pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de uma formulação de liberação imediata à população de pacientes;

(ii) obter um t_{max} médio em uma população de pacientes que é maior que o t_{max} médio obtido pela administração de uma dose equivalente de lecozotan de uma formulação de liberação imediata à população de pacientes; e

25 (iii) obter uma curva de concentração de lecozotan com o tempo, a curva tendo uma área sob a curva (AUC) em uma população de pacientes que é substancialmente a mesma da AUC obtida pela administração de uma dose equivalente de

lecozotan de uma forma de dosagem de liberação imediata à população de pacientes.

68. Uso, de acordo com qualquer uma das reivindicações 57 a 66, **CARACTERIZADO** pelo fato de que o medicamento é para o tratamento de tratar doença de Alzheimer em 5 um paciente.

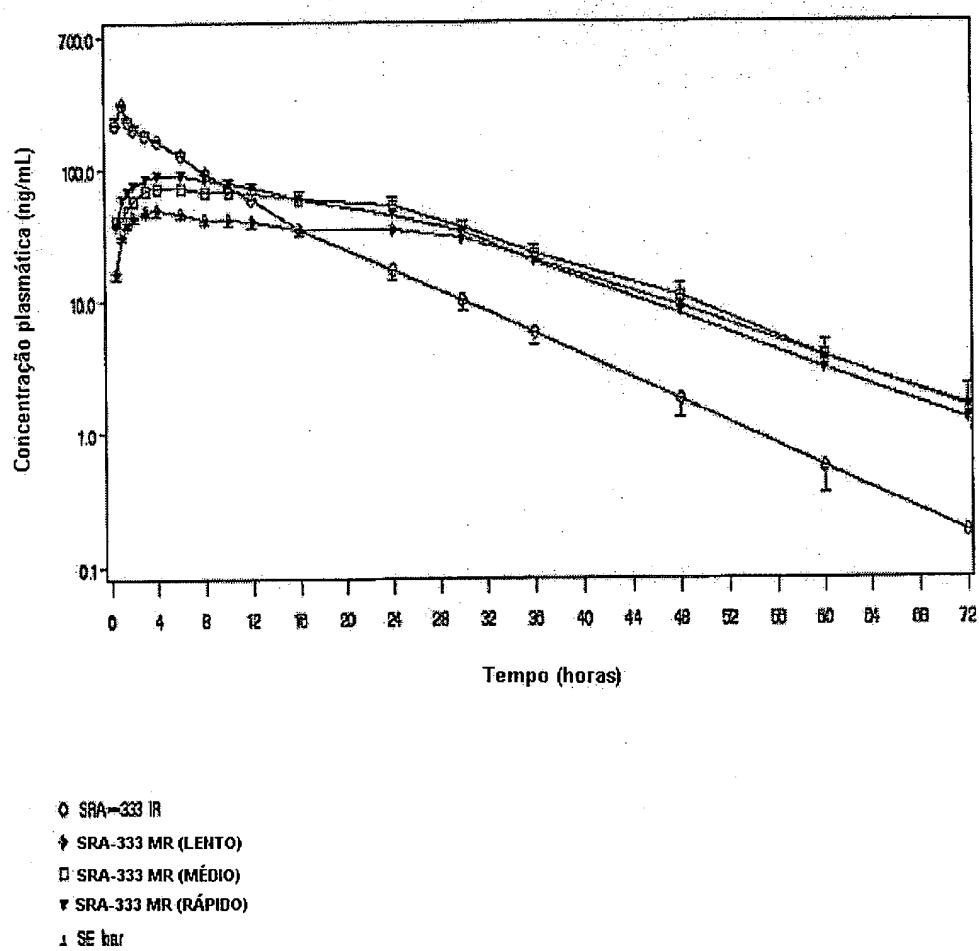
FIGURA 1

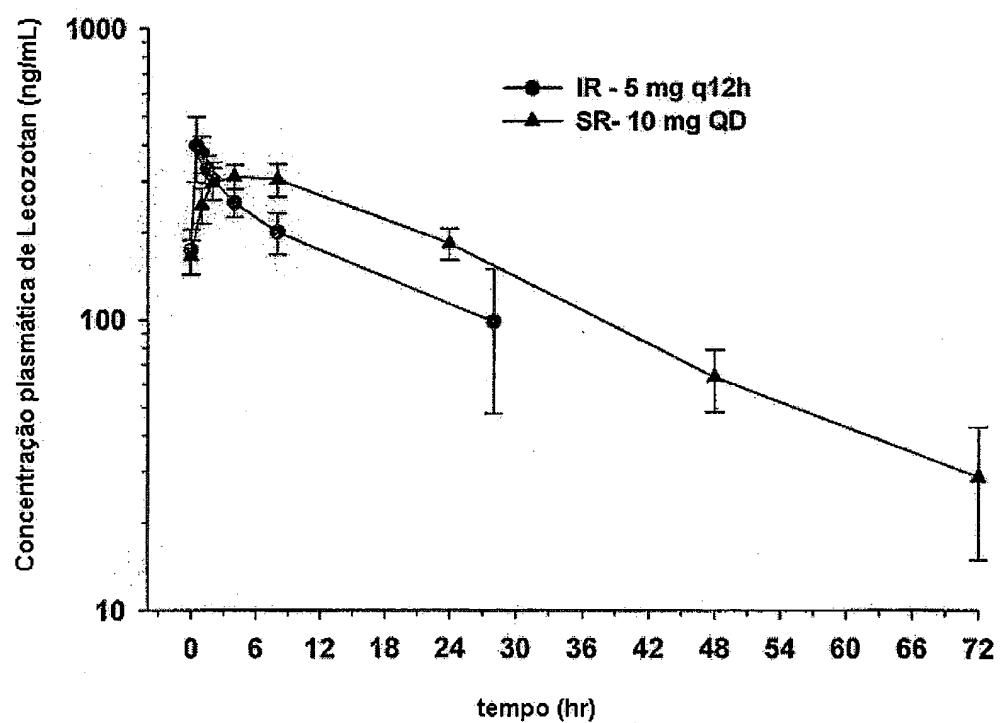
FIGURA 2

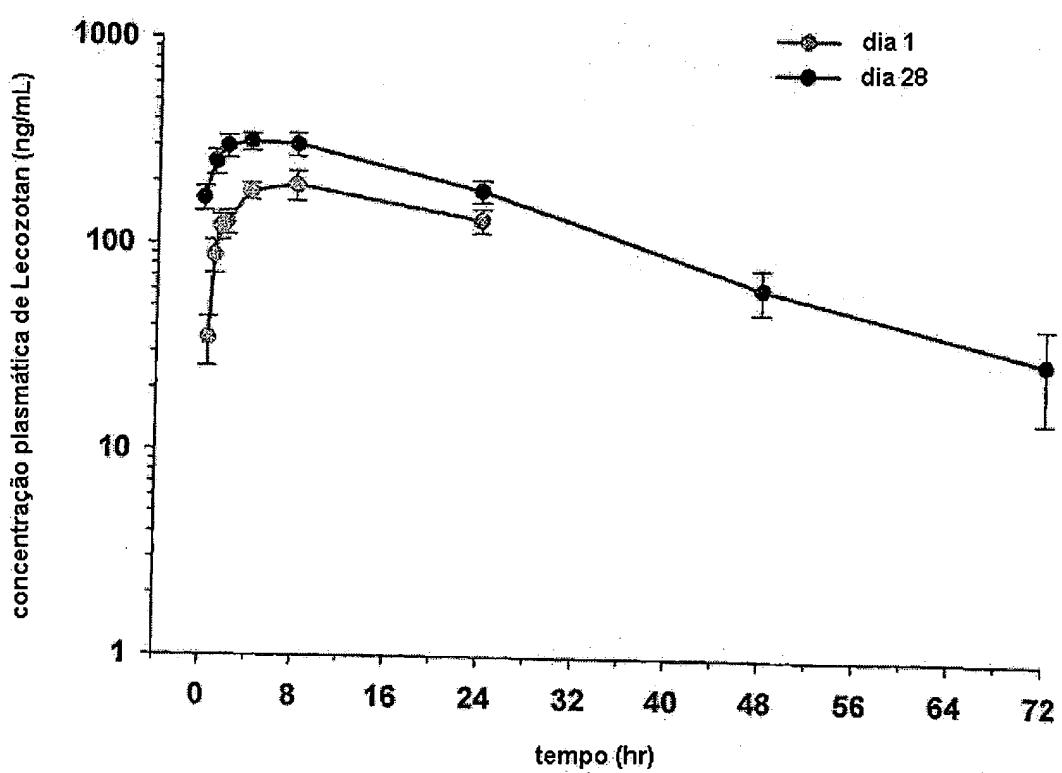
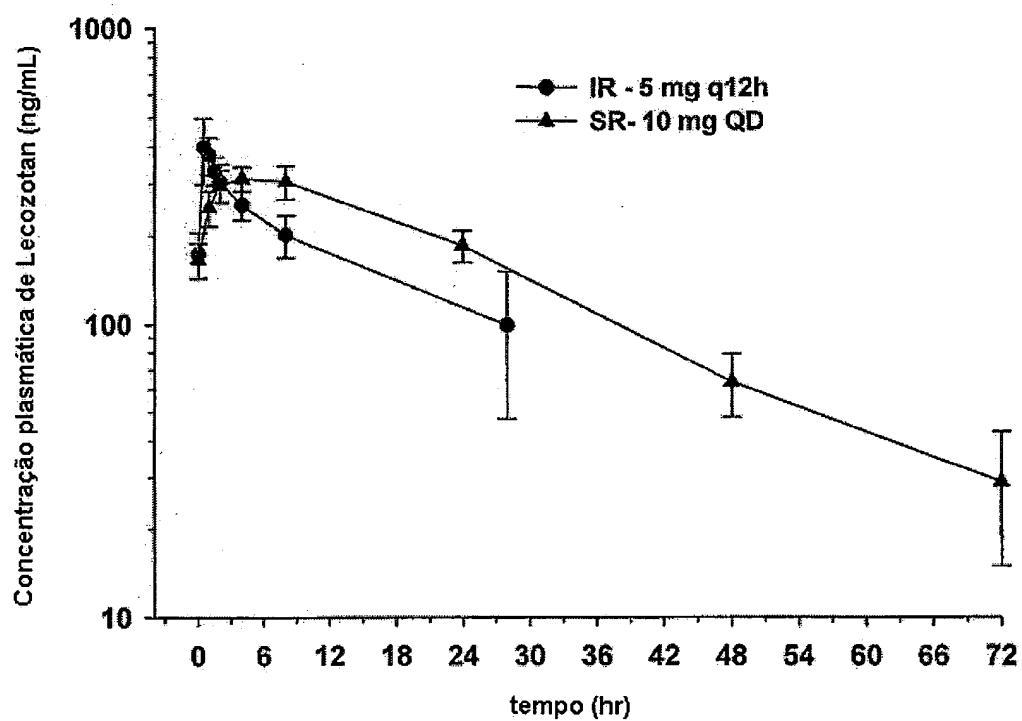
FIGURA 3

FIGURA 4

P10615771-8

RESUMO

"MÉTODO QUE COMPREENDE ADMINISTRAR A UM PACIENTE UMA FORMA DE DOSAGEM ORAL; MÉTODO PARA MINIMIZAR UM EFEITO COLATERAL ADVERSO ASSOCIADO COM A ADMINISTRAÇÃO DE LECOZOTAN A UM PACIENTE; MÉTODO PARA ADMINISTRAR LECOZOTAN A UM PACIENTE; MÉTODO DE TRATAR DOENÇA DE ALZHEIMER EM UM PACIENTE; USO DE LECOZOTAN NA PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO NA FORMA DE DOSAGEM ORAL; E USO DE LECOZOTAN NA PREPARAÇÃO DE UM MEDICAMENTO NA FORMA DE DOSAGEM ORAL PARA MINIMIZAR UM EFEITO COLATERAL ADVERSO ASSOCIADO COM A ADMINISTRAÇÃO DE LECOZOTAN A UM PACIENTE".

A invenção diz respeito, por exemplo, a formulações e métodos inéditos para a distribuição de 4-ciano-N- $\{(2R)-2-[4-(2,3-diidro-benzo[1,4]dioxin-5-il)-piperazin-1-il]-propil\}$ -N-piridin-2-il-benzamida, seus sais farmaceuticamente aceitáveis, compostos e/ou metabólitos estruturalmente relacionados, bem como ao uso destas formulações e métodos para tratar doença.