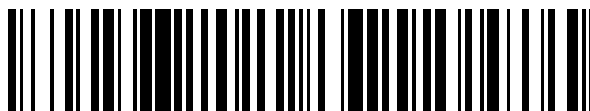


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 636**

51 Int. Cl.:

**A01N 43/62** (2006.01)

**A61K 31/55** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.07.2009 E 09798745 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 2317852**

54 Título: **Formulaciones farmacéuticas que contienen ligandos de receptores de dopamina**

30 Prioridad:

**16.07.2008 US 81052**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

**30.03.2015**

73 Titular/es:

**RICHTER GEDEON NYRT. (100.0%)  
Gyömrői út 19-21.  
1103 Budapest, HU**

72 Inventor/es:

**SARKAR, RANAJAY;  
DEDHIYA, MAHENDRA G. y  
CHHETTRY, ANIL**

74 Agente/Representante:

**CARPINTERO LÓPEZ, Mario**

**ES 2 532 636 T3**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

**DESCRIPCIÓN**

Formulaciones farmacéuticas que contienen ligandos de receptores de dopamina

**Campo de la invención**

5 La presente invención se refiere a formulaciones de liberación inmediata estables y biodisponibles que comprenden ligandos de receptores de dopamina. También se describen procedimientos de tratamiento de diversos trastornos mediante la administración de las formulaciones.

**Antecedentes de la invención**

10 Las composiciones o preparaciones para fármacos sólidos para administración vía oral tienen diversos perfiles de liberación, tales como un perfil de liberación inmediata al cual hacen referencia las directrices de la FDA ("Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms", publicado 8/1997, sección IV-A), o un perfil de liberación prolongada al cual hacen referencia las directrices de la FDA ("Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations", Food and Drug Administration, CDER, septiembre 1997, página 17). En las directrices de ensayo de disoluciones para perfiles de liberación inmediata, los materiales que se disuelven al menos el 80 % durante los primeros 30 a 60 minutos en disolución se consideran perfiles de liberación inmediata. Por tanto, las formas farmacéuticas sólidas de liberación inmediata permiten la liberación de la mayoría de o de todo el principio activo durante un corto periodo de tiempo, tal como 60 minutos o menos, y hacen posible la rápida absorción del fármaco.

15 Las ventajas adicionales de las formulaciones de liberación inmediata incluyen mayor flexibilidad en cuanto a la administración del fármaco permitiendo que el fármaco objetivo se administre bien como múltiples formulaciones de menor fuerza o bien como una formulación de mayor fuerza.

20 Las directrices de la agencia estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration) (véase, por ejemplo, directrices Q3B de la ICH, revisión 2, julio de 2006) proporcionan límites respecto a la cantidad de producto(s) de degradación que puede estar presente en las formulaciones farmacéuticas.

Dosis diaria máxima	Umbral de productos de degradación
< 10 mg	1,0 % o 50 µg TDI, el menor valor de ambos
10 mg - 100 mg	0,5 % o 200 µg TDI, el menor valor de ambos
> 100 mg - 2 g	0,2 % o 3 mg TDI, el menor valor de ambos
TDI: Ingesta diaria total	

25 Si la cantidad de productos de degradación supera los umbrales anteriores, pueden ser necesarios estudios de seguridad y toxicidad adicionales según las directrices. Para evitar la necesidad de ensayos adicionales, es importante, por tanto, desarrollar formas farmacéuticas que sean estables durante periodos de tiempo prolongados y que contengan cantidades de producto(s) de degradación dentro de los límites especificados en las directrices de la FDA.

30 Hay necesidad de formas farmacéuticas estables que contengan estos compuestos que cumplan las directrices de la FDA en cuanto a productos de degradación. Los solicitantes han desarrollado ahora formulaciones de liberación inmediata biodisponibles y estables que contienen derivados de (tio)-carbamoil-ciclohexano. Estas formulaciones se desvelan en el presente documento.

**Sumario de la invención**

35 En una realización, la presente invención se refiere a cariprazina (trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea) y sales farmacéuticamente aceptables de la misma, por ejemplo, clorhidrato de cariprazina, que se pueden formular como formas farmacéuticas sólida para administración vía oral de liberación inmediata en las cuales las formas farmacéuticas tienen perfiles de estabilidad ventajosos y en las que las formas farmacéuticas, preferiblemente, liberan el fármaco rápido y están biodisponibles.

40 En otra realización, se describen formulaciones sólidas para administración vía oral estables y biodisponibles que comprenden cariprazina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en las cuales la cantidad de producto de degradación de la hidrólisis es inferior a aproximadamente el 1 % p/p.

45 En otra realización adicional, se describen formulaciones sólidas para administración vía oral estables y biodisponibles que comprenden clorhidrato de cariprazina en las cuales la cantidad de producto de degradación de la hidrólisis es inferior a aproximadamente el 1 % p/p.

En realizaciones adicionales, se describen formulaciones sólidas para administración vía oral que contienen de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 15 mg de cariprazina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma en las cuales la administración de una única dosis de la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 26,3 ng/ml, (ii) una  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 10 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.

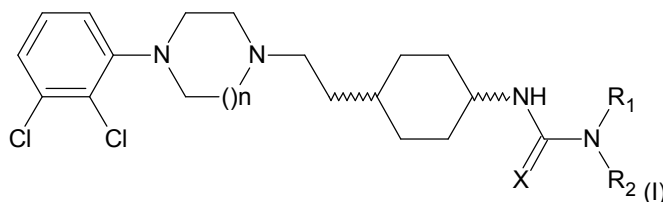
En otra realización más, se describe una formulación farmacéutica oral sólida que comprende:

- (a) entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 15 % de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea,
  - (b) entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 20 % de carbonato de sodio,
  - (c) entre el 0 % y aproximadamente el 10 % de talco,
  - (d) entre el 0 % y aproximadamente el 5 % de dióxido de silicio coloidal,
  - (e) entre el 0 % y aproximadamente el 15 % de glicolato de almidón de sodio,
  - (f) entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 95 % de celulosa microcristalina, y
  - (g) entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 3 % de estearato de magnesio.
- En realizaciones adicionales, se describen formulaciones sólidas para administración vía oral que comprenden clorhidrato de cariprazina en las cuales la formulación libera una tasa de principio activo superior a aproximadamente el 80 % dentro de aproximadamente los primeros 60 minutos tras la administración de la formulación a un paciente que lo necesite.

En otras realizaciones adicionales, se describen procedimientos de tratamiento de dolencias que requieren la modulación de un receptor de dopamina que comprenden la administración a un paciente que lo necesite de una cantidad eficaz de una formulación sólida para administración vía oral que comprende cariprazina o sales farmacéuticamente aceptables de la misma, en las cuales la cantidad de producto de degradación de la hidrólisis es inferior a aproximadamente el 1 % p/p.

### **Descripción detallada de la invención**

- Una realización de la presente invención comprende trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y un agente tamponante o excipiente seleccionado de almidón pregelatinizado e hidrogenofosfato de calcio anhidro, en la que la formulación sólida para administración vía oral comprende menos de aproximadamente el 1 % p/p de trans-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. La publicación de patente estadounidense n° 2006/0229297 desvela derivados de (tio)-carbamoil-ciclohexano como antagonistas de los receptores  $D_3/D_2$  de dopamina. Se desvelan compuestos representados por la fórmula estructural (I):



en la que

- $R_1$  y  $R_2$  son cada uno, independientemente, hidrógeno, alquilo, alqueniilo, arilo, cicloalquilo o aroilo,
- o  $R_1$  y  $R_2$  forman un anillo heterocíclico con el átomo de nitrógeno adyacente;
- X es O o S;
- n es 1 o 2;
- y/o isómeros geométricos y/o estereoisómeros y/o diastereómeros y/o sales y/o hidratos y/o solvatos del mismo.

- Los compuestos de fórmula (I) son antagonistas de los receptores  $D_3/D_2$  de dopamina muy potentes y activos vía oral, que se unen con significativamente mayor potencia a los receptores  $D_3$  que a los  $D_2$ .

Se ha descubierto que los compuestos de fórmula (I) son hidrolíticamente inestables. Por ejemplo, en el clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea (clorhidrato de cariprazina) se

produce una ruptura hidrolítica del enlace amida para formar trans-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil-amina diclorhidrato (De-BOC). Los solicitantes han descubierto que, en los compuestos de fórmula (I), se produce una degradación hidrolítica cuando se formulan con excipientes comúnmente usados (por ejemplo, celulosa microcristalina que contenga un 5 % de agua). La formación de un producto de degradación tal como el De-BOC en una formulación farmacéutica es perjudicial para su actividad. Además, si la cantidad de producto de degradación supera los límites especificados en las directrices de la FDA, se tienen que realizar ensayos de seguridad y toxicidad adicionales. Por tanto, es importante desarrollar formulaciones estables y biodisponibles que contengan, por ejemplo, cariprazina y sus sales, en las cuales la cantidad de producto de degradación esté dentro de los límites aceptados en las directrices de la FDA.

La preparación de formas farmacéuticas estables y biodisponibles que contengan compuestos de fórmula (I) no es, no obstante, sencilla. Por ejemplo, el uso de celulosa microcristalina de baja humedad (por ejemplo, Avicel PH 112), agentes absorbentes/adsorbentes de humedad (por ejemplo, óxido de magnesio) o agentes quelantes (por ejemplo, ácido etilendiamintetraacético "EDTA") no proporciona formulaciones con mayor estabilidad respecto a la formación de productos de degradación hidrolíticos. En el documento EP 2.251.011 A1, publicado el 17 de noviembre de 2011, se describe una preparación sólida para administración oral, que comprende clorhidrato de cariprazina, en la que se usa lactosa como excipiente principal, y que posibilita el almacenamiento estable del clorhidrato de cariprazina contenido en su interior sin necesidad de añadir ciclodextrina.

