



## (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104997743 A

(43) 申请公布日 2015. 10. 28

(21) 申请号 201510433904. 8

*A61P 25/18*(2006. 01)

(22) 申请日 2009. 07. 16

(30) 优先权数据

61/081, 052 2008. 07. 16 US

(62) 分案原申请数据

200980130746. 1 2009. 07. 16

(71) 申请人 吉瑞工厂

地址 匈牙利布达佩斯

(72) 发明人 R·萨卡尔 M·G·戴德希亚

A·切蒂里

(74) 专利代理机构 中国国际贸易促进委员会专

利商标事务所 11038

代理人 吴宗颐

(51) Int. Cl.

*A61K 9/20*(2006. 01)

*A61K 9/48*(2006. 01)

*A61K 31/495*(2006. 01)

*A61K 47/36*(2006. 01)

*A61K 47/04*(2006. 01)

*A61K 47/38*(2006. 01)

权利要求书4页 说明书32页

(54) 发明名称

包含多巴胺受体配体的药物制剂

(57) 摘要

本发明涉及包含多巴胺受体配体的稳定的、生物可利用的速释制剂。本发明还描述了通过给予所述制剂治疗多种疾病的方法。

1. 一种药物制剂,为固体口服剂型,其包含  
反式-1-[4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基]-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐、和  
缓冲剂或选自预胶化淀粉和无水磷酸氢钙的赋形剂,且  
其中所述制剂包含小于约 1% w/w 的反式-4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基-胺或其药学可接受的盐。
2. 权利要求 1 的药物制剂,包含约 0.05 至约 15mg 的反式-1-[4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基]-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其中所述制剂提供的体内血浆特征包括:
  - (i) 小于约 26.3ng/mL 的平均  $C_{max}$ ,
  - (ii) 大于约 10ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和
  - (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。
3. 权利要求 2 的制剂,其中所述制剂包含约 0.1mg 的反式-1-[4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基]-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其提供的体内血浆特征包括:
  - (i) 小于约 0.2ng/mL 的平均  $C_{max}$ ,
  - (ii) 大于约 2ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和
  - (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。
4. 权利要求 2 的制剂,其中所述制剂包含约 0.25mg 的反式-1-[4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基]-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其提供的体内血浆特征包括:
  - (i) 小于约 0.5ng/mL 的平均  $C_{max}$ ,
  - (ii) 大于约 5ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和
  - (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。
5. 权利要求 2 的制剂,其中所述制剂包含约 0.5mg 的反式-1-[4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基]-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其提供的体内血浆特征包括:
  - (i) 小于约 0.9ng/mL 的平均  $C_{max}$ ,
  - (ii) 大于约 10ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和
  - (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。
6. 权利要求 2 的制剂,其中所述制剂包含约 1mg 的反式-1-[4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基]-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其提供的体内血浆特征包括:
  - (i) 小于约 1.8ng/mL 的平均  $C_{max}$ ,
  - (ii) 大于约 20ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和
  - (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。
7. 权利要求 2 的制剂,其中所述制剂包含约 1.5mg 的反式-1-[4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基]-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其提供的体内血浆特征包括:

- (i) 小于约 2.7ng/mL 的平均  $C_{max}$ ,
- (ii) 大于约 30ng · hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和
- (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

8. 权利要求 2 的制剂, 其中所述制剂包含约 2mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2, 3- 二氯苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 乙基]- 环己基}-3, 3- 二甲基 - 脲或其药学可接受的盐, 其提供的体内血浆特征包括:

- (i) 小于约 3.5ng/mL 的平均  $C_{max}$ ,
- (ii) 大于约 40ng · hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和
- (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

9. 权利要求 2 的制剂, 其中所述制剂包含约 2.5mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2, 3- 二氯苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 乙基]- 环己基}-3, 3- 二甲基 - 脲或其药学可接受的盐, 其提供的体内血浆特征包括:

- (i) 小于约 4.4ng/mL 的平均  $C_{max}$ ,
- (ii) 大于约 50ng · hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和
- (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

10. 权利要求 2 的制剂, 其中所述制剂包含约 3mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2, 3- 二氯苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 乙基]- 环己基}-3, 3- 二甲基 - 脲或其药学可接受的盐, 其提供的体内血浆特征包括:

- (i) 小于约 5.3ng/mL 的平均  $C_{max}$ ,
- (ii) 大于约 60ng · hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和
- (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

11. 权利要求 2 的制剂, 其中所述制剂包含约 4.5mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2, 3- 二氯苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 乙基]- 环己基}-3, 3- 二甲基 - 脲或其药学可接受的盐, 其提供的体内血浆特征包括:

- (i) 小于约 7.9ng/mL 的平均  $C_{max}$ ,
- (ii) 大于约 90ng · hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和
- (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

12. 权利要求 2 的制剂, 其中所述制剂包含约 5mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2, 3- 二氯苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 乙基]- 环己基}-3, 3- 二甲基 - 脲或其药学可接受的盐, 其提供的体内血浆特征包括:

- (i) 小于约 8.8ng/mL 的平均  $C_{max}$ ,
- (ii) 大于约 100ng · hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和
- (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

13. 权利要求 2 的制剂, 其中所述制剂包含约 6mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2, 3- 二氯苯基)- 哌嗪 -1- 基]- 乙基]- 环己基}-3, 3- 二甲基 - 脲或其药学可接受的盐, 其提供的体内血浆特征包括:

- (i) 小于约 10.5ng/mL 的平均  $C_{max}$ ,
- (ii) 大于约 120ng · hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和
- (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

14. 权利要求 2 的制剂,其中所述制剂包含约 7.5mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪 -1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其提供的体内血浆特征包括:

- (i) 小于约 13.2ng/mL 的平均  $C_{max}$ ,
- (ii) 大于约 150ng • hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和
- (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

15. 权利要求 2 的制剂,其中所述制剂包含约 9mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪 -1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其提供的体内血浆特征包括:

- (i) 小于约 15.8ng/mL 的平均  $C_{max}$ ,
- (ii) 大于约 180ng • hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和
- (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

16. 权利要求 2 的制剂,其中所述制剂包含约 12.5mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪 -1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其提供的体内血浆特征包括:

- (i) 小于约 21.9ng/mL 的平均  $C_{max}$ ,
- (ii) 大于约 250ng • hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和
- (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

17. 权利要求 2 的制剂,其中所述制剂包含约 15mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪 -1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其提供的体内血浆特征包括:

- (i) 小于约 26.3ng/mL 的平均  $C_{max}$ ,
- (ii) 大于约 300ng • hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和
- (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

18. 权利要求 1 或 2 的制剂,其中所述制剂包含反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪 -1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲盐酸盐。

19. 权利要求 1 或 2 的药物制剂,包含

- (a) 约 0.5% 至约 15% 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪 -1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲盐酸盐,
- (b) 约 0.1% 至约 20% 的碳酸钠,
- (c) 0% 至约 10% 的滑石粉,
- (d) 0% 至约 5% 的胶体二氧化硅,
- (e) 0% 至约 15% 的淀粉羟乙酸钠,
- (f) 约 5% 至约 95% 的微晶纤维素, 和
- (g) 约 0.1% 至约 3% 的硬脂酸镁。

20. 权利要求 1 或 2 的药物制剂,其中,在向有此需要的患者给予所述制剂后的约第一个 60 分钟内,所述制剂以超过约 80% 的比例释放反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪 -1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐。

21. 权利要求 1 的制剂在制备用于治疗需要调节多巴胺受体的疾病的药物中的应用。

22. 权利要求 21 的应用,其中所述疾病为精神分裂症。
23. 权利要求 21 的应用,其中所述疾病为双相性精神障碍。
24. 权利要求 21 的应用,其中所述疾病为急性躁狂症。

## 包含多巴胺受体配体的药物制剂

[0001] 本申请是同名发明名称的中国专利申请第 200980130746.1 号的分案申请,原案国际申请号为 PCT/US2009/050835,国际申请日为 2009 年 7 月 16 日。

### 技术领域

[0002] 本发明涉及包含多巴胺受体配体的稳定的、生物可利用的速释制剂。本发明还描述了通过给予所述制剂治疗多种疾病的方法。

### 背景技术

[0003] 固体口服药物组合物或制剂具有多种释放特性,例如如 FDA 指导原则 (“Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms”,1997 年 8 月出版,IV-A 部分)所述的速释特性或如 FDA 指导原则 (“Extended Release Oral Dosage Forms:Development,Evaluation,and Application of In Vitro/In Vivo Correlations”,Food and Drug Administration,CDER,1997 年 9 月,第 17 页)所述的延长释放特性。在关于速释特性的溶出试验的指导原则中,在第一个 30 至 60 分钟内,在溶液中溶出至少 80% 的物质符合速释特性的要求。因此,速释固体剂型允许大多数或所有的活性成分在例如 60 分钟或更少的短世间内释放,并且使药物尽可能地快速吸收。

[0004] 速释制剂的另一个优点包括通过使靶药物作为多种较低强度制剂或作为一种较高强度制剂施用而增加了给药的灵活性。

[0005] 食品和药品管理局的指导原则(参见,例如 ICH Guideline Q3B,第 2 版,2006 年 7 月)提供了在药物制剂中可存在的降解产物的含量限制。

[0006]

最大日剂量	降解产物阈值
< 10mg	1.0%或 50 $\mu$ g 的 TDI,按两者中较低者计
10mg-100mg	0.5%或 200 $\mu$ g 的 TDI,按两者中较低者计
> 100mg-2g	0.2%或 3mg 的 TDI,按两者中较低者计

[0007] TDI: 每日总摄取量

[0008] 如果降解产物的含量超过上述阈值,根据指导原则可能需要另外的安全和毒性研究。因此,为了避免对附加试验的需要,研发出在延长的时间内稳定的、在 FDA 指导原则的范围内包含一定量的降解产物的剂型是很重要。

[0009] 存在对包含这些化合物的符合 FDA 降解产物的指导原则的稳定的剂型的需要。目前,申请人研发了包含(硫代)-氨基甲酰基-环己烷衍生物的稳定的、生物可利用的速释制剂。本文公开了这些制剂。

### 发明内容

[0010] 在一个实施方案中,本发明涉及(硫代)-氨基甲酰基-环己烷衍生物,例如 Cariprazine(反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲)及其药学可接受的盐,例如 Cariprazine 盐酸盐,其可以配制成速释剂型,其中该剂型具有有利的稳定性特征,其中该剂型优选地快速释放药物,并且是生物可利用的。

