

Domeniul invenției

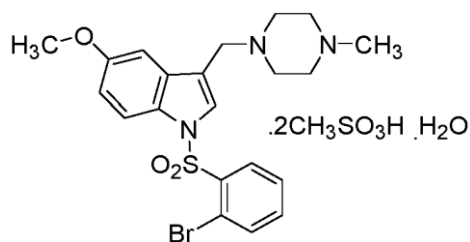
Prezenta invenție se referă la compoziții farmaceutice cu eliberare imediată (IR) conținând 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia ca un ingredient activ și unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic și la metode de preparare a acestor compoziții.

Baza invenției

Boala Alzheimer (AD) este cauza cea mai comună a demenței la nivel global. Se estimează că o creștere exponențială a numărului de cazuri AD în trecut și în următoarele câteva decenii va crea o mare presiune pe sistemele sociale și sanitare atât din economiile dezvoltate, cât și cele în curs de dezvoltare. AD cauzează de asemenea o povară emoțională și financiară imensă pentru familia pacientului și pentru comunitate.

Compusul din prezenta invenție este un antagonist al receptorului pur al 5-hidroxitriptaminei 6 (5-HT₆R) cu afinitate mare și selectivitate foarte ridicată față de subtipurile receptorilor serotoninei strâns înrudiți și îmbunătățesc învățarea și memoria la animale. Antagonistul 5-HT₆R, 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia este descris în US7875605, încorporat prin referință.

1-[(2-Bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat (denumit în continuare Compusul 1), având structura chimică,



este un agent activ farmaceutic promițător prevăzut pentru tratamentul simptomatic al bolii Alzheimer și al altor tulburări de memorie și cogniție cum ar fi hiperactivitate cu deficit de atenție, boala Parkinson, schizofrenia, demența cu corpi lewy, demența vasculară sau demența

frontotemporală. Procesul de preparare a compusului 1 pe scară mai mare este descris în WO2015083179A1.

Este necesară dezvoltarea unei forme de dozaj adecvate a compusului 1 pentru tratarea pacienților cu AD și alte tulburări de memorie și cogniție cum ar fi hiperactivitate cu deficit de atenție, boala Parkinson, schizofrenia, demența cu corpi lewy, demența vasculară sau demența frontotemporală. În prezenta invenție, am dezvoltat compoziții farmaceutice IR ale compusului 1 având (1) excelente proprietăți de formare a tabletelor, (2) excelente proprietăți de umectare, descompunere, eliberare rapidă și completă a medicamentului, (3) un bun profil de puritate și (4) compoziție stabilă pentru tratamentul AD și al altor tulburări de memorie și cogniție cum ar fi hiperactivitate cu deficit de atenție, boala Parkinson, schizofrenia, demența cu corpi lewy, demența vasculară sau demența frontotemporală.

Rezumatul invenției

Într-un aspect, prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică cu eliberare imediată cuprinzând dintr-un total de 100% din greutate:

- a) de la 2% până la 60% 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia;
- b) de la 36% până la 97% solvent sau un total de doi solvenți; unde solventul este selectat din grupul constând din celuloză microcristalină, lactoză monohidrat, calciu fosfat dibazic, lactoză, lactoză hidrat, lactoză anhidrat, manitol, amidon și izomalt;
- c) de la 0.5% până la 2% lubrifiant; unde lubrifiantul este stearat de magneziu;
- d) de la 0.5% până la 1% agent de îmbunătățire a curgerii; unde agentul de îmbunătățire a curgerii este dioxid de siliciu coloidal;
- e) 0% până la 10% liant; unde liantul este selectat din grupul constând din povidonă sau hidroxipropil metilceluloză;
- f) 0% până la 5% agent de descompunere; unde agentul de descompunere este selectat dintre crospovidonă, amidonglicolat de sodiu și croscarmeloză sodică; și
- g) 0% până la 2% agent acidifiant; unde agentul acidifiant este acid citric.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică cu eliberare imediată definită mai sus cuprinzând 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată de mai sus cuprinzând 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat, unde compoziția farmaceutică include liant, solvent, lubrifiant, agent de îmbunătățire a curgerii, agent de descompunere și agent acidifiant.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată de mai sus de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilat monohidrat, unde compoziția conține dintr-un total de 100% din greutate:

- (a) de la 2% până la circa 3% 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat;
- (b) circa 95% până la 97% solvent;
- (c) circa 1% lubrifiant; și
- (d) 0.5% agent de îmbunătățire a curgerii.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată de mai sus de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat, unde compoziția conține dintr-un total de 100% din greutate:

- (a) de la circa 11% până la circa 38% 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilat monohidrat;
- (b) de la circa 61% până la circa 87% un solvent sau un total de doi solvenți;
- (c) circa 1% lubrifiant;
- (d) 0.5% agent de îmbunătățire a curgerii;
- (e) circa 2% agent de descompunere; și
- (f) circa 1% agent acidifiant.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată de mai sus de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat, unde compoziția conține dintr-un total de 100% din greutate:

- (a) de la circa 24% până la circa 38% 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilat monohidrat;
- (b) de la circa 61% până la circa 72% un solvent sau un total de doi solvenți;
- (c) de la circa 1% până la circa 1.25% lubrifiant;
- (d) 0.5% agent de îmbunătățire a curgerii; și
- (e) circa 2% agent de descompunere.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată de mai sus de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat, unde compoziția conține dintr-un total de 100% din greutate:

- (a) de la circa 37% până la circa 51% 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilat monohidrat;
- (b) de la circa 45% până la circa 60% solvent;
- (c) circa 1% lubrifiant;
- (d) 0.5% agent de îmbunătățire a curgerii;
- (e) circa 2% agent de descompunere; și
- (f) circa 1% agent acidifiant.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată de mai sus de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat, unde compoziția conține dintr-un total de 100% din greutate:

- (a) de la circa 36% până la circa 60% 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilat monohidrat;
- (b) de la circa 36% până la circa 62% solvent;
- (c) de la 0.5% până la circa 1% lubrifiant;
- (d) 0.5% agent de îmbunătățire a curgerii; și
- (e) circa 2% agent de descompunere.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată de mai sus de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat, unde compoziția conține dintr-un total de 100% din greutate:

- (a) de la circa 11% până la circa 38% 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilat monohidrat;
- (b) de la circa 61% până la circa 72% solvent;
- (c) circa 1% lubrifiant;
- (d) de la circa 2% până la 10% liant;
- (e) 0.5% agent de îmbunătățire a curgerii; și
- (f) de la circa 2% până la 5% agent de descompunere.

Prezenta invenție se referă de asemenea la metode de preparare a compozițiilor farmaceutice cu eliberare imediată.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la o tabletă cu eliberare imediată, unde tableta conține dintr-un total de 100% din greutate:

- (a) de la 2% până la 60% 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilat monohidrat;
- (b) 36% 97% un solvent sau un total de doi solvenți definit mai sus;
- (c) 0% până la 10% liant definit mai sus;
- (d) de la 0.5% până la 2% lubrifiant definit mai sus;
- (e) de la 0.5% până la 1% agent de îmbunătățire a curgerii definit mai sus;
- (f) 0% până la 5% agent de descompunere definit mai sus; și
- (g) 0% 2% agent acidifiant definit mai sus.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la tableta cu eliberare imediată de mai sus, unde tableta conține dintr-un total de 100% din greutate:

- (a) de la 2% până la circa 3% 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat;
- (b) circa 95% până la 97% solvent;
- (c) circa 1% lubrifiant; și
- (d) 0.5% agent de îmbunătățire a curgerii.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la tableta cu eliberare imediată de mai sus, unde tableta conține dintr-un total de 100% din greutate:

- (a) de la circa 11% până la circa 38% 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilat monohidrat;
- (b) de la circa 61% până la circa 87% un solvent sau un total de doi solvenți;
- (c) circa 1% lubrifiant;
- (d) 0.5% agent de îmbunătățire a curgerii;
- (e) circa 2% agent de descompunere; și
- (f) circa 1% agent acidifiant.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la tableta cu eliberare imediată de mai sus, unde tableta conține dintr-un total de 100% din greutate:

- (a) de la circa 24% până la circa 38% 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilat monohidrat;
- (b) de la circa 61% până la circa 72% un solvent sau un total de doi solvenți;
- (c) de la circa 1% până la circa 1.25% lubrifiant;
- (d) 0.5% agent de îmbunătățire a curgerii; și
- (e) circa 2% agent de descompunere.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la tableta cu eliberare imediată de mai sus, unde tableta conține dintr-un total de 100% din greutate:

- (a) de la circa 37% până la circa 51% 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilat monohidrat;
- (b) de la circa 45% până la circa 60% solvent;
- (c) circa 1% lubrifiant;
- (d) 0.5% agent de îmbunătățire a curgerii;
- (e) circa 2% agent de descompunere; și
- (f) circa 1% agent acidifiant.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la tableta cu eliberare imediată de mai sus, unde tableta conține dintr-un total de 100% din greutate:

- (a) de la circa 36% până la circa 60% 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilat monohidrat;
- (b) de la 36% până la circa 62% solvent;
- (c) de la 0.5% până la circa 1% lubrifiant;
- (d) 0.5% agent de îmbunătățire a curgerii; și
- (e) circa 2% agent de descompunere.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la tableta cu eliberare imediată de mai sus, unde tableta conține dintr-un total de 100% din greutate:

- (a) de la circa 11% până la circa 38% 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilat monohidrat;
- (b) de la circa 61% până la circa 72% solvent;
- (c) circa 1% lubrifiant;
- (d) de la circa 2% până la 10% liant;
- (e) 0.5% agent de îmbunătățire a curgerii; și

(f) de la circa 2% până la 5% agent de descompunere.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată cu intervale ale dozei de la circa 5 mg la circa 200 mg.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată, unde greutatea totală a tabletei cu eliberare imediată este de la circa 100 mg la circa 600 mg.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată, unde compoziția farmaceutică cu eliberare imediată include:

- i) mai puțin de 0.5% impuritate cloro;
- ii) mai puțin de 0.5% impuritate necunoscută;
- iii) mai puțin de 1% impuritate totală.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată, unde puritatea 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidratului este circa 99.3%.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată, unde 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat este eliberat circa 85% până la circa 100% în 30 de minute.

Descriere detaliată a invenției

Dacă nu se indică altceva, următorii termeni folosiți în specificație și în revendicări au înțelesurile indicate mai jos:

Termenul "excipienți acceptabili farmaceutic", în sensul folosit în prezenta, se referă la solvenți, agenți de descompunere, lianți, lubrifianți, agenți de îmbunătățire a curgerii, polimeri, agenți de acoperire, solvenți, co-solvenți, conservanți, umectanți, agenți de îngroșare, antispumanți, îndulcitori, aromatizanți, antioxidanți, coloranți, solubilizatori, plastifianți sau dispersanți etc.. Compozițiile farmaceutice din prezenta invenție pot fi preparate într-un mod convențional folosind unul sau mai mulți excipienți acceptabili farmaceutic.

"Liantul" folosit într-o compoziție din prezenta invenție poate ține ingredientele împreună și poate forma granule cu rezistența mecanică necesară. Exemplele de lianți includ, nelimitativ, polivinilpirolidonă (povidonă (PVPK30)), polietilenglicol (PEG), zaharide, gelatine, amidonuri

pregelatinizate, hidroxipropilceluloză, hidroxipropil metilceluloză (HPMC) și eteri celulozici. În compoziția din invenție liantul este selectat dintre povidonă sau hidroxipropil metilceluloză.

"Solventul" folosit într-o compoziție din prezenta invenție poate asigura volum în vederea obținerii unei compoziții farmaceutice cu eliberare imediată dorite. Solvenții preferați sunt calciu fosfat dibazic, lactoză, lactoză hidrat, lactoză monohidrat, lactoză anhidrat, manitol, celuloză microcristalină; Avicel, Avicel PH 101, Avicel PH 102 sau Avicel PH 103, amidon de porumb, Starcap-1500, Starlac și izomalt.

"Agentul de descompunere" folosit într-o compoziție din prezenta invenție poate facilita descompunerea unei compoziții farmaceutice cu eliberare imediată preparate din compoziție în contact cu un mediu apos. Agenții de descompunere preferați sunt crospovidonă (homopolimer reticulat al N-vinil-2-pirolidinonei, i.e., 1-etenil-2-pirolidinonă reticulată); și amidonglicolat de sodiu.