Los solicitantes han encontrado, sorprendentemente, que se pueden preparar formas farmacéuticas sólidas para administración vía oral de liberación inmediata estables y biodisponibles que comprenden un compuesto de fórmula (I), o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo (por ejemplo, clorhidrato de cariprazina, un agente tamponante o un excipiente seleccionado de almidón pregelatinizado e hidrogenofosfato de calcio anhidro, y en el que la formulación comprende menos de aproximadamente el 1 % p/p de trans-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil-amina, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma. Las formulaciones exhiben mayor estabilidad respecto a la formación de productos de degradación, están altamente biodisponibles y liberan el principio activo en el entorno estomacal, por ejemplo, a pH 1-4.

Según un aspecto, las formulaciones estables de la presente invención se pueden preparar controlando el pH del microentorno en estado sólido de la formulación. Por tanto, en una realización, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas en formas farmacéuticas sólidas para administración vía oral que comprenden cariprazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y un compuesto que modula el entorno de pH de la formulación sólida (por ejemplo, un agente tampón alcalino o ácido). Agentes tampón adecuados incluyen, por ejemplo, compuestos orgánicos (por ejemplo, trietilamina, arginina, dietanolamina y meglumina), carbonatos (por ejemplo, carbonato de sodio, carbonato de litio, carbonato de potasio, carbonato de magnesio) y bicarbonatos (por ejemplo, bicarbonato de sodio, bicarbonato de litio, bicarbonato de potasio, bicarbonato de magnesio). Una formulación a modo de ejemplo comprende cariprazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, clorhidrato de cariprazina), y carbonato de sodio. En determinadas realizaciones, la cantidad de agente tampón (por ejemplo, carbonato de sodio) está entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 50 % p/p, por ejemplo, entre aproximadamente el 1 % y aproximadamente el 15 % p/p. Relaciones adecuadas entre cariprazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y el agente tampón son, por ejemplo, de aproximadamente 1,2 a aproximadamente 12,8. En determinadas realizaciones, el pH del microentorno de la formulación es superior a aproximadamente 6, por ejemplo, superior a aproximadamente 8, superior a aproximadamente 9, superior a aproximadamente 10.

Sin desear quedar ligados a teoría alguna, los solicitantes creen que aumentar el pH del microentorno en estado sólido de la formulación mejora la estabilidad del principio activo frente a la degradación al disminuir la ionización del débilmente básico fármaco y, por tanto, inhibir la hidrólisis.

Según otro aspecto, se pueden preparar formulaciones estables formulando cariprazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, con un excipiente que tenga una baja actividad del agua seleccionado de almidón pregelatinizado e hidrogenofosfato de calcio anhidro (es decir, un excipiente que tenga una baja cantidad de agua libre que pueda ser liberada para producir la degradación hidrolítica del principio activo). Los solicitantes han descubierto, sorprendentemente, que la cantidad total de agua presente en un excipiente no es el factor controlante respecto a la degradación hidrolítica. Más bien es la cantidad de agua presente en un excipiente que está disponible para ser liberada lo que constituye el factor controlante de la disminución de la degradación hidrolítica. Por ejemplo, las formulaciones de clorhidrato de cariprazina que contienen Avicel PH 102 (celulosa microcristalina que contiene aproximadamente el 5 % de agua) en ausencia de agente tampón (por ejemplo, carbonato de sodio) muestran una importante formación de De-Boc después de almacenamiento durante 1 mes a 40 °C y el 75 % de humedad relativa (HR). Por el contrario, las formulaciones con clorhidrato de cariprazina que contienen almidón pregelatinizado o hidrogenofosfato de calcio anhidro muestran niveles no detectables o bajos de De-Boc después de almacenamiento durante 6 meses en condiciones de almacenamiento similares.

Por tanto, en otra realización, la presente invención se refiere a formulaciones farmacéuticas en formas farmacéuticas sólidas para administración vía oral que comprenden cariprazina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma y almidón pregelatinizado (por ejemplo, Starch 1500).

5 En las realizaciones de la presente invención las formulaciones comprenden trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en las cuales la cantidad de De-BOC presente es inferior a aproximadamente el 1 % p/p, tal como inferior a aproximadamente el 0,5 % p/p. Por ejemplo, según las directrices de la FDA, la cantidad de De-Boc presente es inferior al 1 % p/p (para formas farmacéuticas que contienen hasta aproximadamente 5 mg de agente activo), inferior a aproximadamente el 0,5 % p/p (para formas farmacéuticas que contienen de aproximadamente 5,1 mg a aproximadamente 10 mg de agente activo), inferior a aproximadamente el 0,5 % p/p (para formas farmacéuticas que contienen de aproximadamente 10,1 mg a aproximadamente 40 mg de agente activo).

Se exponen formulaciones de clorhidrato de cariprazina a modo de ejemplo en las Tablas 1 y 2.

10

**TABLA 1: Formulaciones de referencia que contienen lactosa monohidrato**

Ingrediente	Función	Intervalo (% p/p)	Intervalo preferible (% p/p)	1ª cantidad a modo de ejemplo (% p/p)	2ª cantidad a modo de ejemplo (% p/p)
Lactosa monohidrato	Carga	5-95	75-95	89,0	85,9
Clorhidrato de cariprazina	Activo	0,5-15	0,8-4	0,8	3,9
Talco USP	Deslizante	0-10	0-5	2,5	1,0
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0-5	0-2	1,0	2,5
Glicolato de almidón de sodio	Disgregante	0-15	2-8	4,0	4,0
Hidroxipropil celulosa	Aglutinante	0-15	2-8	2,0	2,0
Estearato de magnesio	Lubricante	0,1-3,0	0,25-2,0	0,7	0,7
Total (Núcleo de los comprimidos)		100,0	100,0	100,0	100,0
Opadry	Recubrimiento pelicular	1-10	2-5	3,0	3,0
Total (Comprimidos con recubrimiento)				103,0	103,0

**TABLA 2: Formulaciones de la invención que contienen carbonato de sodio**

Ingrediente	Función	Intervalo (% p/p)	Intervalo preferible (% p/p)	Cantidad a modo de ejemplo (% p/p)
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	Carga	5-95	75-95	86,2
Clorhidrato de cariprazina	Activo	0,5-15	0,8-4	0,8
Talco USP	Deslizante	0-10	0-5	3,0
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	0-5	0-2	1,0
Glicolato de almidón de sodio	Desintegrante	0-15	2-8	3,0
Estearato de magnesio	Aglutinante	0,1-3,0	0,25-2,0	1,0
Carbonato de sodio	Modificador del pH	0,1-20	5-10	5,0
Total (Núcleo de los comprimidos)		100,0	100,0	100,0
Opadry	Recubrimiento película	1-10	3,0	3,0
Total (Comprimidos con recubrimiento)			103,0	103,0

La concentración plasmática de las formulaciones de liberación inmediata de la presente invención tienen un tiempo hasta concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ) en pacientes humanos que varía entre aproximadamente 3 horas y aproximadamente 6 horas y una tasa de liberación *in vitro* superior al 80 % en aproximadamente 60 minutos, más preferiblemente, en aproximadamente 30 minutos.

- 5 Las formulaciones farmacéuticas de la presente invención permiten la modificación de la  $C_{max}$  cambiando la fuerza de la formulación sin afectar sustancialmente al  $T_{max}$  del fármaco. Las formulaciones de liberación inmediata descritas en la presente invención proporcionan el  $T_{max}$  deseado sin comprometer el pico inicial ( $C_{max}$ ).

Según un aspecto adicional, la presente invención se refiere a una formulación que comprende de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 15 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 26,3 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 2 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 22,5 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 3 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 0,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 0,9 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 10 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 0,8 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 15 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 1 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 1,8 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 20 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 1,5 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 30 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 1,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 2,7 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 30 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 2,3 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 45 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 2 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 3,5 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 40 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 3,0 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 60 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 2,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 4,4 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 50 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 3,8 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 75 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.

En una realización, la formulación comprende aproximadamente 3 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 5,3 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 60 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 4,5 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 90 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.

- 5 En una realización, la formulación comprende aproximadamente 4,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 7,9 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 90 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 6,8 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 135 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.
- 10 En una realización, la formulación comprende aproximadamente 5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 8,8 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 100 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 7,5 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 150 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.
- 15 En una realización, la formulación comprende aproximadamente 6 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 10,5 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 120 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 9,0 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 180 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.
- 20 En una realización, la formulación comprende aproximadamente 7,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 13,2 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 150 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 11,3 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 225 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.
- 25 En una realización, la formulación comprende aproximadamente 9 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 15,8 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 180 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 13,5 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 270 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.
- 30 En una realización, la formulación comprende aproximadamente 12,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 21,9 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 250 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 18,8 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 375 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.
- 35 En una realización, la formulación comprende aproximadamente 15 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la administración de la única dosis de formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 26,3 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 300 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 22,5 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 450 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.
- 40 Las sales farmacéuticamente aceptables incluyen las obtenidas haciendo reaccionar el compuesto principal, que actúa como una base, con un ácido orgánico o inorgánico para formar una sal, por ejemplo, sales de ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido metano sulfónico, ácido alcanfor sulfónico, ácido oxálico, ácido maléico, ácido succínico, ácido cítrico, ácido fórmico, ácido bromhídrico, ácido benzoico, ácido tartárico, ácido fumárico, ácido salicílico, ácido mandélico y ácido carbónico. Sales farmacéuticamente aceptables también incluyen aquellas en las que el compuesto principal actúa como un ácido y se hace reaccionar con una base adecuada para formar, por ejemplo, sales de sodio, potasio, calcio, magnesio, amonio y colina. Los expertos en la materia reconocerán además que las sales de adición ácida se pueden preparar haciendo reaccionar los compuestos con el ácido orgánico o inorgánico adecuado mediante cualquiera de los numerosos procedimientos conocidos. Alternativamente, se pueden preparar sales de metales alcalinos y alcalinotérreos haciendo reaccionar los compuestos de la invención con la base adecuada mediante diversos procedimientos conocidos.
- 45
- 50
- 55
- 60

A continuación se indican ejemplos adicionales de sales ácidas que se pueden obtener mediante reacción con ácidos orgánicos o inorgánicos: acetatos, adipatos, alginatos, citratos, aspartatos, benzoatos, bencenosulfonatos, bisulfatos, butiratos, alcanforatos, digluconatos, ciclopentanopropionatos, dodecilsulfatos, etanosulfonatos, glucoheptanoatos, glicerofosfatos, hemisulfatos, heptanoatos, hexanoatos, fumaratos, bromhidratos, yodhidratos, 2-hidroxi-etanosulfonatos, lactatos, maleatos, metanosulfonatos, nicotinas, 2-naftalensulfonatos, oxalatos, palmoatos, pectinatos, persulfatos, 3-fenilpropionatos, picratos, pivalatos, propionatos, succinatos, tartratos, tiocianatos, tosilatos, mesilatos y undecanoatos.