[0011] 在另一个实施方案中,描述了包含 Cariprazine 或其药学可接受的盐的稳定的、生物可利用的制剂,其中水解降解产物的含量小于约 1% w/w。

[0012] 在又一个实施方案中,描述了包含 Cariprazine 盐酸盐的稳定的、生物可利用的制剂,其中水解降解产物的含量小于约 1% w/w。

[0013] 在另一个实施方案中,描述了包含约 0.05mg 至约 15mg 的 Cariprazine 或其药学可接受的盐的制剂,其中单剂量施用该制剂提供的体内血浆特征包括:(i) 小于约 26.3ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 2ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0014] 在另一个实施方案中,描述了一种药物制剂,其包含:

[0015] (a) 约 0.5% 至约 15% 的反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲盐酸盐,

[0016] (b) 约 5% 至约 95% 的乳糖一水合物,

[0017] (c) 0% 至约 10% 的滑石粉,

[0018] (d) 0% 至约 5% 的胶体二氧化硅,

[0019] (e) 0% 至约 15% 的淀粉羟乙酸钠,

[0020] (f) 0% 至约 15% 的羟丙基纤维素,和

[0021] (g) 约 0.1% 至约 3% 的硬脂酸镁。

[0022] 在又一个实施方案中,描述了一种药物制剂,其包含:

[0023] (a) 约 0.5% 至约 15% 的反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲盐酸盐,

[0024] (b) 约 0.1% 至约 20% 的碳酸钠,

[0025] (c) 0% 至约 10% 的滑石粉,

[0026] (d) 0% 至约 5% 的胶体二氧化硅,

[0027] (e) 0% 至约 15% 的淀粉羟乙酸钠,

[0028] (f) 约 5% 至约 95% 的微晶纤维素,和

[0029] (g) 约 0.1% 至约 3% 的硬脂酸镁。

[0030] 在进一步的实施方案中,描述了包含 Cariprazine 盐酸盐的制剂,其中在向有此需要的患者给予所述制剂后的约第一个 60 分钟内,所述制剂以超过约 80% 的比例释放活性成分。

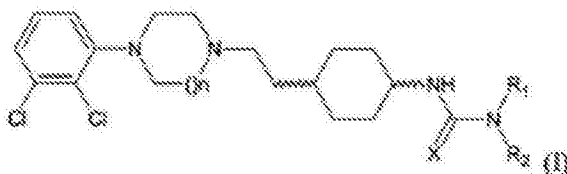
[0031] 在又一其它的实施方案中,描述了治疗需要调节多巴胺受体的疾病的方法,其包括向有此需要的患者给予有效量的包含 Cariprazine 或其药学可接受的盐的制剂,其中水解降解产物的含量小于约 1% w/w。

## 具体实施方式

[0032] 本发明的一个实施方案包含反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌

嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其中所述制剂包含小于约1% w/w 的反式-4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基-胺或其药学可接受的盐。美国专利公布 No. 2006/0229297 公开了作为多巴胺 D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>受体拮抗剂的(硫代)-氨基甲酰基-环己烷衍生物。将在该美国公布中引用的所有衍生物的全部内容以引用的方式并入本文。其中公开的一种具体的化合物具有结构式(I):

[0033]



[0034] 其中

[0035] R<sub>1</sub>和 R<sub>2</sub>各自独立地为氢、烷基、烯基、芳基、环烷基或芳酰基,

[0036] 或者, R<sub>1</sub>和 R<sub>2</sub>形成具有邻接氮原子的杂环;

[0037] X 为 O 或 S;

[0038] n 为 1 或 2;

[0039] 和 / 或其几何异构体和 / 或立体异构体和 / 或非对映异构体和 / 或盐和 / 或水合物和 / 或溶剂合物。

[0040] 式 (I) 的化合物是口服活性的,并且是非常有效的多巴胺 D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>受体拮抗剂,其对 D<sub>3</sub>受体的结合比对 D<sub>2</sub>受体的结合具有显著更高的效力。

[0041] 已经发现式 (I) 的化合物是水解不稳定的。例如反式-1-[4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基]-3,3-二甲基-脲盐酸盐 (Cariprazine 盐酸盐) 发生酰胺键的水解裂解,形成反式-4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基-胺二盐酸盐 (De-BOC)。申请人发现,当用常规使用的赋形剂(例如,无水磷酸二钙、包含5%的水的微晶纤维素)进行制剂时,式 (I) 的化合物发生水解降解。药物制剂中的降解产物例如 De-BOC 的形成对活性不利。而且,如果降解产物的含量超过 FDA 指导原则,则必须进行另外的安全试验和毒理学试验。因此,开发包含例如 Cariprazine 及其盐的、稳定的、生物可利用的制剂是很重要的,其中降解产物的含量处于 FDA 指导原则的可接受的范围内。

[0042] 然而,包含式 (I) 的化合物的稳定的、生物可利用的剂型的配制并不简单。例如,使用低水分级的微晶纤维素(例如 Avicel PH 112)、水分吸收 / 吸附剂(例如氧化镁)或螯合剂(例如乙二胺四乙酸“EDTA”)时,由于水解降解产物的形成而不能提供具有增强的稳定性的制剂。

[0043] 申请人令人惊奇地发现,可以制备包含式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐(例如 Cariprazine 盐酸盐)的稳定的、生物可利用的速释剂型。该制剂在降解产物形成方面显示出增强的稳定性,是高度生物可利用的,其在胃环境例如 pH 1-4 中释放活性成分。

[0044] 在一个方面,可以通过控制制剂的固态微环境的 pH 来制备本发明的稳定的制剂。因此,在一个实施方案中,本发明涉及药物制剂(例如固体口服剂型),其包含式 (I) 的化合物或其药学可接受的盐、及调节固体制剂的 pH 环境的化合物(例如碱性或酸性缓冲剂)。适合的缓冲剂包括,例如有机化合物(例如三乙胺、精氨酸、二乙醇胺和葡甲胺)、碳酸盐(例

如碳酸钠、碳酸锂、碳酸钾、碳酸镁)和碳酸氢盐(例如碳酸氢钠、碳酸氢锂、碳酸氢钾、碳酸氢镁)。一种示例性的制剂包含式(I)的化合物或其药学可接受的盐(例如 Cariprazine 盐酸盐)和碳酸钠。在一些实施方案中,缓冲剂(例如碳酸钠)的含量为约0.1%至约50% w/w,例如约1%至约15% w/w。式(I)的化合物或其药学可接受的盐与缓冲剂的合适的比例例如约1.2至约12.8。在一些实施方案中,所述制剂的微环境pH大于约6,例如大于约8、大于约9、大于约10。

[0045] 不希望受到理论的束缚,申请人认为,升高制剂中的固态微环境pH是通过减少弱碱性药物的离子化并由此抑制水解来增加活性剂对于降解的稳定性。

[0046] 在另一个方面,可以通过将式(I)的化合物或其药学可接受的盐和具有低水分活性的赋形剂(即,具有低游离水量的赋形剂,所述游离水可以被释放出来以影响活性成分的水解降解)配制在一起来制备稳定的制剂。申请人令人惊奇地发现,赋形剂内存在的水的总含量不是水解降解的控制因素。相反,赋形剂内存在的能够被释放的水的含量是减少水解降解的控制因素。例如,在40℃和75%相对湿度(RH)下贮存1个月之后,包含 Avicel PH 102(一种包含约5%水的微晶纤维素)且不存在缓冲剂(例如碳酸钠)的 Cariprazine 盐酸盐制剂显示大量的 De-Boc 形成。与此相比,在类似的贮存条件下贮存6个月之后,包含乳糖一水合物与约5%水的 Cariprazine 盐酸盐制剂显示出不能检测水平的 De-Boc。

[0047] 因此,在另一个实施方案中,本发明涉及包含式(I)的化合物或其药学可接受的盐和赋形剂的药物制剂(例如固体口服剂型),所述赋形剂选自乳糖一水合物、预胶化淀粉(例如淀粉1500)、甘露醇和磷酸氢钙二水合物。一种示例性的制剂包含式(I)的化合物或其药学可接受的盐(例如 Cariprazine 盐酸盐)和乳糖一水合物。一种进一步示例性的制剂包含式(I)的化合物或其药学可接受的盐和磷酸氢钙二水合物。一种进一步示例性的制剂包含式(I)的化合物或其药学可接受的盐和甘露醇。

[0048] 在式(I)的化合物的一些实施方案中,当 $R_1$ 和/或 $R_2$ 表示烷基时,所述烷基部分是取代的或未取代的饱和烃基,其可以是直链或支链的,包含约1至约6个碳原子(例如,1至4个碳原子),并且任选被一个或多个 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、芳基(例如苯基)或( $C_{1-6}$ 烷氧基羰基)- $C_{1-6}$ 烷基或其组合取代。

[0049] 在另外的实施方案中, $R_1$ 和 $R_2$ 形成具有邻接氮原子的杂环,其可以是饱和的或不饱和的、任选取代的、单环或双环,其可以包含选自O、N或S的其它杂原子。例如,所述杂环可以是吡咯烷、哌嗪、哌啶或吗啉。

[0050] 在另外的实施方案中,当 $R_1$ 和/或 $R_2$ 表示烯基时,该烯基部分可以具有2至7个碳原子和1至3个双键。

[0051] 在另外的实施方案中,当 $R_1$ 和/或 $R_2$ 表示芳基时,该芳基部分可以选自任选取代的单-、二-或三环芳基,例如但不限于苯基、萘基、氟代壬基或蒽醌基(例如苯基或萘基)。该芳基部分可以被一个或多个 $C_{1-6}$ 烷氧基、三氟- $C_{1-6}$ 烷氧基、 $C_{1-6}$ 烷氧基羰基、 $C_{1-6}$ 烷酰基、芳基、 $C_{1-6}$ 烷硫基、卤素、氰基或其组合取代。

[0052] 在另外的实施方案中,当 $R_1$ 和/或 $R_2$ 表示环烷基时,该环烷基部分可以选自任选取代的单-、二-或三环环烷基,例如环己基或金刚烷基。

[0053] 在另外的实施方案中,当 $R_1$ 和/或 $R_2$ 表示芳酰基时,其中的芳基部分为如上定义的,例如苯基。

[0054] 在一个示例性实施方案中,式(I)的化合物为反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,例如,反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲盐酸盐。

[0055] 在另外的实施方案中,本发明涉及包含反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐的制剂,其中De-Boc的存在量小于约1% w/w,例如小于约0.5% w/w。例如,根据FDA指导原则,De-Boc的存在量小于1% w/w(对于包含至多约5mg活性剂的剂型)、小于约0.5% w/w(对于包含约5.1mg至约10mg活性剂的剂型)、小于约0.5% w/w(对于包含约10.1mg至约40mg活性剂的剂型)。