"Lubrifiantul" folosit într-o compoziție din prezenta invenție poate împiedica aglomerarea ingredientelor și aderarea acestora la aparatul de formare, de exemplu, poate împiedica aderarea la fața formei superioare (colectare) sau a formei inferioare (lipire) a unei mașini de comprimat. Lubrifiantul este stearat de magneziu.

"Agentul de îmbunătățire a curgerii" folosit într-o compoziție din prezenta invenție poate crește curgerea și este dioxid de siliciu coloidal (Aerosil).

"Agentul acidifiant" folosit într-o compoziție din prezenta invenție poate crește aciditatea și este acid citric.

"Colorantul" (sau "agentul de colorare") folosit într-o compoziție din prezenta invenție poate fi unul sau mai mulți compuși care conferă compoziției o culoare dorită. Adăugarea unui colorant se poate folosi, de exemplu, astfel încât să se poată diferenția cu ușurință tabletele cu concentrații diferite. Exemplele de coloranți includ nelimitativ beta-caroten, fenicină, FCF galben auriu, tartrazină, FCF albastru brilliant, dioxid de titan, galben de chinolină, roșu allura AC, verde de chinizarină SS și oxizi de fier, acceptați universal.

"Ingredientul activ" definit în prezenta invenție este 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat.

Termenul "circa", în sensul folosit în prezenta, se referă la un interval definit al valorii $\pm$ 10%. De exemplu, circa 2% înseamnă 1.8% până la 2.2%, circa 5% înseamnă 4.5% până la 5.5%, circa 10% înseamnă 9% până la 11% și circa 40% înseamnă 36% până la 44%.

Termenul "sare acceptabilă farmaceutic", în sensul folosit în prezenta, se referă la sărurile ingredientului activ, care se prepară prin reacție cu acidul sau derivatul acid corespunzător, în funcție de substituenții specifici care se găsesc pe compușii descriși în prezenta. Sarea acceptabilă farmaceutic include nelimitativ sare dimesilat monohidrat, diclorhidrat, oxalat, tartrat etc.. De preferință, sarea acceptabilă farmaceutic este dimesilat monohidrat și diclorhidrat. Mai preferabil, sarea acceptabilă farmaceutic este dimesilat monohidrat.

Termenul "pacient", în sensul folosit în prezenta, se referă la un animal. De preferință termenul "pacient" se referă la un mamifer. Termenul mamifer include animale cum ar fi șoareci, șobolani, câini, iepuri, porci, maimuțe, cai și oameni. Mai preferabil pacientul este uman.

Termenul "compoziție cu eliberare imediată" se referă la o compoziție a unui ingredient activ care se descompune rapid și eliberează mai mult de 85% la 30 de minute.

Compozițiile farmaceutice cu eliberare imediată din prezenta invenție se pot folosi pentru tratarea sau prevenirea bolii Alzheimer și a altor tulburări de memorie și cogniție cum ar fi hiperactivitate cu deficit de atenție, boala Parkinson, schizofrenia, demența cu corpi lewy, demența vasculară sau demența frontotemporală. Compoziția farmaceutică cu eliberare imediată din prezenta invenție se poate administra oral, într-o cantitate eficientă, la un mamifer (în special om) pentru a trata sau preveni tulburările menționate anterior.

Dozajul eficient al compoziției farmaceutice cu eliberare imediată cuprinzând 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indoldimesilat monohidrat este circa 5 mg până la circa 200 mg. Compoziția farmaceutică cu eliberare imediată se poate administra 1 dată până la de 3 ori pe zi, în funcție de starea pacienților. Greutatea totală a compoziției farmaceutice cu eliberare imediată din prezenta invenție este de la circa 100 mg la 600 mg.

Compusul 1 aparține clasei I conform clasificării BCS pe baza rezultatelor noastre experimentale și așadar dimensiunea particulelor compusului 1 nu afectează tratamentul pacientului.