Por ejemplo, la sal farmacéuticamente aceptable puede ser una sal clorhidrato, una sal bromhidrato o una sal mesilato. En una realización, la sal farmacéuticamente aceptable es una sal clorhidrato.

10 En otra realización, las formulaciones de la presente invención contiene clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.

En otra realización adicional, la presente invención se refiere a una formulación que comprende de aproximadamente 0,05 mg a aproximadamente 15 mg de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,25 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 4,5 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7,5 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 12,5 mg, o aproximadamente 15 mg. En otras realizaciones, la formulación se administra en una cantidad la formulación se administra en una cantidad la formulación se administra en una cantidad que varía entre cualesquiera dos de las cantidades de dosis.

20 En otra realización adicional, la presente invención se refiere a una formulación que comprende de aproximadamente 0,5 mg a aproximadamente 15 mg de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, en la que la administración de la única dosis de la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 26,3 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 10 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas. Por ejemplo, la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 22,5 ng/ml, (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 10 ng·h/ml y (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.

Algunos de los compuestos útiles en las formulaciones descritas en el presente documento pueden presentarse en diferentes formas polimórficas. Como se sabe en la materia, el polimorfismo es la capacidad de un compuesto de 30 cristalizar como más de una especie cristalina o "polimórfica" distinta. El uso de tales formas polimórficas está dentro del alcance de la presente invención.

Algunos de los compuestos útiles en las formulaciones descritas en el presente documento pueden presentarse en diferentes formas solvatadas. También se pueden formar solvatos de los compuestos de la invención cuando se incorporan moléculas de disolvente en la estructura de la red cristalina de la molécula del compuesto durante el 35 procedimiento de cristalización. Por ejemplo, solvatos adecuados incluyen hidratos, por ejemplo, monohidratos, dihidratos, sesquihidratos y hemihidratos. El uso de tales solvatos está dentro del alcance de la presente invención.

#### Formas farmacéuticas

Hay disponibles numerosas referencias estándar que describen procedimientos para preparar diversas formulaciones adecuadas para administrar los compuestos según la invención. Ejemplos de formulaciones y preparaciones potenciales se pueden encontrar, por ejemplo, en los documentos Handbook of Pharmaceutical Excipients, American Pharmaceutical Association (edición actual); Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets (Lieberman, Lachman y Schwartz, editores) edición actual, publicado por Marcel Dekker, Inc., así como en el documento Pharmaceutical Sciences de Remington (Artur Osol, editor), 1553-1593 (edición actual).

El modo de administración y las formas farmacéuticas están estrechamente relacionados con las cantidades terapéuticas de los compuestos o formulaciones que son aconsejables y eficaces para la aplicación del tratamiento determinado.

Las formas farmacéuticas adecuadas incluyen formas farmacéuticas (por ejemplo, comprimidos, cápsulas) para la administración sistémica de principios activos.

Para preparar tales formas farmacéuticas de presentación, el principio activo generalmente se mezcla con un vehículo farmacéutico según las técnicas de formulación farmacéutica convencionales. El vehículo puede presentarse en una amplia gama de formas.

Al preparar las formulaciones como una forma farmacéutica para administración vía oral se puede usar cualquiera de los medios farmacéuticos habituales. Para preparaciones sólidas para administración vía oral, por ejemplo, polvos, cápsulas y comprimidos, vehículos y aditivos adecuados incluyen almidones, diluyentes, agentes granulantes, lubricantes, aglutinantes, agentes desintegrantes y similares. Vehículos y aditivos adecuados incluyen, por ejemplo, sacarosa, manitol, polietilenglicol, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, laurilsulfato de sodio,



Chremofor, Tweens, Spans, Pluronic, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, talco, sílice pirogénica, hidroxipropilmetilcelulosa, cera y ácidos grasos, etc.

Debido a su facilidad de administración, los comprimidos y cápsulas representan la forma unitaria de presentación para administración vía oral más ventajosa. Si se desea, los comprimidos pueden tener un recubrimiento de azúcar o un recubrimiento entérico aplicados mediante técnicas convencionales.

En algunas aplicaciones, puede ser ventajoso usar el agente activo en forma "vectorizada", tal como mediante encapsulación del agente activo en un liposoma u otro medio de encapsulación, o mediante fijación del agente activo, por ejemplo, mediante un enlace covalente, quelación o coordinación asociativa, sobre una biomolécula adecuada, tal como las seleccionadas de proteínas, lipoproteínas, glicoproteínas y polisacáridos.

Los procedimientos de tratamiento de la presente invención que usan formulaciones adecuadas para administración vía oral se pueden presentar como unidades individuales tales como cápsulas, cápsulas amiláceas o tabletas, comprendiendo cada una una cantidad predeterminada del principio activo como polvos o gránulos.

Un comprimido se puede fabricar mediante compresión o moldeo, o granulación en húmedo, opcionalmente con uno o más ingredientes complementarios. Los comprimidos comprimidos se pueden preparar mediante compresión en un equipo adecuado, estando el compuesto activo en una forma de flujo libre, tal como polvos o gránulos, que opcionalmente se mezclan con, por ejemplo, un aglutinante, desintegrante, lubricante, diluyente inerte, agente tensioactivo o agente de descarga. Los comprimidos moldeados constituidos por una mezcla del compuesto activo en polvo y un vehículo adecuado se pueden fabricar mediante moldeo en un equipo adecuado.

Además de los ingredientes anteriormente mencionados, las formulaciones de la presente invención pueden incluir adicionalmente uno o más ingredientes complementarios seleccionados de diluyentes, tampones, agentes aromatizantes, aglutinantes, desintegrantes, agentes tensioactivos, espesantes, lubricantes, conservantes (incluyendo antioxidantes) y similares.

#### Dosis

El principio activo presente en la formulación normalmente se puede administrar según una pauta de administración diaria combinada (para un paciente adulto) de, por ejemplo, entre aproximadamente 0,05 mg y aproximadamente 50 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 20 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 15 mg, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 12,5 mg.

En determinadas realizaciones, la formulación farmacéutica incluye aproximadamente 0,05 mg, aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,2 mg, aproximadamente 0,25 mg, aproximadamente 0,3 mg, aproximadamente 0,4 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 0,75 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 3,5 mg, aproximadamente 4 mg, aproximadamente 4,5 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 5,5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 6,5 mg, aproximadamente 7 mg, aproximadamente 7,5 mg, aproximadamente 8 mg, aproximadamente 8,5 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 9,5 mg, aproximadamente 10 mg, aproximadamente 10,5 mg, aproximadamente 11 mg, aproximadamente 11,5 mg, aproximadamente 12,0 mg, aproximadamente 12,5 mg, aproximadamente 13,0 mg, aproximadamente 13,5 mg, aproximadamente 14,0 mg, aproximadamente 14,5 mg o aproximadamente 15,0 mg de principio activo, tal como trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea).

Por ejemplo, la formulación farmacéutica incluye aproximadamente 0,1 mg, aproximadamente 0,25 mg, aproximadamente 0,5 mg, aproximadamente 1 mg, aproximadamente 1,5 mg, aproximadamente 2 mg, aproximadamente 2,5 mg, aproximadamente 3 mg, aproximadamente 5 mg, aproximadamente 6 mg, aproximadamente 7,5 mg, aproximadamente 9 mg, aproximadamente 12,5 mg o aproximadamente 15,0 mg de principio activo, tal como trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma (por ejemplo, clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea).

En realizaciones adicionales, el principio activo (por ejemplo, trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, está presente en la formulación en una cantidad que varía entre cualesquiera dos de estas cantidades de dosis (por ejemplo, entre aproximadamente 0,1 mg y aproximadamente 15 mg, entre aproximadamente 0,5 mg y aproximadamente 12,5 mg, entre aproximadamente 1,5 mg y aproximadamente 6 mg, entre aproximadamente 6 mg y aproximadamente 12,5 mg).

La dosis deseada se puede administrar como una o más subdosis diarias administradas en intervalos de tiempo adecuados a lo largo del día o, alternativamente, como una única dosis, por ejemplo, administración por la mañana o por la noche. Por ejemplo, las dosis diarias se pueden dividir en una, en dos, en tres o en cuatro dosis diarias repartidas.

La duración del tratamiento puede ser décadas, años, meses, semanas o días, mientras continúen los beneficios.

#### Procedimientos de tratamiento

5 La presente invención proporciona además procedimientos para el tratamiento de dolencias que requieren la modulación de un receptor de dopamina, concretamente, un receptor D<sub>3</sub> y/o D<sub>2</sub> de dopamina. En realizaciones adicionales, la presente invención proporciona procedimientos para el tratamiento de una dolencia que requiere la modulación de un receptor D<sub>3</sub> y/o D<sub>2</sub> de dopamina usando una o más formulaciones de la presente invención.