[0056] 将示例性的Cariprazine盐酸盐制剂列在表1和2中。

[0057] 表1:包含乳糖一水合物的制剂

[0058]

成分	功能	范围 (% w/w)	优选范围 (% w/w)	第一个示例性的含量(% w/w)	第二个示例性的含量(% w/w)
乳糖一水合物	填充剂	5-95	75-95	89.0	85.9
Cariprazine 盐酸盐	活性 成分	0.5-15	0.8-4	0.8	3.9
滑石粉 USP	助流剂	0-10	0-5	2.5	1.0
胶体二氧化硅	助流剂	0-5	0-2	1.0	2.5
淀粉羟乙酸钠	崩解剂	0-15	2-8	4.0	4.0
羟丙基纤维素	粘合剂	0-15	2-8	2.0	2.0
硬脂酸镁	润滑剂	0.1-3.0	0.25-2.0	0.7	0.7
总量(片芯)		100.0	100.0	100.0	100.0
欧巴代	膜包衣	1-10	2-5	3.0	3.0
总量(包衣片)				103.0	103.0

[0059] 表2:包含碳酸钠的制剂

[0060]

成分	功能	范围 (% w/w)	优选范围 (% w/w)	示例性的含量 (% w/w)
微晶纤维素	填充剂	5-95	75-95	86.2
Cariprazine 盐 酸盐	活性剂	0.5-15	0.8-4	0.8
滑石粉 USP	助流剂	0-10	0-5	3.0
胶体二氧化硅	助流剂	0-5	0-2	1.0
淀粉羟乙酸钠	崩解剂	0-15	2-8	3.0
硬脂酸镁	润滑剂	0.1-3.0	0.25-2.0	1.0
碳酸钠	pH 调节剂	0.1-20	5-10	5.0
总量(片芯)		100.0	100.0	100.0
欧巴代	膜包衣	1-10	3.0	3.0
总量(包衣片)			103.0	103.0

[0061] 在人类患者中, 本发明的速释制剂的血浆浓度具有最大血浆浓度 ( $T_{max}$ ) 的时间为约 3 至约 6 小时, 在约 60 分钟, 更优选地约 30 分钟内, 体外释放速率大于约 80%。

[0062] 本发明的药物制剂能够通过改变制剂的强度来调整  $C_{max}$ , 而基本上不会影响药物的  $T_{max}$ 。在本发明中描述的速释制剂提供期望的  $T_{max}$ , 而不会影响初始峰值 ( $C_{max}$ )。

[0063] 在一个进一步的方面, 本发明涉及包含约 0.05mg 至约 15mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐的制剂, 其中单剂量给药制剂提供的体内血浆特征包括: (i) 小于约 26.3ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 2ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。例如, 所述制剂提供的体内血浆特征包括: (i) 小于约 22.5ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 3ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0064] 在一个实施方案中, 所述制剂包含约 0.1mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐, 其中单剂量给药制剂提供的体内血浆特征包括: (i) 小于约 0.2ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 2ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。例如, 所述制剂提供的体内血浆特征包括: (i) 小于约 0.2ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 3ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0065] 在一个实施方案中, 所述制剂包含约 0.25mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐, 其中单剂量给药制剂提供的体内血浆特征包括: (i) 小于约 0.5ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 5ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。例如, 所述制剂提供的体内血浆特征包括: (i) 小于约 0.4ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 7ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii)

约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0066] 在一个实施方案中,所述制剂包含约 0.5mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其中单剂量给药制剂提供的体内血浆特征包括:(i) 小于约 0.9ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 10ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。例如,所述制剂提供的体内血浆特征包括:(i) 小于约 0.8ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 15ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0067] 在一个实施方案中,所述制剂包含约 1mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其中单剂量给药制剂提供的体内血浆特征包括:(i) 小于约 1.8ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 20ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。例如,所述制剂提供的体内血浆特征包括:(i) 小于约 1.5ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 30ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0068] 在一个实施方案中,所述制剂包含约 1.5mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其中单剂量给药制剂提供的体内血浆特征包括:(i) 小于约 2.7ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 30ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。例如,所述制剂提供的体内血浆特征包括:(i) 小于约 2.3ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 45ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0069] 在一个实施方案中,所述制剂包含约 2mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其中单剂量给药制剂提供的体内血浆特征包括:(i) 小于约 3.5ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 40ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。例如,所述制剂提供的体内血浆特征包括:(i) 小于约 3.0ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 60ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0070] 在一个实施方案中,所述制剂包含约 2.5mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其中单剂量给药制剂提供的体内血浆特征包括:(i) 小于约 4.4ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 50ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。例如,所述制剂提供的体内血浆特征包括:(i) 小于约 3.8ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 75ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0071] 在一个实施方案中,所述制剂包含约 3mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其中单剂量给药制剂提供的体内血浆特征包括:(i) 小于约 5.3ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 60ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。例如,所述制剂提供的体内血浆特征包括:(i) 小于约 4.5ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 90ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0072] 在一个实施方案中,所述制剂包含约 4.5mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐,其中单剂量给

药制剂提供的体内血浆特征包括：(i) 小于约 7.9ng/mL 的平均  $C_{max}$ ，(ii) 大于约 90ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ ，和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。例如，所述制剂提供的体内血浆特征包括：(i) 小于约 6.8ng/mL 的平均  $C_{max}$ ，(ii) 大于约 135ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ ，和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0073] 在一个实施方案中，所述制剂包含约 5mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐，其中单剂量给药制剂提供的体内血浆特征包括：(i) 小于约 8.8ng/mL 的平均  $C_{max}$ ，(ii) 大于约 100ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ ，和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。例如，所述制剂提供的体内血浆特征包括：(i) 小于约 7.5ng/mL 的平均  $C_{max}$ ，(ii) 大于约 150ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ ，和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0074] 在一个实施方案中，所述制剂包含约 6mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐，其中单剂量给药制剂提供的体内血浆特征包括：(i) 小于约 10.5ng/mL 的平均  $C_{max}$ ，(ii) 大于约 120ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ ，和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。例如，所述制剂提供的体内血浆特征包括：(i) 小于约 9.0ng/mL 的平均  $C_{max}$ ，(ii) 大于约 180ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ ，和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0075] 在一个实施方案中，所述制剂包含约 7.5mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐，其中单剂量给药制剂提供的体内血浆特征包括：(i) 小于约 13.2ng/mL 的平均  $C_{max}$ ，(ii) 大于约 150ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ ，和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。例如，所述制剂提供的体内血浆特征包括：(i) 小于约 11.3ng/mL 的平均  $C_{max}$ ，(ii) 大于约 225ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ ，和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0076] 在一个实施方案中，所述制剂包含约 9mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐，其中单剂量给药制剂提供的体内血浆特征包括：(i) 小于约 15.8ng/mL 的平均  $C_{max}$ ，(ii) 大于约 180ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ ，和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。例如，所述制剂提供的体内血浆特征包括：(i) 小于约 13.5ng/mL 的平均  $C_{max}$ ，(ii) 大于约 270ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ ，和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0077] 在一个实施方案中，所述制剂包含约 12.5mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐，其中单剂量给药制剂提供的体内血浆特征包括：(i) 小于约 21.9ng/mL 的平均  $C_{max}$ ，(ii) 大于约 250ng·hr/mL 的  $AUC_{0-\infty}$ ，和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。例如，所述制剂提供的体内血浆特征包括：(i) 小于约 18.8ng/mL 的平均  $C_{max}$ ，(ii) 大于约 375ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ ，和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0078] 在一个实施方案中，所述制剂包含约 15mg 的反式 -1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐，其中单剂量给药制剂提供的体内血浆特征包括：(i) 小于约 26.3ng/mL 的平均  $C_{max}$ ，(ii) 大于约 300ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ ，和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。例如，所述制剂提供的体内血浆特征包括：(i) 小于约 22.5ng/mL 的平均  $C_{max}$ ，(ii) 大于约 450ng·hr/mL 的平均

$AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0079] 药学可接受的盐包括通过起碱作用的主要化合物与无机酸或有机酸反应形成盐获得的那些, 例如, 盐酸盐、硫酸盐、磷酸盐、甲磺酸盐、樟脑磺酸盐、草酸盐、马来酸盐、琥珀酸盐、柠檬酸盐、甲酸盐、氢溴酸盐、苯甲酸盐、酒石酸盐、富马酸盐、水杨酸盐、扁桃酸盐和碳酸盐。药学可接受的盐还包括其中起酸作用的主要化合物与适合的碱反应形成的那些, 例如钠盐、钾盐、钙盐、镁盐、铵盐和胆碱盐。本领域技术人员将进一步认识到, 可以经由大量已知方法中的任一种, 通过所述化合物与适合的无机酸或有机酸反应来制备酸加成盐。可选地, 可以经由各种已知的方法, 通过本发明的化合物与适合的碱反应来制备碱金属盐和碱土金属盐。

[0080] 下述是可以通过与无机酸或有机酸反应获得的酸盐的其它实例: 乙酸盐、己二酸盐、海藻酸盐、柠檬酸盐、天冬氨酸盐、苯甲酸盐、苯磺酸盐、硫酸氢盐、丁酸盐、樟脑酸盐、二葡萄糖酸盐、环戊烷丙酸盐、十二烷基硫酸盐、乙磺酸盐、葡庚酸盐、甘油磷酸盐、半硫酸盐、庚酸盐、己酸盐、富马酸盐、氢溴酸盐、氢碘酸盐、2-羟基乙磺酸盐、乳酸盐、马来酸盐、甲磺酸盐、烟酸盐、2-萘磺酸盐、草酸盐、扑酸盐、果胶酸盐、过硫酸盐、3-苯基丙酸盐、苦味酸盐、新戊酸盐、丙酸盐、丁二酸盐、酒石酸盐、硫氰酸盐、甲苯磺酸盐、甲磺酸盐和十一烷酸盐。

[0081] 例如, 所述药学可接受的盐可以是盐酸盐、氢溴酸盐或甲磺酸盐, 在一个实施方案中, 所述药学可接受的盐是盐酸盐。

[0082] 在另一个实施方案中, 本发明的制剂包含反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲盐酸盐。

[0083] 在又一个实施方案中, 本发明涉及包含约 0.05mg 至约 15mg 的反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲盐酸盐的制剂, 例如约 0.1mg、约 0.25mg、约 0.5mg、约 1mg、约 1.5mg、约 2mg、约 2.5mg、约 3mg、约 4.5mg、约 5mg、约 6mg、约 7.5mg、约 9mg、约 12.5mg 或约 15mg。在其它的实施方案中, 所述制剂的给药量在任意两个所述剂量之间。

[0084] 在又一个实施方案中, 本发明涉及包含约 0.05mg 至约 15mg 的反式-1-{4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基}-3,3-二甲基-脲盐酸盐的制剂, 其中单剂量给药制剂提供的体内血浆特征包括: (i) 小于约 26.3ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 2ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。例如, 所述制剂提供的体内血浆特征包括: (i) 小于约 22.5ng/mL 的平均  $C_{max}$ , (ii) 大于约 3ng·hr/mL 的平均  $AUC_{0-\infty}$ , 和 (iii) 约 3 小时或以上的平均  $T_{max}$ 。

[0085] 用于本文描述的制剂的一些化合物可以以不同的多晶型形式存在。如本领域已知的, 多晶型现象是化合物结晶为一种以上独立的晶体或“多晶的”物质的能力。这种多晶型物的使用也在本发明的范围内。

[0086] 用于本文描述的制剂的一些化合物可以以不同的溶剂合物的形式存在。在结晶过程期间, 当溶剂分子结合到化合物分子的晶格结构中时, 也可以形成本发明的化合物的溶剂合物。例如, 适合的溶剂合物包括水合物, 例如一水合物、二水合物、倍半水合物和半水合物。这种溶剂合物的使用也在本发明的范围内。

[0087] 剂型

[0088] 描述适于给予根据本发明的化合物的各种制剂的制备方法的许多标准参考文

献都是可获得的。可能的剂型和制备的实例包含在例如 Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (最新版); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (编辑者: Lieberman, Lachman 和 Schwartz) 最新版, Marcel Dekker, Inc. 出版和 Remington's Pharmaceutical Sciences (编辑者: Arthur Osol), 1553-1593 (最新版)。

[0089] 给药方式和剂型与给定的治疗应用所期望的和有效的所述化合物或制剂的治疗量密切相关。

[0090] 适合的剂型包括但不限于口服、直肠、舌下、粘膜、鼻、眼、皮下、肌内、静脉内、透皮、脊柱、鞘内、关节内、动脉内、蛛网膜下、支气管、淋巴和子宫内给药剂型及用于全身递送有效成分的其它剂型。适于口服给药的制剂是优选的(例如片剂、胶囊)。

[0091] 为了制备这样的药物剂型, 典型地根据常规药物配药技术将活性成分与药物载体混合。所述载体可以采取多种形式, 取决于给药所期望的制剂形式。

[0092] 在制备口服剂型的制剂中, 可以使用任何常见的药用介质。因此, 对于液体口服制剂, 例如混悬剂、酏剂和溶液而言, 适合的载体和添加剂包括水、二醇类、油类、醇类、矫味剂、防腐剂、着色剂等。对于固体口服制剂, 例如粉剂、胶囊和片剂而言, 适合的载体和添加剂包括淀粉、糖、稀释剂、造粒剂、润滑剂、粘合剂、崩解剂等。适合的载体和添加剂包括, 例如蔗糖、甘露醇、聚乙二醇、羟丙基纤维素、羟丙甲基纤维素、十二烷基硫酸钠、卡波普、吐温、司盘、普郎尼克、微晶纤维素、磷酸钙、滑石粉、蒸汽沉积二氧化硅、羟丙甲基纤维素、蜡和脂肪酸等。

[0093] 由于其易于给药, 片剂和胶囊代表最有利的口服剂量单位形式。如果需要, 可以通过标准技术对片剂包糖衣或包肠溶衣。

[0094] 对于肠胃外制剂而言, 载体通常包括无菌水, 但是也可以包括其它成分, 例如有助于溶解或防腐的成分。也可以制备可注射的溶液, 在这种情况下, 可以使用适合的稳定剂。

[0095] 在某些应用中, 利用“向量化”形式的活性剂可能是有利的, 例如将活性剂包囊在脂质体或其它胶囊用介质中, 或者通过将活性剂固定在合适的生物分子上, 例如通过共价键合、螯合作用或结合配位, 所述生物分子例如是选自蛋白质、脂蛋白、糖蛋白类和多糖类的那些。

[0096] 本发明的治疗方法使用的适于口服给药的制剂可以作为离散的单元存在, 例如胶囊、扁囊剂、片剂或锭剂, 它们各自包含预定量的粉末状或颗粒状的活性成分。任选地, 可以使用在水性液体或非水液体中的混悬剂, 例如糖浆剂、酏剂、乳剂或顿服剂。

[0097] 片剂可以通过任选地与一种或多种助剂一起进行压制或模制、或者湿法制粒来制备。压制片可以通过在合适的机器中, 将自由流动形式的例如粉末或颗粒状的活性化合物(任选地与例如粘合剂、崩解剂、润滑剂、惰性稀释剂、表面活性剂或染料混合在一起)进行压制来制备。模压片由粉末状活性化合物与适合的载体的混合物组成, 其可以通过在合适的机器中模压来制备。

[0098] 糖浆剂可以通过将活性化合物加入到糖例如蔗糖的浓的水溶液中来制备, 也可以向该浓的水溶液中加入任何助剂。这样的助剂可以包括矫味剂、适合的防腐剂、阻止糖结晶的试剂和增加任何其它成分的溶解度的试剂, 所述其它成分例如为多元醇, 例如甘油或山梨醇。

[0099] 适于肠胃外给药的制剂通常包括活性化合物的无菌水性制剂（例如生理盐溶液），其优选地与接受者的血液等渗。这样的制剂可以包括助悬剂和增稠剂及脂质体或设计用于将所述化合物靶向至血液部分或一个或多个器官的其它微粒系统。所述制剂可以以单位剂量或多剂量形式存在。

[0100] 肠胃外给药可以包括全身递送或直接递送至 CNS 的任何适合的形式。给药可以例如是静脉内给药、动脉内给药、鞘内给药、肌内给药、皮下给药、肌内给药、腹内（例如腹膜内）给药等，并且可以通过输注泵（外部的或可植入的）或适于期望的给药模式的任何其它适合的装置来进行。

[0101] 鼻腔及其它粘膜喷雾制剂（例如可吸入形式）可以包括活性化合物的纯化水溶液与防腐剂和等渗剂。优选地将这样的制剂调节至与鼻腔或其它粘膜相容的 pH 和等渗状态。可选地，它们可以是混悬在气体载体中的细微粉碎的固体粉末的形式。这样的制剂可以通过任何合适的装置或方法递送，例如通过喷雾器、雾化器、计量吸入器等。

[0102] 用于直肠给予的制剂可以作为具有合适载体的栓剂存在，所述载体例如为可可脂、氢化油脂或氢化脂肪酸。

[0103] 透皮制剂可以通过如下方法制备：将活性剂加入到触变载体或凝胶状载体例如纤维素介质（例如甲基纤维素或羟乙基纤维素）中，然后，将得到的制剂包装在适于固定与使用者的皮肤进行皮肤接触的透皮装置中。

[0104] 除了前述成分之外，本发明的制剂还可以包括一种或多种选自下述的助剂：稀释剂、缓冲剂、矫味剂、粘合剂、崩解剂、表面活性剂、增稠剂、润滑剂、防腐剂（包括抗氧化剂）等。

#### [0105] 剂量

[0106] 所述制剂中存在的活性成分通常可以以每日联合剂量的方案给药（对于成年人而言），例如，约 0.05mg 至约 50mg 之间、约 0.1mg 至约 20mg 之间、约 0.1mg 至约 15mg 之间、约 0.1mg 至约 12.5mg 之间。

[0107] 在一些实施方案中，所述药物制剂包括约 0.05mg、约 0.1mg、约 0.2mg、约 0.25mg、约 0.3mg、约 0.4mg、约 0.5mg、约 0.75mg、约 1mg、约 1.5mg、约 2mg、约 2.5mg、约 3mg、约 3.5mg、约 4mg、约 4.5mg、约 5mg、约 5.5mg、约 6mg、约 6.5mg、约 7mg、约 7.5mg、约 8mg、约 8.5mg、约 9mg、约 9.5mg、约 10mg、约 10.5mg、约 11mg、约 11.5mg、约 12.0mg、约 12.5mg、约 13.0mg、约 13.5mg、约 14.0mg、约 14.5mg 或约 15.0mg 的活性成分，例如反式 -1- {4- [2- [4- (2, 3- 二氯苯基) - 哌嗪 -1- 基] - 乙基] - 环己基} -3, 3- 二甲基 - 脲或其药学可接受的盐（例如，反式 -1- {4- [2- [4- (2, 3- 二氯苯基) - 哌嗪 -1- 基] - 乙基] - 环己基} -3, 3- 二甲基 - 脲盐酸盐）。

[0108] 例如，所述药物制剂包括约 0.1mg、约 0.25mg、约 0.5mg、约 1mg、约 1.5mg、约 2mg、约 2.5mg、约 3mg、约 5mg、约 6mg、约 7.5mg、约 9mg、约 12.5mg 或约 15.0mg 的活性成分，例如反式 -1- {4- [2- [4- (2, 3- 二氯苯基) - 哌嗪 -1- 基] - 乙基] - 环己基} -3, 3- 二甲基 - 脲或其药学可接受的盐（例如，反式 -1- {4- [2- [4- (2, 3- 二氯苯基) - 哌嗪 -1- 基] - 乙基] - 环己基} -3, 3- 二甲基 - 脲盐酸盐）。

[0109] 在又一个的实施方案中，所述活性成分（例如，反式 -1- {4- [2- [4- (2, 3- 二氯苯基) - 哌嗪 -1- 基] - 乙基] - 环己基} -3, 3- 二甲基 - 脲或其药学可接受的盐）在制剂中

的存在量在任意两个上述的这些剂量之间（例如，约 0.1mg 至约 15mg 之间、约 0.5mg 至约 12.5mg 之间、约 1.5mg 至约 6mg 之间、约 6mg 至约 12.5mg 之间）。

[0110] 期望的剂量可以作为一个或多个每日亚剂量在一天中以适合的时间间隔给药，或者，以单剂量给药，例如早晨或晚上给药。例如，每日剂量可以分成一个、两个、三个或四个独立的日剂量。

[0111] 只要治疗益处持续存在，治疗的持续时间可以是十年、数年、数月、数周或数天。

#### [0112] 治疗方法

[0113] 本发明进一步提供治疗需要调节多巴胺受体，特别是多巴胺 D<sub>3</sub>和 / 或 D<sub>2</sub>受体的疾病的方法。在进一步的实施方案中，本发明提供利用一种或多种本发明的制剂治疗需要调节多巴胺 D<sub>3</sub>和 / 或 D<sub>2</sub>受体的疾病的方法。