10 La disfunción del sistema neurotransmisor dopaminérgico está implicada en la patología de diversos trastornos neuropsiquiátricos y neurodegenerativos, tales como la esquizofrenia, drogodependencia y enfermedad de Parkinson, respectivamente. El efecto de la dopamina es mediado por al menos cinco receptores de dopamina distintos pertenecientes a las familias D<sub>1</sub> - (D<sub>1</sub>, D<sub>5</sub>) o D<sub>2</sub> - (D<sub>2</sub>, D<sub>3</sub>, D<sub>4</sub>). Los receptores D<sub>3</sub> han mostrado tener una distribución característica en los sistemas dopaminérgicos cerebrales. Concretamente, se han encontrado elevadas densidades en determinadas estructuras límbicas, tales como el núcleo accumbens y las islas de Calleja. Por tanto, los receptores D<sub>3</sub> como dianas preferentes puede ser un enfoque prometedor para una modulación más selectiva de las funciones dopaminérgicas y, por consiguiente, para una intervención terapéutica exitosa en diversas anomalías, tales como la esquizofrenia, disfunciones cognitivas o emocionales y adicción. (Véase, por ejemplo, Sokoloff, P. y col.: Nature, 1990, 347, 146; Schwartz, J. C., y col.: Clin. Neurofarmacol. 1993, 16, 295; Levant, B.: Pharmacol. Rev. 1997, 49, 231), adicción (véase, por ejemplo, Pilla, C. y col.: Nature 1999, 400, 371) y enfermedad de Parkinson (véase, por ejemplo, Levant, B. y col.: CNS Drugs 1999, 12, 391) o dolor (véase, por ejemplo, Levant, B. y col.: Neurosci. Lett. 2001, 303, 9).

20 Los receptores D<sub>2</sub> de dopamina se distribuyen ampliamente en el cerebro y se sabe que están implicados en diversas funciones fisiológicas y estados patológicos. Los antagonistas de los D<sub>2</sub> se usan mucho como fármacos antipsicóticos, por ejemplo. Sin embargo, también se sabe que el antagonismo masivo de los receptores D<sub>2</sub> produce efectos secundarios no deseados tales como síntomas motores extrapiramidales, sedación psicomotora o alteraciones cognitivas. Estos efectos secundarios restringen seriamente el uso terapéutico de los compuestos antagonistas de los D<sub>2</sub> (Wong A. H. C. y col., Neurosci. Biobehav. Rev., 27, 269, 2003).

30 Según un aspecto adicional, la presente invención proporciona procedimientos para el tratamiento de dolencias que requieren la modulación preferente de los receptores D<sub>3</sub> y/o D<sub>2</sub> de dopamina, por ejemplo, psicosis (por ejemplo, esquizofrenia, trastornos esquizo-afectivos), alteraciones cognitivas que acompañan a la esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados, demencia, estados psicóticos asociados con demencia, depresión psicótica, manía, manía aguda, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos, discinesia tardía, trastornos de alimentación (por ejemplo, bulimia nerviosa) trastornos de déficit de atención, trastornos de hiperactividad en niños, depresión, ansiedad, disfunción sexual, trastornos de sueño, emesis, agresividad, autismo y drogodependencia, que comprenden la administración a un sujeto que lo necesite de una cantidad eficaz de un compuesto y/o formulación de la presente invención.

40 Un uso preferible de los antagonistas de los D<sub>3</sub>/D<sub>2</sub>, preferiblemente de los D<sub>3</sub>, según la presente invención es para el tratamiento de esquizofrenia, trastornos esquizo-afectivos, alteraciones cognitivas que acompañan a la esquizofrenia, déficits cognitivos de leves a moderados, demencia, estados psicóticos asociados con demencia, depresión psicótica, manía, trastornos paranoides y delirantes, trastornos discinéticos tales como la enfermedad de Parkinson, parkinsonismo inducido por neurolépticos, depresión, ansiedad, drogodependencia (por ejemplo, abuso de cocaína).

45 La combinación concreta de las acciones sobre los dos receptores descritas anteriormente permite la manifestación simultánea de las acciones beneficiosas tanto del antagonismo a los D<sub>3</sub> (por ejemplo, efecto mejorador cognitivo, inhibición de los síntomas motores extrapiramidales, acción inhibitoria en casos de drogodependencia) como del antagonismo a los D<sub>2</sub> (por ejemplo, efecto antipsicótico). Además, la misma combinación sorprendentemente tiene como resultado la anulación de las características desventajosas del antagonismo a los D<sub>2</sub> (por ejemplo, síntomas extrapiramidales, sedación psicomotora, alteraciones cognitivas).

50 En realizaciones a modo de ejemplo, la presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento de la esquizofrenia (por ejemplo, síntomas positivos de la esquizofrenia, síntomas negativos de la esquizofrenia). En otra realización, la presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento de defectos cognitivos asociados con la esquizofrenia.

En otra realización, la presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento de la manía aguda.

En otra realización adicional, la presente invención se refiere a procedimientos de tratamiento del trastorno bipolar.

#### Definiciones

55 El término "farmacéuticamente aceptable" significa biológicamente o farmacológicamente compatible para uso *in vivo* en animales o humanos y, preferiblemente, significa aprobado por una agencia de regulación nacional o local o

enumerado en la Farmacopea estadounidense u otras farmacopeas reconocidas por todos para uso en animales y, más concretamente, en humanos.

El término "esquizofrenia" pretende incluir el grupo de trastornos mentales caracterizados por perturbaciones en el razonamiento y la percepción e incluye esquizofrenia (y todos sus subtipos; paranoide, catatónica, desorganizada, residual, indiferenciada) y otros trastornos psicóticos (según los documentos Diagnostic and Statistical Manual for Mental Disorders, cuarta edición, Washington, D.C (1994): American Psychiatric Association o The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Clinical Descriptions and Diagnostic Guidelines, Geneva (1992): World Health Organization) tales como esquizofrenia y trastornos esquizo-afectivos, trastornos psicóticos ocasionales, etc.

En una evaluación clínica, la esquizofrenia habitualmente está caracterizada por "síntomas positivos", tales como alucinaciones (especialmente alucinaciones auditivas, que generalmente se experimentan como voces), procedimientos de pensamiento desorganizado y delirios, así como por "síntomas negativos", que incluyen aplanamiento afectivo, alogia, abulia y anhedonia.

El término "síntomas negativos de la esquizofrenia" hace referencia a una clase de síntomas de la esquizofrenia que se pueden considerar que reflejan una 'pérdida' de pensamiento o actividad funcionales dirigidos. Los síntomas negativos de la esquizofrenia son muy conocidos en la técnica e incluyen aplanamiento afectivo (caracterizador por, por ejemplo, una expresión facial inmóvil y/o insensible, escaso contacto visual y escaso lenguaje corporal), alogia ('pobreza del lenguaje' o respuestas breves, lacónicas y/o vacías), abulia (caracterizada por una capacidad menor o nula de iniciar y llevar a cabo actividades dirigidas a una meta), anhedonia (pérdida de interés o placer), asocialidad (apetito e interacción social escasos), apatía y otros síntomas negativos conocidos por los expertos en la materia. Los síntomas negativos de la esquizofrenia se pueden evaluar usando cualquier metodología conocida en la técnica incluyendo, pero sin limitarse a, la escala breve de apreciación psiquiátrica (BPRS) y la escala para síntomas positivos y negativos (PANSS). La BPRS y la PANSS tienen subescalas o factores que se pueden usar para medir los síntomas negativos. Se han diseñado otras escalas para tratar específicamente los síntomas negativos: por ejemplo, la escala para la evaluación de síntomas negativos (SANS), la evaluación de síntomas negativos (NSA) y la escala para el síndrome deficitario (SDS). Las subescalas de la BPRS y la PANSS se pueden usar también para evaluar los síntomas positivos, aunque también hay disponibles procedimientos para evaluar específicamente los síntomas positivos (por ejemplo, escala para la evaluación de síntomas positivos o SAPS).

Los términos "alteraciones cognitivas asociadas con la esquizofrenia" y "defectos cognitivos asociados con la esquizofrenia" se refieren a déficits cognitivos en pacientes con esquizofrenia. Las alteraciones cognitivas en la esquizofrenia son una característica fundamental de la enfermedad (es decir, no el resultado del tratamiento o síntomas clínicos). Los déficits cognitivos incluyen, pero no se limitan a, déficits de atención/vigilancia, memoria inmediata, memoria y aprendizaje verbales, memoria visuo-espacial, resolución de razonamientos/problemas y cognición social. Hay muchos tests neuropsicológicos usados para medir los déficits cognitivos en la esquizofrenia, tales como el test de clasificación de cartas de Wisconsin (WCST).

Los términos "tratar", "tratamiento" y "tratando" se refieren a uno o más de los siguientes: aliviar o paliar al menos uno de los síntomas de un trastorno en un sujeto; aliviar o paliar la intensidad y/o duración de una manifestación de un trastorno experimentado por un sujeto; y detener, retrasar el inicio (es decir, el periodo antes de la manifestación clínica de un trastorno) y/o disminuir el riesgo de desarrollar o empeorar un trastorno.

Una "cantidad eficaz" significa la cantidad de una formulación según la invención que, cuando se administra a un paciente para tratar un estado, trastorno o dolencia, es suficiente para realizar dicho tratamiento. La "cantidad eficaz" variará dependiendo del principio activo, el estado, trastorno o dolencia a tratar y su gravedad, y la edad, peso, estado físico y grado de respuesta del mamífero a tratar.

El término "terapéuticamente eficaz" aplicado a una dosis o cantidad se refiere a la cantidad de un compuesto o formulación farmacéutica que es suficiente para producir una actividad deseada tras su administración a un mamífero que lo necesite. Tal como se usa en el presente documento respecto a las formulaciones farmacéuticas que comprenden trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, por ejemplo, clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, el término "cantidad/dosis terapéuticamente eficaz" se refiere a la cantidad/dosis del compuesto que, cuando se combinan, son suficientes para producir una respuesta eficaz tras su administración a un mamífero.

Un sujeto o paciente para los cuales la administración del compuesto terapéutico es una pauta terapéutica eficaz para una enfermedad o trastorno es, preferiblemente, un humano, pero puede ser cualquier animal, incluyendo un animal de laboratorio en el contexto de un ensayo o cribado o experimento de actividad. Por tanto, como será fácilmente apreciable por un experto en la materia, los procedimientos, compuestos y formulaciones de la presente invención son especialmente adecuados para administración a cualquier animal, especialmente a un mamífero, e incluyen, pero no se limitan en modo alguno a, humanos, animales domésticos, tales como sujetos felinos o caninos, animales de ganadería, tales como, pero sin limitarse a, sujetos bovinos, equinos, caprinos, ovinos y porcinos, animales salvajes (tanto en libertad como de zoológico), animales de investigación, tales como ratones, ratas,

conejos, cabras, ovejas, cerdos, perros, gatos, etc., especies aviares, tales como pollos, pavos, aves cantoras, etc., para uso médico veterinario.

5 El término "en torno a" o "aproximadamente" significa dentro de un intervalo de error aceptable para el valor concreto determinado un experto en la materia, que dependerá, en parte, de cómo se mide o determina el valor, es decir, las limitaciones del sistema de medición. Por ejemplo, "en torno a" puede significar con una desviación estándar de 1 o más de 1, según la práctica habitual en la materia. Alternativamente, "en torno a", respecto a las formulaciones, puede significar más o menos un intervalo de hasta el 20 %, preferiblemente de hasta el 10 %, más preferiblemente de hasta el 5 %.

10 Los parámetros farmacocinéticos descritos en el presente documento incluyen el área bajo la curva concentración plasmática-tiempo ( $AUC_{0-t}$  y  $AUC_{0-\infty}$ ), concentración plasmática máxima ( $C_{max}$ ), tiempo hasta concentración plasmática máxima ( $T_{max}$ ) y vida media de eliminación final ( $T_{1/2}$ ). El tiempo hasta concentración máxima,  $T_{max}$ , se determina como el tiempo correspondiente a  $C_{max}$ . El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo hasta el tiempo correspondiente a la última concentración medible ( $AUC_{0-t}$ ) se calcula mediante integración numérica usando la regla del trapecio lineal como se indica a continuación:

$$15 \quad AUC_{0-t} = \sum_{i=2}^n 0,5 \cdot (C_i + C_{i-1}) \cdot (t_i - t_{i-1}) \quad \text{Ec. 1}$$

en la que  $C_i$  son las concentraciones plasmáticas puntuales en el correspondiente momento de tiempo de muestreo  $t_i$  y  $n$  es el número de puntos de tiempo hasta e incluyendo la última concentración cuantificable.

La vida media final ( $T_{1/2}$ ) se calcula usando la siguiente ecuación:

$$T_{1/2} = \frac{0,693}{\lambda_z} \quad \text{Ec. 2}$$

20 en la que  $\lambda_z$  es la constante de velocidad de eliminación final.

El área bajo la curva concentración plasmática-tiempo de cero a infinito se calcula según la siguiente ecuación:

$$AUC_{0-\infty} = AUC_{0-\tau} + \frac{C_{ult}}{\lambda_z} \quad \text{Ec. 3}$$

en la que  $C_{ult}$  es la última concentración medible.

### Ejemplos y ejemplos de referencia

25 Los siguientes ejemplos son únicamente ilustrativos de la presente invención y no se deben interpretar como limitativos del ámbito de la invención en modo alguno, puesto que diversas variaciones y equivalentes que abarca la presente invención serán evidentes para los expertos en la materia tras la lectura de la presente divulgación.

Avicel PH102 es una celulosa microcristalina que se puede obtener en FMC Biopolymer (Filadelfia, PA). Avicel PH 112 es una celulosa microcristalina de baja humedad que se puede obtener en FMC Biopolymer (Filadelfia, PA). 30 Aerosil 200VV es sílice pirogénica que se puede obtener en Evonik Industries/Degussa (Parsippany, NJ). Prosolv SMC C90 es una celulosa microcristalina que se puede obtener en JRS Pharma (Paterson, NY). Starch 1500 y Starcap 1500 son almidones co-procesados que se pueden obtener en Colorcon (West Point, PA). Starlac (una mezcla de 85 % de lactosa monohidrato y 15 % de almidón de maíz) que se puede obtener en Roquette Pharma (Keokuk, IA). Siloid 63FP es un gel de sílice que se puede obtener en la División Química Davison de W. R. Grace & 35 Co. (Baltimore, MD).

Las tasas de disolución se midieron usando un Equipo USP II (paletas) con 500 ml de HCl 0,01 N que contenía el 0,25 % de polisorbato 80.

### Ejemplo 1: Preparación de formulaciones para cápsulas que contienen clorhidrato de cariprazina

#### Ejemplo 1A:

40 Se prepararon cápsulas que contenían clorhidrato de cariprazina e hidrogenofosfato de calcio anhidro según la Tabla 3.

**TABLA 3: Composición de formulaciones para cápsulas**

Ingrediente	Cantidad (% p/p)		
	Cápsula I (0,5 mg)*	Cápsula II (2,5 mg)*	Cápsula III (12,5 mg)*
Clorhidrato de cariprazina	0,5	2,7	13,6
Celulosa microcristalina	59,5	58,2	51,7
Hidrogenofosfato de calcio anhidro	40,0	39,1	34,7
Total	100,0	100,0	100,0
* cantidad de base libre de cariprazina			

5 La celulosa microcristalina (Avicel PH 102) y el hidrogenofosfato de calcio anhidro se cribaron juntos en un tamiz de 0,80 mm. El polvo final se mezcló durante 2 minutos en un mezclador de elevado esfuerzo cortante. Las cubiertas vacías de las cápsulas se llenaron con la mezcla en polvo usando una máquina de llenado de cápsulas manual. Las cápsulas llenas a granel se envasaron manualmente en viales de vidrio.

La estabilidad de las formulaciones de las cápsulas (a 40 °C y el 75 % de HR) se muestra en la Tabla 4.

**TABLA 4: Estabilidad de las formulaciones**

Tiempo	Cantidad de De-BOC (% p/p)		
	Cápsula I	Cápsula II	Cápsula III
Inicial	< 0,02	< 0,02	< 0,02
1 mes	0,089	< 0,02	< 0,02
2 meses	0,160	0,064	< 0,02
3 meses	0,199	0,076	< 0,02
6 meses	Sin determinar	0,100	< 0,02

10 Se observaron elevados niveles de un producto de degradación adicional a los 3 meses para la cápsula I.

**Ejemplo 1B:**

Se prepararon cápsulas que contenían clorhidrato de cariprazina y almidón pregelatinizado según la Tabla 5.

**TABLA 5: Composición de formulaciones para cápsulas**

Ingrediente	Cantidad (% p/p)		
	Cápsula I (0,5 mg)*	Cápsula II (1,5 mg)*	Cápsula III (6,0 mg)*
Clorhidrato de cariprazina	0,545	1,635	6,54
Almidón pregelatinizado	98,455	97,365	92,46
Estearato de magnesio	1,000	1,000	1,000
Total	100,0	100,0	100,0
* cantidad de base libre de cariprazina			

15 El almidón pregelatinizado y la cariprazina se cribaron en un tamiz nº 20 y se mezclaron en una mezcladora en "V" durante 20 minutos mediante un mezclado geométrico en 5 etapas usando una barra Intensificadora en la última etapa. El estearato de magnesio se cribó en una criba nº 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales. La mezcla final se introdujo entonces en cápsulas usando una máquina de encapsulación MG2 Futura. Las cápsulas se envasaron en frascos de HDPE y se sellaron por inducción.

20 La estabilidad de las formulaciones para cápsulas (a 40 °C y el 75 % de HR) en un frasco de HDPE, sellado por inducción sin desecante, se muestra en la Tabla 6.

**TABLA 6: Estabilidad de las formulaciones**

Tiempo	Cantidad de De-BOC (% p/p)		
	Cápsula I	Cápsula II	Cápsula III
Inicial	No detectada	No detectada	No detectada
1 mes	No detectada	No detectada	No detectada
2 meses	0,061	0,070	No detectada
3 meses	0,093	0,075	No detectada
6 meses	0,159	0,106	No detectada
No detectada significa < 0,05 % p/p o inferior al límite de cuantificación.			

Las tasas de disolución para las cápsulas II y III se muestran en la Tabla 7.

**TABLA 7: Tasas de disolución**

Tiempo (min)	% disuelto	
	Cápsula II	Cápsula III
0	0	0
15	97	97
20	97	98
45	95	99
60	97	99

5

**Ejemplo de Referencia 1C:**

Se prepararon cápsulas que contenían clorhidrato de cariprazina y Starlac (una combinación de 85 % de lactosa monohidrato y 15 % de almidón) según la Tabla 8.

**TABLA 8: Composición de formulaciones para cápsulas**

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
	Cápsula I (0,5 mg)*
Clorhidrato de cariprazina	0,545
Lactosa monohidrato, almidón (Starlac)	98,455
Estearato de magnesio	1,000
Total	100,0
* cantidad de base libre de cariprazina	

10

El Starlac y la cariprazina se cribaron en un tamiz nº 20 y se mezclaron en una mezcladora en "V" durante 20 minutos mediante un mezclado geométrico en 5 etapas usando una barra Intensificadora en la última etapa. El estearato de magnesio se cribó en una criba nº 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales. La mezcla final se introdujo entonces en cápsulas usando una máquina de encapsulación MG2 Futura. Las cápsulas se envasaron en frascos de HDPE y se sellaron por inducción.

15

La estabilidad de las formulaciones para cápsulas (a 40 °C y el 75 % de HR) en un frasco de HDPE, sellado por inducción sin desecante, se muestra en la Tabla 9.

**TABLA 9: Estabilidad de la formulación**

Tiempo	Cantidad de De-BOC (% p/p)
	Cápsula I
Inicial	No detectada
2 semanas	No detectada

(continuación)

	Cantidad de De-BOC (% p/p)
Tiempo	Cápsula I
1 mes	No detectada
2 meses	No detectada
3 meses	No detectada

**Ejemplo de Referencia 1D:**

Se prepararon cápsulas que contenían clorhidrato de cariprazina y manitol según la Tabla 10:

5

**TABLA 10: Composición de formulación para cápsulas**

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
	Cápsula I (0,5 mg)*
Clorhidrato de cariprazina	0,545
Manitol	98,455
Estearato de magnesio	1,000
Total	100,0
* cantidad de base libre de cariprazina	

10

El manitol y la cariprazina se cribaron en un tamiz nº 20 y se mezclaron en una mezcladora en "V" durante 20 minutos mediante un mezclado geométrico en 5 etapas usando una barra Intensificadora en la última etapa. El estearato de magnesio se cribó en una criba nº 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales. La mezcla final se introdujo entonces en cápsulas usando una máquina de encapsulación MG2 Futura. Las cápsulas se envasaron en frascos de HDPE y se sellaron por inducción.