[0114] 多巴胺能神经递质系统的功能障碍涉及一些神经精神病学疾病和神经变性疾病的病理学，所述神经精神病学疾病和神经变性疾病分别例如为精神分裂症、药物滥用和帕金森病。多巴胺的作用经由属于 D<sub>1</sub>- (D<sub>1</sub>, D<sub>5</sub>) 或 D<sub>2</sub>- (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>) 家族的至少 5 个不同的多巴胺受体介导。已经表明，D<sub>3</sub>受体具有在脑多巴胺能系统中的特征性分布。即，在某些边缘结构例如伏核和 Calleja 岛中发现高密度。因此，对于更选择性地调节多巴胺能功能和由此对于一些异常的成功的治疗介入而言，优先靶向 D<sub>3</sub>受体可能是一种有希望的方法，所述异常例如为精神分裂症、情绪功能障碍或认知功能障碍和成瘾（参见，例如 Sokoloff, P. 等人 :Nature, 1990, 347, 146 ;Schwartz, J. C., 等人 :Clin. Neuropharmacol. 1993, 16, 295 ; Levant, B. :Pharmacol Rev. 1997, 49, 231)、成瘾（参见，例如 Pilla, C. 等人 :Nature 1999, 400, 371) 和帕金森病（参见，例如 Levant, B. 等人 :CNS Drugs 1999, 12, 391) 或疼痛（参见，例如 Levant, B. 等人 :Neurosci. Lett. 2001, 303, 9)。

[0115] 多巴胺 D<sub>2</sub>受体广泛地分布在脑中，已知其参与多种生理功能和病理状态。D<sub>2</sub>拮抗剂是例如作为抗精神病药广泛使用的药物。然而，还熟知 D<sub>2</sub>受体的大量拮抗作用引起不期望的副作用，例如锥体外系运动症状、精神运动镇静作用或认知障碍。这些副作用严重地限制 D<sub>2</sub>拮抗剂化合物的治疗效果 (Wong A. H. C. 等人, Neurosci. Biobehav. Rev., 27, 269, 2003)。

[0116] 在一个进一步的方面，本发明提供用于治疗需要优先调节多巴胺 D<sub>3</sub>和 / 或 D<sub>2</sub>受体的疾病的方法，所述疾病例如为精神病（例如精神分裂症、情感性分裂症）、伴有精神分裂症的认知缺损、轻度至中度的认知缺陷、痴呆、与痴呆相关的精神病状态、精神病性抑郁症、躁狂症、急性躁狂症、偏执型精神障碍和妄想症、运动障碍，例如帕金森病、精神安定药诱发的帕金森综合征、迟发性运动障碍、进食障碍（例如神经性贪食症）、注意力缺陷障碍、儿童多动症、抑郁、焦虑、性功能障碍、睡眠障碍、呕吐、攻击、孤独症和药物滥用，其包括向有此需要的受试者给予有效量的本发明的化合物和 / 或制剂。

[0117] 根据本发明，具有 D<sub>3</sub>选择性的 D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>拮抗剂的优选的用途是治疗精神分裂症、情感性分裂症、伴有精神分裂症的认知缺损、轻度至中度的认知缺陷、痴呆、与痴呆相关的精神病状态、精神病性抑郁症、躁狂症、偏执型精神障碍和妄想症、运动障碍，例如帕金森病、精神安定药诱发的帕金森综合征、抑郁、焦虑、药物滥用（例如可卡因滥用）。

[0118] 上述两种受体作用的特定组合能够同时表现出有益的作用：D<sub>3</sub>拮抗作用（例如，认知促进作用、锥体外系运动症状的抑制作用、对药物滥用的抑制作用）和 D<sub>2</sub>拮抗作用（例

如抗精神病作用)。而且,相同的组合令人惊奇地导致消除了 D<sub>2</sub>拮抗作用的不利特征(例如,锥体外系症状、精神运动镇静作用、认知障碍)。

[0119] 在示例性实施方案中,本发明涉及治疗精神分裂症(例如,精神分裂症的阳性症状、精神分裂症的阴性症状)的方法。在另一个实施方案中,本发明涉及治疗与精神分裂症相关的认知缺陷的方法。

[0120] 在另一个实施方案中,本发明涉及治疗急性躁狂症的方法。

[0121] 在又一个实施方案中,本发明涉及治疗双相性精神障碍的方法。

[0122] 定义

[0123] 术语“药学可接受的”是指对于在动物或人的体内使用而言是生物学或药理学可相容的,并且优选是指被联邦或州政府的管理机构所批准的或在美国药典或其它通常公认的药典中所列的用于动物,更特别是用于人类的。

[0124] 术语“精神分裂症”是指包括以思维和知觉混乱为特征的精神障碍,包括精神分裂症(及其所有亚型;偏执型、紧张型、分裂型、后遗症型、未分化型)和其它精神障碍(符合 Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, 第四版, Washington, D. C(1994):American Psychiatric Association, 或 The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, Geneva(1992):World Health Organization),例如精神分裂症样疾病和情感性分裂症、短时精神障碍等。

[0125] 在临床评价中,精神分裂症通常表现为“阳性症状”,例如幻觉(特别是幻听,其通常感受到声音)、思维过程错乱和妄想,以及“阴性症状”,其包括情感冷淡、失语症、缺乏情感反应和快感缺失。

[0126] 术语“精神分裂症的阴性症状”是指精神分裂症的一类症状,其可被认为是反映功能、定向思维或活动性的“丧失”。精神分裂症的阴性症状是本领域熟知的,包括情感冷淡(特征为例如,面部表情固定和/或无反应、目光接触减少和身体语言少)、失语症(‘言语贫乏’或回答简要、简洁和/或空洞)、缺乏情感反应(其特征在于,开始和进行目标导向活动的的能力降低或缺失)、快感缺失(兴趣或快感丧失)、不合群(社会性驱动力和社会关系减少)、情感淡漠及其它本领域技术人员已知的阴性症状。可以使用本领域已知的任何方法来评价精神分裂症的阴性症状,所述方法包括但不限于简明精神病评定量表(BPRS)、阳性与阴性症状量表(PANSS)。BPRS和PANSS具有可用于测量阴性症状的分量表或因子。其它量表设计用于表示具体的阴性症状:例如,阴性症状的评定量表(SANS)、阴性症状评价(NSA)和缺陷型精神分裂症诊断量表(SDS)。尽管具体评价阳性症状的方法也可获得(例如,阳性症状的评定量表或SAPS),但是也可以使用BPRS和PANSS的分量表来评价阳性症状。

[0127] 术语“与精神分裂症相关的认知缺损”和“与精神分裂症相关的认知缺陷”是指精神分裂症患者的认知缺陷。精神分裂症中的认知缺损是该疾病的主要特征(即,不是治疗的结果或临床症状)。认知缺陷包括但不限于注意力/警惕性缺陷、工作记忆缺陷、语言学习和记忆力缺陷、视觉空间记忆力缺陷、推理/解决问题及社会认知缺陷。存在许多用于测量精神分裂症中的认知缺陷的神经心理学试验,例如威斯康辛卡片分类测验(WCST)。

[0128] 术语“治疗”是指下述的一种或多种:缓解或减轻受试者中的疾病的至少一种

症状；缓解或减轻受试者所经受的疾病所表现的强度和 / 或持续时间；和阻止、延迟发病（即，疾病的临床表现前的期间）和 / 或降低疾病发展或使、疾病恶化的风险。

[0129] “有效量”是指当向患者给予用于治疗状态、疾病或病症时，足以实现这样的治疗的根据本发明的制剂的量。“有效量”根据活性成分、待治疗的状态、疾病或病症及其严重性、待治疗哺乳动物的年龄、体重、身体状况和应答性而变化。

[0130] 应用于剂量或量的术语“治疗有效的”是指当向有此需要的哺乳动物给药时足以引起期望的活性的化合物或药物制剂的量。如本文使用的，对于包含反式-1-[4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基]-3,3-二甲基-脲或其药学可接受的盐，例如反式-1-[4-[2-[4-(2,3-二氯苯基)-哌嗪-1-基]-乙基]-环己基]-3,3-二甲基-脲盐酸盐的药物制剂，术语“治疗有效量 / 剂量”是指当向哺乳动物给药时，当组合时，足以产生有效应答的化合物的量 / 剂量。

[0131] 其中给予所述治疗化合物是用于疾病或病症的有效治疗方案的受试者或患者优选地是人类，但可以是任何动物，包括在测试或筛选试验或活性试验阶段使用的实验动物。因此，如本领域普通技术人员容易理解的，本发明的方法、化合物和制剂特别适于给予至任何动物，特别是哺乳动物，包括，但不以任何方式限于人，家畜（例如猫科或犬科受试者），农畜（例如但不限于牛、马、山羊、绵羊和猪科受试者），野生动物（无论是在野外或是在动物园中），研究动物（例如小鼠、大鼠、兔子、山羊、绵羊、猪、狗、猫等），鸟类（例如小鸡、火鸡、鸣禽等），即，用于兽医医学应用的。

[0132] 术语“约”或“大约”是指在如根据在本领域普通技术人员测定的特定值的可接受误差范围内，其部分取决于该值是如何测量或测定的，即测量系统的局限性。例如，根据现有技术的实践，“约”可以是指在一个标准偏差之内或超过一个标准偏差。可选地，对于制剂的“约”可以是指加上或减去至多 20% 的范围，优选地至多 10%，更优选地至多 5%。

[0133] 本文描述的药代动力学参数包括血浆浓度 - 时间曲线下面积 ( $AUC_{0-t}$  和  $AUC_{0-\infty}$ )、最大血浆浓度 ( $C_{max}$ )、最大血浆浓度的时间 ( $T_{max}$ ) 和终末消除半衰期 ( $T_{1/2}$ )。最大浓度的时间  $T_{max}$  确定为对应于  $C_{max}$  的时间。通过使用如下线性梯形法则的数值积分来计算对应于最后可测量的浓度 ( $AUC_{0-t}$ ) 时的血浆浓度 - 时间曲线下面积：

$$[0134] \quad AUC_{0-t} = \sum_{i=2}^n 0.5 \cdot (C_i + C_{i-1}) \cdot (t_i - t_{i-1}) \quad \text{Eq. 1}$$