La estabilidad de las formulaciones para cápsulas (a 40 °C y el 75 % de HR) en un frasco de HDPE, sellado por inducción sin desecante, se muestra en la Tabla 11.

**TABLA 11: Estabilidad de la formulación**

	Cantidad de De-BOC (% p/p)
Tiempo	Cápsula I
Inicial	No detectada
2 semanas	No detectada
1 mes	No detectada
2 meses	No detectada
3 meses	0,105

15

**Ejemplo de Referencia 1E:**

Se prepararon cápsulas que contenían clorhidrato de cariprazina y lactosa monohidrato según la Tabla 12:

**TABLA 12: Composición de formulación para cápsulas**

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
	Cápsula I (0,5 mg)*
Clorhidrato de cariprazina	0,545
Lactosa monohidrato	98,455
Estearato de magnesio	1,000
Total	100,0
* cantidad de base libre de cariprazina	

La lactosa monohidrato y la cariprazina se cribaron en un tamiz nº 20 y se mezclaron en una mezcladora en "V" durante 20 minutos mediante un mezclado geométrico en 5 etapas usando una barra Intensificadora en la última etapa. El estearato de magnesio se cribó en una criba nº 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales. La mezcla final se introdujo entonces en cápsulas usando una máquina de encapsulación MG2 Futura. Las cápsulas se envasaron en frascos de HDPE y se sellaron por inducción.

5

La estabilidad de las formulaciones para cápsulas (a 40 °C y el 75 % de HR) en un frasco de HDPE, sellado por inducción sin desecante, se muestra en la Tabla 13.

**TABLA 13: Estabilidad de la formulación**

	Cantidad de De-BOC (% p/p)
Tiempo	Cápsula I
Inicial	No detectada
2 semanas	No detectada
1 mes	No detectada
2 meses	No detectada
3 meses	0,124

**10 Ejemplo 1F:**

Se prepararon cápsulas que contenían clorhidrato de cariprazina y Starcap 1500 (una mezcla co-procesada de almidón de maíz y almidón pregelatinizado) según la Tabla 14:

**TABLA 14: Composición de formulación para cápsulas**

Ingrediente	Cantidad (% p/p)
	Cápsula I (0,5 mg)*
Clorhidrato de cariprazina	0,545
Almidón de maíz, almidón pregelatinizado (Starcap 1500)	98,455
Estearato de magnesio	1,000
Total	100,0
* cantidad de base libre de cariprazina	

15 El Starcap1500 y la cariprazina cribaron en un tamiz nº 20 y se mezclaron en una mezcladora en "V" durante 20 minutos mediante un mezclado geométrico en 5 etapas usando una barra Intensificadora en la última etapa. El estearato de magnesio se cribó en una criba nº 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales. La mezcla final se introdujo entonces en cápsulas usando una máquina de encapsulación MG2 Futura. Las cápsulas se envasaron en frascos de HDPE y se sellaron por inducción.

20 La estabilidad de las formulaciones para cápsulas (a 40 °C y el 75 % de HR) en un frasco de HDPE, sellado por inducción sin desecante, se muestra en la Tabla 15.

**TABLA 15: Estabilidad de la formulación**

	Cantidad de De-BOC (% p/p)
Tiempo	Cápsula I
Inicial	No detectada
2 semanas	No detectada
1 mes	No detectada
2 meses	0,08
3 meses	0,118



**Ejemplo 2: Preparación de formulaciones estables para comprimidos que contienen cariprazina****Ejemplo de Referencia 2A:**

Se prepararon formulaciones para comprimidos que contenían clorhidrato de cariprazina y lactosa monohidrato como se muestra en la Tabla 16.

5

**TABLA 16: Formulaciones para comprimidos**

Ingrediente	Función	Cantidad (% p/p)	Cantidad (mg/comprimido)		
			Comprimido I 0,5 mg*	Comprimido II 2,0 mg*	Comprimido III 2,5 mg*
Lactosa monohidrato	Carga	88,971	62,28	249,12	311,4
Clorhidrato de cariprazina	Activo	0,779	0,545	2,18	2,725
Talco USP	Deslizante	2,5	1,75	7,0	8,75
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	1,0	0,7	2,8	3,5
Glicolato de almidón de sodio	Disgregante	4,0	2,8	11,2	14,0
Hidroxipropilcelulosa	Aglutinante	2,0	1,4	5,6	7,0
Estearato de magnesio	Lubricante	0,75	0,525	2,1	2,625
Total		100,00	70	280	350

\* cantidad de base libre de cariprazina

10

Todos los ingredientes, excepto el estearato de magnesio, se cribaron en un tamiz nº 20 y se mezclaron en una mezcladora en "V" durante 10 minutos. El mezclado continuó durante 10 minutos adicionales usando una barra Intensificadora en la etapa final. El estearato de magnesio se cribó en una criba nº 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales. La mezcla final se comprimió entonces para formar comprimidos usando un equipo de compresión Korsch PH106. Los comprimidos se envasaron en frascos de HDPE y se sellaron por inducción.

La estabilidad de las formulaciones para comprimidos (a 40 °C y el 75 % de HR) en un frasco de HDPE, sellado por inducción sin desecante, se muestra en la Tabla 17.

15

**TABLA 17: Estabilidad de las formulaciones**

Tiempo	Cantidad de De-BOC (% p/p)		
	Comprimido I	Comprimido II	Comprimido III
Inicial	0,07	No detectada	0,06
1 mes	0,05	No detectada	No detectada
2 meses	0,08	No detectada	0,05
3 meses	0,06	No detectada	0,07
6 meses	0,08	No detectada	0,08

Las tasas de disolución para el comprimido I tras almacenamiento a 40 °C y el 75 % de HR en un frasco de HDPE, sellado por inducción sin desecante, se muestran en la Tabla 18.

**TABLA 18: Tasas de disolución**

Tiempo (min)	% liberado				
	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
0	0	0	0	0	0
5	60	65	62	68	67
10	88	87	84	93	98
15	91	89	87	96	100

20

(continuación)

Tiempo (min)	% liberado				
	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
30	90	90	89	97	104
45	92	91	90	98	100
60	92	91	90	98	100

Las tasas de disolución para el comprimido II tras almacenamiento a 40 °C y el 75 % de HR en un frasco de HDPE, sellado por inducción sin desecante, se muestran en la Tabla 19.

5

**TABLA 19: Tasas de disolución**

Tiempo (min)	% liberado				
	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
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

Las tasas de disolución para el comprimido III tras almacenamiento a 40 °C y el 75 % de HR en un frasco de HDPE, sellado por inducción sin desecante, se muestran en la Tabla 20.

**TABLA 20: Tasas de disolución**

Tiempo (min)	% liberado				
	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
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

10

**Ejemplo de Referencia 2B:**

Se prepararon formulaciones para comprimidos que contenían clorhidrato de cariprazina y lactosa monohidrato como se muestra en la Tabla 21.

**TABLA 21: Formulaciones para comprimidos**

Ingrediente	Función	Cantidad (% p/p)	Cantidad (mg/comprimido)	
			Comprimido I 2,5 mg*	Comprimido II 12,5 mg*
Lactosa monohidrato	Carga	85,855	60,098	300,49
Clorhidrato de cariprazina	Activo	3,895	2,727	13,635
Talco USP	Deslizante	1,0	0,7	3,5
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	2,5	1,75	8,75

15

(continuación)

Ingrediente	Función	Cantidad (% p/p)	Cantidad (mg/comprimido)	
			Comprimido I 2,5 mg*	Comprimido II 12,5 mg*
Glicolato de almidón de sodio	Disgregante	4,0	2,8	14,0
Hidroxipropilcelulosa	Aglutinante	2,0	1,4	7,0
Estearato de magnesio	Lubricante	0,75	0,525	2,625
Total		100,00	70	350

\* cantidad de base libre de cariprazina

5 Todos los ingredientes, excepto el estearato de magnesio, se cribaron en un tamiz nº 20 y se mezclaron en una mezcladora en "V" durante 10 minutos. El mezclado continuó durante 10 minutos adicionales usando una barra Intensificadora en la etapa final. El estearato de magnesio se cribó en una criba nº 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales. La mezcla final se comprimió entonces para formar comprimidos usando un equipo de compresión Korsch PH106. Los comprimidos se envasaron en frascos de HDPE y se sellaron por inducción.

10 La estabilidad de las formulaciones para comprimidos (a 40 °C y el 75 % de HR) en un frasco de HDPE, sellado por inducción sin desecante, se muestra en la Tabla 22.

**TABLA 22: Estabilidad de las formulaciones**

Tiempo	Cantidad de De-BOC (% p/p)	
	Comprimido I	Comprimido II
Inicial	0,0265	No detectada
1 mes	0,02	No detectada
2 meses	No detectada	No detectada
3 meses	No detectada	No detectada
6 meses	No detectada	No detectada

Las tasas de disolución para el comprimido I tras almacenamiento a 40 °C y el 75 % de HR en un frasco de HDPE, sellado por inducción sin desecante, se muestran en la Tabla 23.

15

**TABLA 23: Tasas de disolución**

Tiempo (min)	% liberado				
	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
0	0	0	0	0	0
5	67	61	58	59	No ensayado
10	95	90	89	91	No ensayado
15	99	95	94	95	96
30	101	97	96	96	101
45	102	98	96	97	101
60	103	98	97	98	102

Las tasas de disolución para el comprimido II tras almacenamiento a 40 °C y el 75 % de HR en un frasco de HDPE, sellado por inducción sin desecante, se muestran en la Tabla 24.