[0135] 其中  $C_i$  为相应采样时间点  $t_i$  的血浆美金刚浓度， $n$  为直至且包括最后可定量的浓度的时间点的数。

[0136] 使用下述公式计算终末半衰期 ( $T_{1/2}$ )：

$$[0137] \quad T_{1/2} = \frac{0.693}{\lambda_z} \quad \text{Eq. 2}$$

[0138] 其中  $\lambda_z$  为终末消除速度常数。

[0139] 根据下述公式计算从时间零点至无限的血浆浓度 - 时间曲线下面积：

$$[0140] \quad AUC_{0-\infty} = AUC_{0-t} + \frac{C_{last}}{\lambda_z} \quad \text{Eq. 3}$$

[0141] 其中  $C_{last}$  是最后可测量的浓度。

[0142] 实施例

[0143] 下述实施例仅仅阐述本发明,不应将其看作是以任何方式限制本发明的范围,当阅读本发明公开的内容时,本发明所涵盖的许多变化和等同对本领域技术人员来说都将变得显而易见。

[0144] Avicel PH102 是一种可以从 FMC Biopolymer (Philadelphia, PA) 获得的微晶纤维素。Avicel PH 112 是一种可以从 FMC Biopolymer (Philadelphia, PA) 获得的低水分微晶纤维素。Aerosil 200V 是一种可以从 Evonik Industries/Degussa (Parsippany, NJ) 获得的蒸汽沉积二氧化硅。Prosolv SMC C90 是一种可以从 JRS Pharma (Paterson, NY) 获得的微晶纤维素。Starch 1500 和 Starcap 1500 是可以从 Colorcon (West Point, PA) 获得的共处理淀粉。Starlac (85% 的乳糖一水合物和 15% 的玉米淀粉的混合物) 可以从 Roquette Pharma (Keokuk, IA) 获得。Syloid 63FP 是一种可以从 Davison Chemical Division of W. R. Grace & Co. (Baltimore, MD) 获得的硅胶。

[0145] 使用 USP Apparatus II (桨), 用 500ml 包含 0.25% 聚山梨酯 80 的 0.01N HCl 测量溶出度。

[0146] 实施例 1: 包含 Cariprazine 盐酸盐的胶囊制剂的制备

[0147] 实施例 1A

[0148] 根据表 3 制备包含 Cariprazine 盐酸盐和无水磷酸氢钙的胶囊。

[0149] 表 3: 胶囊制剂组合物

[0150]

成分	含量 (%w/w)		
	胶囊 I (0.5mg) *	胶囊 II (2.5mg) *	胶囊 III (12.5mg) *
Cariprazine 盐酸盐	0.5	2.7	13.6
微晶纤维素	59.5	58.2	51.7
无水磷酸氢钙	40.0	39.1	34.7
总量	100.0	100.0	100.0

[0151] \*Cariprazine 游离碱的量

[0152] 将微晶纤维素 (Avicel PH 102) 和无水磷酸氢钙一起过 0.80mm 的筛。在高剪切混合器中, 混合最终粉末 2 分钟。使用手工胶囊填充机, 用所述粉末混合物填充空胶囊壳。然后, 手工将成批填充的胶囊包装到玻璃小瓶中。

[0153] 胶囊制剂的稳定性 (在 40°C 和 75% RH 下) 显示在表 4 中。

[0154] 表 4: 制剂稳定性

[0155]

时间	De-BOC 的含量 (% w/w)		
	胶囊 I	胶囊 II	胶囊 III
初始	< 0.02	< 0.02	< 0.02
1 个月	0.089	< 0.02	< 0.02
2 个月	0.160	0.064	< 0.02
3 个月	0.199	0.076	< 0.02
6 个月	未检测出	0.100	< 0.02

[0156] 对于胶囊 I, 在 3 个月, 观察到高水平的另外的降解产物。

[0157] 实施例 1B

[0158] 根据表 5 制备包含 Cariprazine 盐酸盐和预胶化淀粉的胶囊。

[0159] 表 5 : 胶囊制剂组合物

[0160]

成分	含量 (%w/w)		
	胶囊 I (0.5mg) *	胶囊 II (1.5mg) *	胶囊 III (6.0mg) *
Cariprazine 盐酸盐	0.545	1.635	6.54
预胶化淀粉	98.455	97.365	92.46
硬脂酸镁	1.000	1.000	1.000
总量	100.0	100.0	100.0

[0161] \*Cariprazine 游离碱的量

[0162] 将预胶化淀粉和 Cariprazine 过 #20 筛, 并通过在最终步骤中使用增强杆的 5 步几何混合, 在 V 形混合机中混合 20 分钟。将硬脂酸镁过 #20 筛, 加入, 并再次混合该混合物 2 分钟。然后, 使用 MG2 Futura Encapsulation 机器将最终混合物填充到胶囊中。将胶囊装入 HDPE 瓶中, 导入密封。

[0163] 在导入密封且没有干燥剂的 HDPE 瓶中的该胶囊制剂的稳定性 (在 40°C 和 75% RH 下) 显示在表 6 中。

[0164] 表 6 : 制剂稳定性

[0165]

时间	De-BOC 的含量(% w/w)		
	胶囊 I	胶囊 II	胶囊 III
初始	未检测出	未检测出	未检测出
1 个月	未检测出	未检测出	未检测出
2 个月	0.061	0.070	未检测出
3 个月	0.093	0.075	未检测出
6 个月	0.159	0.106	未检测出

[0166] “未检测出”是指 < 0.05% w/w 或低于定量限值。

[0167] 将胶囊 II 和 III 的溶出度显示在表 7 中。

[0168] 表 7：溶出度

[0169]

时间 (分钟)	溶出%	
	胶囊 II	胶囊 III
0	0	0
15	97	97
20	97	98
45	95	99
60	97	99

[0170] 实施例 1C

[0171] 根据表 8 制备包含 Cariprazine 盐酸盐、Starlac (85% 的乳糖一水合物和 15% 的淀粉的组合) 的胶囊。

[0172] 表 8：胶囊制剂组合物

[0173]

成分	含量 (% w/w)
	胶囊 I (0.5mg) *
Cariprazine 盐酸盐	0.545
乳糖一水合物, 淀粉 (Starlac)	98.455
硬脂酸镁	1.000
总量	100.0

[0174] \*Cariprazine 游离碱的量

[0175] 将 Starlac 和 Cariprazine 过 #20 筛,并通过在最终步骤中使用增强杆的 5 步几何混合,在 V 形混合机中混合 20 分钟。将硬脂酸镁过 #20 筛,加入,并再次混合该混合物 2 分钟。然后,使用 MG2Futura Encapsulation 机器将最终混合物填充到胶囊中。将胶囊装入 HDPE 瓶中,导入密封。

[0176] 在导入密封且没有干燥剂的 HDPE 瓶中的该胶囊制剂的稳定性(在 40°C 和 75% RH 下)显示在表 9 中。

[0177] 表 9 :制剂稳定性

[0178]

	De-BOC 的含量 (% w/w)
时间	胶囊 I
初始	未检测出
2 周	未检测出
1 个月	未检测出
2 个月	未检测出
3 个月	未检测出

[0179] 实施例 1D

[0180] 根据表 10 制备包含 Cariprazine 盐酸盐和甘露醇的胶囊。

[0181] 表 10 :胶囊制剂组合物

[0182]

成分	含量 (% w/w)
	胶囊 I (0.5mg)*
Cariprazine 盐酸盐	0.545
甘露醇	98.455
硬脂酸镁	1.000
总量	100.0

[0183] \*Cariprazine 游离碱的量

[0184] 将甘露醇和 Cariprazine 过 #20 筛,并通过在最终步骤中使用增强杆的 5 步几何混合,在 V 形混合机中混合 20 分钟。将硬脂酸镁过 #20 筛,加入,并再次混合该混合物 2 分钟。然后,使用 MG2 Futura Encapsulation 机器将最终混合物填充到胶囊中。将胶囊装入 HDPE 瓶中,导入密封。

[0185] 在导入密封且没有干燥剂的 HDPE 瓶中的该胶囊制剂的稳定性（在 40°C 和 75% RH 下）显示在表 11 中。

[0186] 表 11：制剂稳定性

[0187]

	De-BOC 的含量 (% w/w)
时间	胶囊 I
初始	未检测出
2 周	未检测出
1 个月	未检测出
2 个月	未检测出
3 个月	0.105

[0188] 实施例 1E

[0189] 根据表 12 制备包含 Cariprazine 盐酸盐和乳糖一水合物的胶囊。

[0190] 表 12：胶囊制剂组合物

[0191]

成分	含量 (% w/w)
	胶囊 I (0.5mg)*
Cariprazine 盐酸盐	0.545
乳糖一水合物	98.455
硬脂酸镁	1.000
总量	100.0

[0192] \*Cariprazine 游离碱的量

[0193] 将乳糖一水合物和 Cariprazine 过 #20 筛, 并通过在最终步骤中使用增强杆的 5 步几何混合, 在 V 形混合机中混合 20 分钟。将硬脂酸镁过 #20 筛, 加入, 并再次混合该混合物 2 分钟。然后, 使用 MG2 Futura Encapsulation 机器将最终混合物填充到胶囊中。将胶囊装入 HDPE 瓶中, 导入密封。

[0194] 在导入密封且没有干燥剂的 HDPE 瓶中的该胶囊制剂的稳定性（在 40°C 和 75% RH 下）显示在表 13 中。

[0195] 表 13：制剂稳定性

[0196]

	De-BOC 的含量 (% w/w)
时间	胶囊 I
初始	未检测出
2 周	未检测出
1 个月	未检测出
2 个月	未检测出
3 个月	0.124

[0197] 实施例 1F

[0198] 根据表 14 制备包含 Cariprazine 盐酸盐、Starcap 1500 (共处理的玉米淀粉和预胶化淀粉的混合物) 的胶囊:

[0199] 表 14: 胶囊制剂组合物

[0200]

成分	含量 (% w/w)
	胶囊 I (0.5mg)*
Cariprazine 盐酸盐	0.545
玉米淀粉, 预胶化淀粉 (Starcap 1500)	98.455
硬脂酸镁	1.000
总量	100.0

[0201] \*Cariprazine 游离碱的量

[0202] 将 Starcap 1500 和 Cariprazine 过 #20 筛, 并通过在最终步骤中使用增强杆的 5 步几何混合, 在 V 形混合机中混合 20 分钟。将硬脂酸镁过 #20 筛, 加入, 并再次混合该混合物 2 分钟。然后, 使用 MG2 Futura Encapsulation 机器将最终混合物填充到胶囊中。将胶囊装入 HDPE 瓶中, 导入密封。