TABLA 24: Tasas de disolución

Tiempo (min)	% liberado				
	Inicial	1 mes	2 meses	3 meses	6 meses
0	0	0	0	0	0
5	57	68	55	57	No ensayado
10	93	89	83	86	No ensayado
15	101	93	91	92	97
30	105	97	96	96	101
45	107	98	98	97	101
60	108	99	99	98	102

**Ejemplo 2C:**

5 Se prepararon comprimidos que contenían clorhidrato de cariprazina y carbonato de sodio como agente tampón según la Tabla 25:

TABLA 25: Formulaciones para comprimidos

Ingrediente	Función	Cantidad (% p/p)
Celulosa microcristalina (Avicel PH102)	Carga	86,221
Clorhidrato de cariprazina	Activo	0,779
Talco USP	Deslizante	3,000
Dióxido de silicio coloidal	Deslizante	1,000
Glicolato de almidón de sodio	Disgregante	3,000
Estearato de magnesio	Lubricante	1,000
Carbonato de sodio	Modificador del pH	5,000
Total		100,000

10 Todos los ingredientes, excepto el estearato de magnesio, se cribaron en un tamiz n° 20 y se mezclaron en una mezcladora en "V" durante 15 minutos. El estearato de magnesio se cribó en una criba n° 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales. La mezcla final se comprimió entonces para formar comprimidos usando un equipo de compresión Korsch PH106. Los comprimidos se envasaron en frascos de HDPE y se sellaron por inducción.

La estabilidad de las formulaciones para comprimidos (a 40 °C y el 75 % de HR) en un frasco de HDPE, sellado por inducción sin desecante, se muestra en la Tabla 26.

15

TABLA 26: Estabilidad de las formulaciones

Tiempo	Cantidad de De-BOC (% p/p)
Inicial	No detectada
2 semanas	No detectada
1 mes	0,090
2 meses	0,102
3 meses	0,176
6 meses	0,165

20 La cantidad de De-BOC presente en las formulaciones que contienen diferentes cantidades de carbonato de sodio (almacenadas a 40 °C, 75 % de HR en frascos de HDPE de 60 cc sin desecante) se muestra en la tabla 27. Se prepararon suspensiones tomando un comprimido y dispersándolo en el volumen correcto de agua desionizada necesario para preparar una suspensión que contenía el 2 % de sólidos. El pH de la suspensión se midió entonces usando un pHmetro.

**TABLA 27: Estabilidad de las formulaciones**

Cantidad de carbonato de sodio (% p/p)	pH (suspensión al 2 %)	Cantidad de De-Boc después de 3 meses a 40 °C/75 % HR (% p/p)
1,0	10,4	0,36
5,0	10,9	0,17
10,0	11,1	0,14

**Ejemplo 3: Ejemplos comparativos**

Se prepararon comprimidos adicionales que contenían clorhidrato de cariprazina y otros excipientes según la Tabla 28:

5

TABLA 28: Formulaciones para comprimidos

Ingrediente (% p/p)	Comprimido 1	Comprimido 2	Comprimido 3	Comprimido 4	Comprimido 5	Comprimido 6	Comprimido 7	Comprimido 8	Comprimido 9	Comprimido 10	Comprimido 11
Clorhidrato de cariprazina	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779	0,779
Talco USP	3,000	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0	3,0
Glicolato de almidón de sodio	5,000	5,0	0,5	0,5	3,0	0,5	3,0	0,5	0,5	3,0	3,0
Estearato de magnesio	1,000	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Aerosil 200VV	0,700	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0	1,0
Prosolv SMCC90	89,521	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Avicel PH102	-	89,221	62,721	62,721	81,221	93,721	88,721	-	-	91,121	91,201
Starch 1500	-	-	31	-	-	-	-	-	93,721	-	-
Fosfato de dicalcio dihidrato	-	-	-	31,0	-	-	-	-	-	-	-
Óxido de magnesio	-	-	-	-	10,0	-	-	-	-	-	-
Siloid 63FP	-	-	-	-	-	-	2,5	-	-	-	-
Hidroxianisol butilado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01
Hidroxitolueno butilado	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,01
EDTA	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	-
Avicel PH112 (baja humedad)	-	-	-	-	-	-	-	93,721	-	-	-
Total	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100	100

## ES 2 532 636 T3

5 Todos los ingredientes, excepto el estearato de magnesio, se cribaron en un tamiz n° 20 y se mezclaron en una mezcladora en "V" durante 15 minutos. El estearato de magnesio se cribó en una criba n° 20, se añadió y la mezcla se mezcló durante 2 minutos adicionales. La mezcla final se comprimió entonces para formar comprimidos usando un equipo de compresión Korsch PH106. Los comprimidos se envasaron en frascos de HDPE y se sellaron por inducción.

La estabilidad de las formulaciones para comprimidos descritas en la Tabla 29 (almacenadas a 40 °C y el 75 % de HR en frascos de HDPE de 60 cc, sellados por inducción sin desecante) se muestra en la Tabla 29.

TABLA 29: Estabilidad de las formulaciones

Tiempo	Cantidad de De-BOC (% p/p)										
	Comprimido 1	Comprimido 2	Comprimido 3	Comprimido 4	Comprimido 5	Comprimido 6	Comprimido 7	Comprimido 8	Comprimido 9	Comprimido 10	Comprimido 11
Inicial	0,058	0,052	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD	SD
2 semanas	0,344	0,273	0,119	0,194	0,136	0,196	0,069	0,102	0,076	0,095	0,093
1 mes	0,617	0,483	0,192	0,342	0,350	0,749	0,139	0,369	0,36	0,245	0,226
2 meses	1,318	0,925	0,720	0,799	0,464	1,411	0,312	0,512	0,496	0,500	0,474
3 meses	2,66	1,765	No ensayado	No ensayado	No ensayado	No ensayado	No ensayado	0,755	0,760	No ensayado	No ensayado



Como se puede observar en la Tabla 29, la cantidad de De-Boc presente en cada una de estas formulaciones para comprimidos a los 2 meses es mayor que en las formulaciones para cápsulas y comprimidos de la presente invención descritas en los Ejemplos 1 y 2.

5 **Ejemplo 4: Estudio con dosis únicas controlado con placebo doble ciego realizado en voluntarios varones sanos**

Se llevó a cabo un estudio con dosis únicas controlado con placebo doble ciego de los parámetros farmacocinéticos de la cariprazina (cápsulas) en voluntarios varones sanos. El diseño del estudio se muestra en la Tabla 30.

**Tabla 30: Diseño del estudio**

Grupo	Número de sujetos que reciben el fármaco activo	Periodo	Dosis (mg)	Condiciones	Intervalo de reposo farmacológico antes del periodo 2	Extracción de sangre FC
I	6	1	1	En ayunas		0-168 h
II	6	1	2,5	En ayunas		0-336 h
I	6	2	2	En ayunas	~ 2 semanas	0-672 h
II	6	2	1,5	En ayunas	~ 4 semanas	0-336 h
III	6	1	0,5	En ayunas		0-168 h

10 La composición de las cápsulas se proporciona a continuación en la Tabla 31.

**TABLA 31: Composición de las cápsulas**

Ingrediente	Cantidad (mg)		
	0,5 mg cápsula	2,5 mg cápsula	12,5 mg cápsula
Clorhidrato de cariprazina	0,543	2,713	13,563
Celulosa microcristalina	59,457	58,177	51,690
Hidrogenofosfato de calcio anhidro	40,00	39,110	34,747

Los parámetros farmacocinéticos medios observados tras la administración de una dosis única de 0,5 a 2,5 mg de cariprazina se muestran a continuación en la Tabla 32.

15 **Tabla 32: Parámetros farmacocinéticos medios**

Grupo de tratamiento	Periodo	Dosis (mg)	$C_{max}$ , (ng/ml)	$AUC_{0-168}$ , (ng/ml*h)	$T_{max}$ , (h)	$T_{1/2}$ (h)
III	1	0,5	0,14	14,09	6	216,7
I	1	1	0,76	35,36	3	185,3
II	2	1,5	1,19	46,66	3	129,9
I	2	2	2,53	95,33	3	130,0
II	1	2,5	2,50	97,46	4	138,5

Las concentraciones plasmáticas máximas medias ( $C_{max}$ ) se obtuvieron, generalmente, en las siguientes aproximadamente 3 a aproximadamente 6 horas tras su administración. Los valores de  $T_{max}$  son de aproximadamente 3 a aproximadamente 6 horas.

20 La farmacocinética del clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea para el intervalo de dosis únicas de 0,5 mg a 2,5 mg sugiere una proporcionalidad aproximada de dosis de exposición respecto a la AUC media. Los parámetros farmacocinéticos calculados lineales (en base a los datos para 2,0 mg (Tabla 35, 80 % de  $AUC_{ult}$ , tratamiento I) para dosis mayores a 2,0 mg y a los datos para 0,5 mg para dosis menores a 0,5 mg (Tabla 33)) se muestran en la Tabla 33.

25

**TABLA 33: Parámetros farmacocinéticos calculados lineales**

Dosis (mg)	C <sub>max</sub> media (ng/ml)	AUC <sub>0-168</sub> media (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

Un experto en la materia con las enseñanzas de la presente memoria descriptiva podrá determinar fácilmente los parámetros farmacocinéticos para cualquier dosis específica de cariprazina usada en una formulación.

#### 5 **Ejemplo 5: Estudio con dosis únicas con grupos paralelos, no ciego, aleatorizado, unicéntrico**

Los objetivos de este estudio eran (i) evaluar el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad tras administración vía oral de la cariprazina (comprimido de 2 mg), (ii) evaluar el efecto del género sobre la biodisponibilidad tras administración vía oral de la cariprazina tras una única dosis vía oral (comprimido de 2 mg) y (iii) evaluar el comportamiento farmacocinético de la cariprazina y sus metabolitos tras una dosis vía oral (comprimido de 2 mg).

#### 10 **Metodología**

Este estudio clínico se llevó a cabo como un estudio con dosis únicas con grupos paralelos, no ciego, aleatorizado y unicéntrico. Se seleccionaron un total de 42 pacientes varones y hembras sanos con edades de 18-45 años, con una proporción aproximada entre hombres y mujeres de 1:1.

15 La administración de las dosis se realizó en dos sesiones de tratamiento (tratamiento 1 y tratamiento 2) separadas por de 5 a 7 días. Los sujetos se aleatorizaron con una proporción hombres-mujeres de ~ 1:1 para recibir uno de los tratamientos siguientes:

**Tratamiento 1:** Dosis única vía oral de un comprimido de cariprazina de 2 mg en condiciones de ayuno (12 sujetos hembras, 11 sujetos varones)

20 **Tratamiento 2:** Dosis única vía oral de un comprimido de cariprazina de 2 mg en condiciones de alimentación (10 sujetos hembras, 9 sujetos varones)

25 Se administró el fármaco del estudio a los sujetos con 240 ml de agua en el centro hospitalario en condiciones de alimentación/de ayuno a las 08:00 horas el Día 1. Los sujetos que tomaron el Tratamiento 1 se sometieron a 10 horas de ayuno durante la noche antes de la administración de la dosis el Día 1 y el ayuno continuó durante 4 horas adicionales tras la administración de la dosis. Los sujetos que tomaron el Tratamiento 2 se sometieron a 10 horas de ayuno durante la noche antes de tomar un desayuno de elevado contenido en grasas estandarizado según la agencia estadounidense del medicamento (Food and Drug Administration) a las 07:30 del Día 1 de administración de dosis.

Este estudio tuvo una duración de 30 días (del Día 1 al día de última extracción de muestras sanguíneas para farmacocinética (FC) el Día 29).

#### 30 **Evaluación de los pacientes**

##### Evaluación de constantes vitales / acontecimientos adversos

35 Se midió la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea en posición decúbito supino (el sujeto yace acostado durante al menos 5 minutos antes de la medición) en el mismo brazo durante todo el estudio y antes de la extracción de cualquier correspondiente muestra de sangre. Además de las mediciones para el cribado y al final de estudio, se midieron las constantes vitales (PS y pulso) en los momentos:

Día 1: (0,0 (antes de administración), 2, 4, 8 y 12 horas después de administración)

Día 2: 25 horas después del Día 1 de administración de la dosis

Día 3: 48 horas después del Día 1 de administración de la dosis

Día 5: 96 horas después del Día 1 de administración de la dosis

#### Extracción de muestras de sangre

5 La extracción de muestras de sangre se realizó en los siguientes momentos para determinar las concentraciones plasmáticas de cariprazina:

0,0 (antes de administración), 0,5, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 24, 36, 48, 72, 96, 168, 336, 504 y 672 horas después de administración.

Los parámetros farmacocinéticos medios observados durante el estudio se presentan en la Tabla 34.

**Tabla 34: Parámetros farmacocinéticos medios**

Grupo de tratamiento	C <sub>max</sub> (ng/ml)	AUC <sub>0-t</sub> (ng.h/ml)	AUC <sub>∞-obs</sub> (ng.h/ml)	T <sub>max</sub> (h)	T <sub>1/2</sub> (h)
Tratamiento 1 (ayuno)	1,99	80,69	89,87	4,91	202,60
Tratamiento 1 (alimentación)	1,72	89,22	96,96	9,21	198,33

10

#### Ejemplo 6: Estudio con múltiples dosis realizado en voluntarios varones sanos

Se aleatorizaron treinta y dos sujetos varones sanos (edad media = 24,9 años) en 4 grupos (I-IV). En cada grupo, 2 sujetos recibieron placebos y 6 sujetos recibieron una de los siguientes tratamientos:

- 15
- (I) 7 dosis de 0,5 mg de cariprazina administradas a días alternos;
  - (II) 14 dosis de 0,5 mg de cariprazina cada día;
  - (III) 2 dosis de 0,5 mg de cariprazina seguidas de 12 dosis de 1,0 mg de cariprazina cada día; y
  - (IV) 21 dosis de 1,0 mg de cariprazina cada día.

20 Las muestras de plasma se analizaron respecto a la cariprazina mediante un ensayo CL-EM/EM validado (Patrones internos: compuestos deuterados; Preparación de muestras: extracción líquido-líquido tras alcalinización; Volumen de muestras: 1 ml; Intervalo de calibración: 0,05 - 25 ng/ml; Ionización: +IEN en modo MRM).

El diseño del estudio se muestra en la Tabla 35.

**Tabla 35: Diseño del estudio**

Grupo	Número de sujetos que reciben el fármaco activo	Frecuencia de administración de dosis	Dosis, mg	Días	Condiciones	Extracción de sangre FC		
						Perfil FC tras la primera dosis	Muestras antes de administración de dosis	Perfil FC tras la última dosis
I	6	una vez al día en días alternos	0,5	1,3,5,7,9,11,13	En ayunas	0-48 h	Días 3, 5, 7, 9, 11	0-3 semanas
II	6	una vez al día todos los días	0,5	1-14	En ayunas	0-24 h	Días 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13	0-9 semanas
III	6	una vez al día todos los días	0,5 / 1	1-2 (0,5 mg) 3-14 (1 mg)	En ayunas	0-24 h	Días 2, 3, 4, 5, 7, 9, 11, 13	0-9 semanas
IV	6	una vez al día todos los días	1	1-21	En ayunas	0-24 h	Días 2, 3, 5, 8, 11, 14, 16, 18, 19, 20	0-9 semanas

Los parámetros farmacocinéticos medios observados se muestran en la Tabla 36.

25

Tabla 36: Parámetros farmacocinéticos medios

Grupo de tratamiento	C <sub>max</sub> , ng/ml	t <sub>max</sub> , h	AUC <sub>0-τ</sub> , 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)

5

La presente invención no está limitada en cuanto a su ámbito por las realizaciones específicas descritas en el presente documento. De hecho, serán evidentes diversas modificaciones de la invención, además de las descritas en el presente documento, por los expertos en la materia a partir de la descripción anterior y las figuras adjuntas. Tales modificaciones están concebidas para que estén dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas. Además, se debe sobreentender que todos los valores son aproximados y se proporcionan con fines descriptivos.

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Una formulación farmacéutica sólida en dosificación por vía oral que comprende trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, un agente tamponante o un excipiente seleccionado de almidón pregelatinizado e hidrogenofosfato de calcio anhidro, y en la que la formulación comprende menos de aproximadamente el 1 % p/p de trans-4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil-amina o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma.
- 10 2. La formulación de la reivindicación 1, que comprende de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 15 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, en la que la formulación proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:
- (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 26,3 ng/ml,  
(ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 10 ng·h/ml y  
(iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.
- 15 3. La formulación de la reivindicación 2, en la que la formulación comprende aproximadamente 0,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:
- (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 0,9 ng/ml,  
(ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 10 ng·h/ml y  
(iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.
- 20 4. La formulación de la reivindicación 2, en la que la formulación comprende aproximadamente 1 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:
- (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 1,8 ng/ml,  
(ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 20 ng·h/ml y  
(iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.
- 25 5. La formulación de la reivindicación 2, en la que la formulación comprende aproximadamente 1,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:
- (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 2,7 ng/ml,  
(ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 30 ng·h/ml y  
30 (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.
6. La formulación de la reivindicación 2, en la que la formulación comprende aproximadamente 2 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:
- (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 3,5 ng/ml,  
(ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 40 ng·h/ml y  
35 (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.
7. La formulación de la reivindicación 2, en la que la formulación comprende aproximadamente 2,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:
- (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 4,4 ng/ml,  
(ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 50 ng·h/ml y  
40 (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.
8. La formulación de la reivindicación 2, en la que la formulación comprende aproximadamente 3 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:
- (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 5,3 ng/ml,  
(ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 60 ng·h/ml y  
45 (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.
9. La formulación de la reivindicación 2, en la que la formulación comprende aproximadamente 6 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:
- (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 10,5 ng/ml,  
50

- (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 120 ng·h/ml y  
 (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.
- 5 10. La formulación de la reivindicación 2, en la que la formulación comprende aproximadamente 9 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:
- (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 15,8 ng/ml,  
 (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 180 ng·h/ml y  
 (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.
- 10 11. La formulación de la reivindicación 2, en la que la formulación comprende aproximadamente 12,5 mg de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, y proporciona un perfil en plasma *in vivo* que comprende:
- (i) una  $C_{max}$  media inferior a aproximadamente 21,9 ng/ml,  
 (ii) un  $AUC_{0-\infty}$  media superior a aproximadamente 250 ng·h/ml y  
 (iii) un  $T_{max}$  medio de aproximadamente 3 o más horas.
- 15 12. La formulación según cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la formulación comprende clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea.
13. La formulación según cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, que comprende:
- (a) entre aproximadamente el 0,5 % y aproximadamente el 15 % de clorhidrato de trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea,  
 20 (b) entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 20 % de carbonato de sodio,  
 (c) entre el 0 % y aproximadamente el 10 % de talco,  
 (d) entre el 0 % y aproximadamente el 5 % de dióxido de silicio coloidal,  
 (e) entre el 0 % y aproximadamente el 15 % de glicolato de almidón de sodio,  
 25 (f) entre aproximadamente el 5 % y aproximadamente el 95 % de celulosa microcristalina y  
 (g) entre aproximadamente el 0,1 % y aproximadamente el 3 % de estearato de magnesio.
14. La formulación según cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en la que la formulación libera trans-1{4-[2-[4-(2,3-diclorofenil)-piperazin-1-il]-etil]-ciclohexil}-3,3-dimetil-urea, o una sal farmacéuticamente aceptable de la misma, a una tasa superior a aproximadamente el 80 % dentro de aproximadamente los primeros 60 minutos tras la administración de la formulación a un paciente que lo necesite.
- 30 15. La formulación según cualquiera de la reivindicación 1 o la reivindicación 2 para su uso en un procedimiento de tratamiento de esquizofrenia, trastorno bipolar o manía aguda.