[0203] 在导入密封且没有干燥剂的 HDPE 瓶中的该胶囊制剂的稳定性 (在 40°C 和 75% RH 下) 显示在表 15 中。

[0204] 表 15: 制剂稳定性

[0205]

	De-BOC 的含量 (% w/w)
时间	胶囊 I

初始	未检测出
2 周	未检测出
1 个月	未检测出
2 个月	0.08
3 个月	0.118

[0206] 实施例 2：包含 Cariprazine 的稳定的片剂制剂的制备

[0207] 实施例 2A

[0208] 如表 16 所示制备包含 Cariprazine 盐酸盐和乳糖一水合物的片剂制剂。

[0209] 表 16：片剂制剂

[0210]

组分	功能	含量 (% w/w)	含量 (mg/片)		
			片剂 I 0.5mg*	片剂 II 2.0mg*	片剂 III 2.5mg*
乳糖一水合物	填充剂	88.971	62.28	249.12	311.4
Cariprazine 盐 酸盐	活性剂	0.779	0.545	2.18	2.725
滑石粉 USP	助流剂	2.5	1.75	7.0	8.75
胶体二氧化硅	助流剂	1.0	0.7	2.8	3.5
淀粉羟乙酸钠	崩解剂	4.0	2.8	11.2	14.0
羟丙基纤维素	粘合剂	2.0	1.4	5.6	7.0
硬脂酸镁	润滑剂	0.75	0.525	2.1	2.625
总量		100.00	70	280	350

[0211] \*Cariprazine 游离碱的量

[0212] 将除了硬脂酸镁之外的所有成分过 #20 筛,并在 V 形混合机中混合 10 分钟。在最终步骤中,使用增强杆再继续混合 10 分钟。将硬脂酸镁过 #20 筛,加入,并再次混合该混合物 2 分钟。然后,使用 Korsch PH 106 压片机将最终混合物压制成片剂。将该片剂装入 HDPE 瓶中,导入密封。

[0213] 在导入密封且没有干燥剂的 HDPE 瓶中的该片剂制剂的稳定性(在 40°C 和 75% RH 下)显示在表 17 中。

[0214] 表 17：制剂稳定性

[0215]

时间	De-BOC 的含量 (% w/w)		
	片剂 I	片剂 II	片剂 III
初始	0.07	未检测出	0.06
1 个月	0.05	未检测出	未检测出
2 个月	0.08	未检测出	0.05
3 个月	0.06	未检测出	0.07
6 个月	0.08	未检测出	0.08

[0216] 在 40°C 和 75% RH 下贮存后,在导入密封且没有干燥剂的 HDPE 瓶中的片剂 I 的溶出度显示在表 18 中。

[0217] 表 18 : 溶出度

[0218]

时间 (分钟)	释放%				
	初始	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
0	0	0	0	0	0
5	60	65	62	68	67
10	88	87	84	93	98
15	91	89	87	96	100
30	90	90	89	97	104
45	92	91	90	98	100
60	92	91	90	98	100

[0219] 在 40°C 和 75% RH 下贮存后,在导入密封且没有干燥剂的 HDPE 瓶中的片剂 II 的溶出度显示在表 19 中。

[0220] 表 19 : 溶出度

[0221]

时间 (分钟)	释放%				
	初始	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
0	0	0	0	0	0
15	90	89	86	92	88
30	95	94	96	96	91
45	97	96	97	97	92
60	98	97	98	99	93

[0222] 在 40°C 和 75% RH 下贮存后,在导入密封且没有干燥剂的 HDPE 瓶中的片剂 III 的溶出度显示在表 20 中。

[0223] 表 20 : 溶出度

[0224]

时间 (分钟)	释放%				
	初始	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
0	0	0	0	0	0
5	64	75	68	76	77
10	86	93	89	92	90
15	91	97	93	96	94
30	97	100	97	99	95
45	98	101	98	100	96
60	99	102	100	100	96

[0225] 实施例 2B

[0226] 如表 21 所示制备包含 Cariprazine 盐酸盐和乳糖一水合物的片剂制剂。

[0227] 表 21 : 片剂制剂

[0228]

成分	功能	含量(% w/w)	含量(mg/片)	
			片剂 I	片剂 II
			2.5mg*	12.5mg*
乳糖一水合物	填充剂	85.855	60.098	300.49
Cariprazine 盐酸盐	活性剂	3.895	2.727	13.635
滑石粉 USP	助流剂	1.0	0.7	3.5
胶体二氧化硅	助流剂	2.5	1.75	8.75
淀粉羟乙酸钠	崩解剂	4.0	2.8	14.0
羟丙基纤维素	粘合剂	2.0	1.4	7.0
硬脂酸镁	润滑剂	0.75	0.525	2.625
总量		100.00	70	350

[0229] \*Cariprazine 游离碱的量

[0230] 将除了硬脂酸镁之外的所有成分过 #20 筛,并在 V 形混合机中混合 10 分钟。在最终步骤中,使用增强杆再继续混合 10 分钟。将硬脂酸镁过 #20 筛,加入,并再次混合该混合物 2 分钟。然后,使用 Korsch PH 106 压片机将最终混合物压制成片剂。将该片剂装入 HDPE 瓶中,导入密封。

[0231] 在导入密封且没有干燥剂的 HDPE 瓶中的该片剂制剂的稳定性(在 40°C 和 75% RH 下)显示在表 22 中。

[0232] 表 22 : 制剂稳定性

[0233]

时间	De-BOC 的含量(% w/w)	
	片剂 I	片剂 II
初始	0.0265	未检测出
1 个月	0.02	未检测出
2 个月	未检测出	未检测出
3 个月	未检测出	未检测出
6 个月	未检测出	未检测出

[0234] 在 40°C 和 75% RH 下贮存后,在导入密封且没有干燥剂的 HDPE 瓶中的片剂 I 的溶出度显示在表 23 中。

[0235] 表 23 : 溶出度

[0236]

时间 (分钟)	释放%				
	初始	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
0	0	0	0	0	0
5	67	61	58	59	未检验
10	95	90	89	91	未检验
15	99	95	94	95	96
30	101	97	96	96	101
45	102	98	96	97	101
60	103	98	97	98	102

[0237] 在 40°C 和 75% RH 下贮存后,在导入密封且没有干燥剂的 HDPE 瓶中的片剂 II 的溶出度显示在表 24 中。

[0238] 表 24 : 溶出度

[0239]

时间 (分钟)	释放%				
	初始	1 个月	2 个月	3 个月	6 个月
0	0	0	0	0	0
5	57	68	55	57	未检验
10	93	89	83	86	未检验
15	101	93	91	92	97
30	105	97	96	96	101
45	107	98	98	97	101
60	108	99	99	98	102

[0240] 实施例 2C

[0241] 根据表 25 制备包含 Cariprazine 盐酸盐和作为缓冲剂的碳酸钠的片剂:

[0242] 表 25 : 片剂制剂

[0243]

组分	功能	含量(% w/w)
微晶纤维素 (Avicel PH 102)	填充剂	86.221
Cariprazine 盐酸盐	活性剂	0.779
滑石粉 USP	助流剂	3.000
胶体二氧化硅	助流剂	1.000
淀粉羟乙酸钠	崩解剂	3.000
硬脂酸镁	润滑剂	1.000
碳酸钠	pH 调节剂	5.000
总量		100.000

[0244] 将除了硬脂酸镁之外的所有成分过 #20 筛,并在 V 形混合机中混合 15 分钟。将硬脂酸镁过 #20 筛,加入,并再次混合该混合物 2 分钟。然后,使用 Korsch PH 106 压片机将最终混合物压制成片剂。将该片剂装入 HDPE 瓶中,导入密封。

[0245] 在导入密封且没有干燥剂的 HDPE 瓶中的该片剂制剂的稳定性(在 40°C 和 75% RH 下)显示在表 26 中。

[0246] 表 26 : 制剂稳定性

[0247]

时间	De-BOC 的含量(% w/w)
初始	未检测出
2 周	未检测出
1 个月	0.090
2 个月	0.102
3 个月	0.176
6 个月	0.165

[0248] 将包含不同量的碳酸钠的制剂中的 De-BOC 的存在量(在没有干燥剂的密封的 60cc HDPE 瓶中,在 40°C、75% RH 下贮存 3 个月)显示在

[0249] 表 27 中。通过取出片剂并将其分散在制备包含 2% 固体的混悬液所需的适当量的去离子水中来制备浆液。然后,使用 pH 计测量浆液的 pH。

[0250] 表 27 : 制剂稳定性

[0251]

碳酸钠的含量 (% w/w)	pH (2%浆液)	在 40°C/75%RH 下 3 个月后的 De-Boc 的含量(%w/w)
1.0	10.4	0.36
5.0	10.9	0.17
10.0	11.1	0.14

[0252] 实施例 3：比较例

[0253] 根据表 28 制备包含 Cariprazine 盐酸盐和其它赋形剂的另外的片剂：

[0254] 表 28：片剂制剂

[0255]

成分 (%w/w)	片剂 1	片剂 2	片剂 3	片剂 4	片剂 5	片剂 6	片剂 7	片剂 8	片剂 9	片剂 10	片剂 11
Cariprazine 盐酸盐	0.779	0.779	0.779	0.779	0.779	0.779	0.779	0.779	0.779	0.779	0.779
滑石粉 USP	3.000	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0	3.0
淀粉羟乙酸 钠	5.000	5.0	0.5	0.5	3.0	0.5	3.0	0.5	0.5	3.0	3.0
硬脂酸镁	1.000	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Aerosil 200VY	0.700	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0	1.0
Prosolv SMCC 90	89.52 1	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Acicel PH 102	-	89.221	62.721	62.721	81.221	93.721	88.721	-	-	91.121	91.201
Starch 1500	-	-	31	-	-	-	-	-	93.72 1	-	-
磷酸氢钙 二水合物	-	-	-	31.0	-	-	-	-	-	-	-
氧化镁	-	-	-	-	10.0	-	-	-	-	-	-
Syloid 63FP	-	-	-	-	-	-	2.5	-	-	-	-
丁基羟基 茴香醚	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.01
丁羟甲苯	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.01
EDTA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.1	-
Avicel PH 112 (低水分)	-	-	-	-	-	-	-	93.721	-	-	-
总量	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

[0256] 将除了硬脂酸镁之外的所有成分过 #20 筛,并在 V 形混合机中混合 15 分钟。将硬脂酸镁过 #20 筛,加入,并再次混合该混合物 2 分钟。然后,使用 Korsch PH 106 压片机将最终混合物压制成片剂。将该片剂装入 HDPE 瓶中,导入密封。

[0257] 将在表 29 中描述的片剂制剂的稳定性(在导入密封、没有干燥剂的 60cc HDPE 瓶中,在 40°C 和 75% RH 下贮存)显示在表 29 中。

[0258] 表 29：制剂稳定性

[0259]

时间	De-BOC 的量 (% w/w)										
	片剂 1	片剂 2	片剂 3	片剂 4	片剂 5	片剂 6	片剂 7	片剂 8	片剂 9	片剂 10	片剂 11
初始	0.058	0.052	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
2 周	0.344	0.273	0.119	0.194	0.136	0.196	0.069	0.102	0.076	0.095	0.093
1 个月	0.617	0.483	0.192	0.342	0.350	0.749	0.139	0.369	0.36	0.245	0.226
2 个月	1.318	0.925	0.720	0.799	0.464	1.411	0.312	0.512	0.496	0.500	0.474
3 个月	2.66	1.765	未检验	未检验	未检验	未检验	未检验	0.755	0.760	未检验	未检验

[0260] 如从表 30 可见,在 2 个月,在这些片剂制剂的每一个中的 De-Boc 的存在量都大于在实施例 1 和 2 中描述的本发明的胶囊和片剂制剂中的 De-Boc 的存在量。

[0261] 实施例 4 : 在健康男性志愿者中进行的双盲、安慰剂对照的单剂量研究

[0262] 进行在健康男性志愿者中 Cariprazine (胶囊) 的药代动力学参数的双盲、安慰剂对照的单剂量研究。将研究设计显示在表 30 中。

[0263] 表 30 : 研究设计

[0264]

组	接受活性药物的受试者的数量	时期	剂量 (mg)	条件	2 期前的清除间隔	PK 血样采集
I	6	1 期	1	禁食		0-168 小时
II	6	1 期	2.5	禁食		0-336 小时
I	6	2 期	2	禁食	~ 2 周	0-672 小时
II	6	2 期	1.5	禁食	~ 4 周	0-336 小时
III	6	1 期	0.5	禁食		0-168 小时

[0265] 在如下表 31 中给出胶囊组合物。

[0266] 表 31 : 胶囊组合物

[0267]

成分	含量 (mg)		
	0.5mg 胶囊	2.5mg 胶囊	12.5mg 胶囊
Cariprazine 盐酸盐	0.543	2.713	13.563
微晶纤维素	59.457	58.177	51.690
无水磷酸氢钙	40.00	39.110	34.747

[0268] 将在给予单剂量的 0.5 至 2.5mg 的 Cariprazine 之后观察到的平均药代动力学参数显示在如下表 32 中。

[0269] 表 32 : 平均药代动力学参数

[0270]

处理组	时期	剂量 (mg)	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-168</sub> (ng/mL*h)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
III	1期	0.5	0.14	14.09	6	216.7
I	1期	1	0.76	35.36	3	185.3
II	2期	1.5	1.19	46.66	3	129.9
I	2期	2	2.53	95.33	3	130.0
II	1期	2.5	2.50	97.46	4	138.5

[0271] 通常在剂量给药约 3 至约 6 小时内获得平均最大血浆浓度 (C<sub>max</sub>)。T<sub>max</sub> 值为约 3 至约 6 小时。

[0272] 反式 -1- {4- [2- [4- (2, 3- 二氯苯基) - 哌嗪 -1- 基] - 乙基] - 环己基} -3, 3- 二甲基 - 脲盐酸盐在单剂量范围 0.5mg 至 2.5mg 的药代动力学表明暴露剂量相对于平均 AUC 近似成比例。将线性计算的药代动力学参数 (对于剂量大于 2.0mg 的, 基于 2.0mg 数据 (表 35, 80% 的 AUC<sub>last</sub>, 处理 I), 和对于剂量低于 0.5mg 的, 基于 0.5mg 数据 (表 33)) 显示在表 33 中。

[0273] 表 33 : 线性计算的药代动力学参数

[0274]

剂量 (mg)	平均 C <sub>max</sub> (ng/mL)	平均 AUC <sub>0-168</sub> (ng/mL*h)
0.1	0.03	2.82
0.25	0.09	1.05
3	3.80	96.8
4.5	5.70	145.2
5	6.33	161.4
6	7.60	193.6
7.5	9.50	242.1
9	11.39	290.4
12.5	15.83	403.5
15	18.99	484.2

[0275] 对于在制剂中使用的 Cariprazine 的任何具体剂量, 利用本发明利益的本领域技术人员可以容易地确定药代动力学参数。

[0276] 实施例 5 : 单中心、随机、开放、平行组的单剂量研究

[0277] 该研究的目的是 (i) 评价食物对 Cariprazine (2mg 片剂) 的口服生物利用度的影响, (ii) 评价在单次口服剂量 (2mg 片剂) 后, 性别对 Cariprazine 的口服生物利用度的影响, 和 (iii) 评价口服剂量服药 (2mg 片剂) 后, Cariprazine 及其代谢产物的药代动力学。

[0278] 方法

[0279] 该临床研究是作为单中心、随机、开放、平行组的单剂量研究进行的。选择共 42 名健康男性和女性患者, 年龄 18-45 岁, 男性与女性的近似比例为 1 : 1。

[0280] 在间隔 5 至 7 天的两次处理期间 (处理 1 和处理 2) 进行剂量给药。使受试者按照 ~ 1:1 的男女比例随机接受下述两种处理之一 :

[0281] 处理 1 : 在禁食条件下, 单次口服 1 片 2mg 的 Cariprazine 片剂 (12 名女性受试者, 11 名男性受试者)

[0282] 处理 2 : 在进食条件下, 单次口服 1 片 2mg 的 Cariprazine 片剂 (10 名女性受试者, 9 名男性受试者)

[0283] 在第 1 天, 8 点钟, 在诊所中, 在进食 / 禁食条件下, 受试者用 240mL 的水服用研究药物。接受处理 1 的受试者在第 1 天的剂量给药前禁食 10 小时过夜, 并在剂量给药后继续禁食另外的 4 小时。接受处理 2 的受试者禁食 10 小时过夜, 然后在剂量给药第 1 天的 7 : 30 进食美国食品和药品管理局标准化高脂肪早餐。

[0284] 该研究持续 30 天 (第 1 天至在第 29 天最后的药代动力学 (PK) 血样收集)。

[0285] 患者的评价

[0286] 生命体征 / 不良事件评价

[0287] 在整个研究期间, 在收集任一次相应血样之前, 以仰卧位 (在测定前, 受试者躺下至少 5 分钟), 在同一手臂上, 测量心率和血压。除了筛选测量和研究结束测量之外, 在以下时间测量生命体征 (血压和脉搏) :

[0288] 第 1 天 : (0.0 (剂量给药前), 剂量给药后 2、4、8 和 12 小时)

[0289] 第 2 天 : 第 1 天剂量给药后 25 小时

[0290] 第 3 天 : 第 1 天剂量给药后 48 小时

[0291] 第 5 天 : 第 1 天剂量给药后 96 小时

[0292] 血样采集

[0293] 在下述时间采集血样, 以测定 Cariprazine 的血浆浓度 :

[0294] 0.0 (剂量给药前), 剂量给药后 0.5、1、2、3、4、6、8、12、24、36、48、72、96、168、336、504 和 672 小时。

[0295] 将该研究期间观察到的平均药代动力学参数列在表 34 中。

[0296] 表 34 : 平均药代动力学参数

[0297]

处理组	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>last</sub> (ng · h/mL)	AUC <sub>∞-obs</sub> (ng · h/mL)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
处理 1 (禁食)	1.99	80.69	89.87	4.91	202.60
处理 1 (进食)	1.72	89.22	96.96	9.21	198.33

[0298] 实施例 6：在健康男性志愿者中进行的多剂量研究

[0299] 将 32 名健康男性受试者（平均年龄 = 24.9 岁）随机分成 4 组 (I-IV)。在每组中, 2 名受试者接受安慰剂, 6 名受试者接受下述处理之一：

[0300] (I) 每隔一天给予 0.5mg 的 Cariprazine, 7 次剂量；

[0301] (II) 每天给予 0.5mg 的 Cariprazine, 14 次剂量；

[0302] (III) 每天给予 0.5mg 的 Cariprazine, 2 次剂量, 之后每天给予 1.0mg 的 Cariprazine, 12 次剂量；和

[0303] (IV) 每天给予 1.0mg 的 Cariprazine, 21 次剂量。

[0304] 通过经验证的 LC-MS/MS 测定法（内标：氘代化合物；样品制备：碱化之后液-液萃取；样品体积：1mL；校准范围：0.05-25ng/mL；电离：具有 MRM 模式的 +ESI）分析血浆样品的 Cariprazine。

[0305] 将该研究的设计显示在下表 35 中。

[0306] 表 35：研究设计

[0307]

组	接受活性的药物的受试者的数量	剂量给药频率	剂量 mg	天	条件	PK 血样采集		
						第一次剂量给药后的 PK 特征	剂量给药前样品	最后一次剂量给药后的 PK 特征
I	6	每隔一天一次	0.5	1、3、5、7、9、11、13	禁食	0-48 小时	第 3、5、7、9、11 天	0-3 周
II	6	每日一次	0.5	1-14	禁食	0-24 小时	第 2、3、4、5、7、9、11、13 天	0-9 周
III	6	每日一次	0.5/1	1-2 (0.5mg) 3-14 (1mg)	禁食	0-24 小时	第 2、3、4、5、7、9、11、13 天	0-9 周
IV	6	每日一次	1	1-21	禁食	0-24 小时	第 2、3、5、8、11、14、16、18、19、20 天	0-9 周

[0308] 将观察到的平均药代动力学参数显示在下表 36 中。

[0309] 表 36：平均药代动力学参数

[0310]

处理组	$C_{\max}$ , ng/mL	$t_{\max}$ , h	$AUC_{0-\tau}$ , ng/mL*h
I	1.034(22.3)	4(3-6)	32.9(21.6)
II	1.418(18.0)	3.5(2-4)	25.0(22.8)
III	3.193(25.9)	4(2-4)	53.6(30.6)
IV	3.897(18.9)	(2-3)	56.8(18.1)

[0311] 本发明不限于本文描述的具体实施方案的范围。实际上,除了本文描述的那些之外,根据前述说明书和附图,本发明的各种修饰对于本领域技术人员而言将变得显而易见。这样的修饰预期落入所附权利要求的范围之内。进一步应当理解的是,所有的数值都是近似的,且提供用于说明。