Într-o aplicare, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată cuprinzând:

Ingredient	Interval (% g/g)	Interval preferat (% g/g)
Compus 1 (ingredient activ)	2 - 60	10-50
Solvent	36 - 97	40 - 90
Liant	0 - 10	3 - 5
Agent de descompunere	0 - 5	2 - 4
Lubrifiant	0.5 - 2	0.5 - 1
Agent de îmbunătățire a curgerii	0.5 - 1	0.5 - 1
Agent acidifiant	0 - 2	0 - 1

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată cuprinzând 2% până la circa 3% din greutate 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indoldimesilat monohidrat.

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată cuprinzând circa 10% până la circa 40% din greutate 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indoldimesilat monohidrat.

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată cuprinzând circa 20% până la circa 40% din greutate 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indoldimesilat monohidrat.

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată cuprinzând circa 30% până la circa 50% din greutate 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indoldimesilat monohidrat.

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată cuprinzând circa 30% până la circa 60% din greutate 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indoldimesilat monohidrat.

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată cuprinzând circa 40% până la circa 80% din greutate solvent.

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată cuprinzând circa 70% până la circa 90% din greutate solvent.

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată cuprinzând circa 20% până la circa 40% din greutate solvent.

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la o compoziție farmaceutică cu eliberare imediată sub formă de tabletă sau capsulă.

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la o tabletă cu eliberare imediată, unde tableta conține:

- (a) de la 2% până la 60% 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indoldimesilat monohidrat;
- (b) de la 36% până la 97% celuloză microcristalină;
- (c) de la 0.5% până la 2% stearat de magneziu;
- (d) de la 0.5% până la 1% dioxid de siliciu coloidal;
- (e) 0% până la 5% crospovidonă; și
- (f) 0% până la 2% acid citric.

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la o tabletă cu eliberare imediată, unde tableta conține:

- (a) de la 2% până la 60% 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilat monohidrat;
- (b) de la 36% până la 97% celuloză microcristalină;
- (c) de la 0.5% până la 2% stearat de magneziu;
- (d) de la 0.5% până la 1% dioxid de siliciu coloidal;
- (e) 0% până la 10% povidonă;
- (f) 0% până la 5% crospovidonă; și
- (g) 0% până la 2% acid citric.

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată cuprinzând circa 40% până la circa 80% din greutate celuloză microcristalină.

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată cuprinzând circa 70% până la circa 90% din greutate celuloză microcristalină.

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată cuprinzând circa 20% până la circa 40% din greutate celuloză microcristalină.

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată cuprinzând circa 2% din greutate crospovidonă.

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată cuprinzând circa 1% din greutate acid citric.

Într-o altă aplicare, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată cuprinzând circa 4% din greutate povidonă.

Într-un alt aspect, prezenta invenție se referă la compoziția farmaceutică cu eliberare imediată cuprinzând 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare în tratamentul bolii Alzheimer, al tulburărilor de memorie și cogniție selectate dintre hiperactivitate cu deficit de atenție, boala Parkinson, schizofrenia, demența cu corpi lewy, demența vasculară sau demența frontotemporală.

Metode de preparare a compoziției farmaceutice cu eliberare imediată

Se divulgă de asemenea procesul de preparare a compoziției farmaceutice cu eliberare imediată cuprinzând 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia.

Prepararea compoziției farmaceutice cu eliberare imediată include două metode, a) metoda de comprimare directă și b) metoda de granulare umedă.

Într-un proces, prepararea compoziției farmaceutice cu eliberare imediată folosind metoda de comprimare directă cuprinde următoarele etape:

- a) cântărirea ingredientului activ și a unuia sau doi solvenți și trecere prin sita numărul 40;
- b) amestecarea ingredientului activ și a unuia sau doi solvenți trecuți prin sită;
- c) cântărirea lubrifiantului, agentului de îmbunătățire a curgerii, agentului de descompunere și agentului acidifiant și trecere prin sita numărul 40;
- d) adăugarea amestecului obținut în etapa (c) în etapa (b) și amestecare 5-20 de minute pentru a forma un amestec omogen; și
- e) comprimarea amestecului lubrifiat pentru a obține forma de dozaj necesară.

Formele de dozaj obținute mai sus pot fi acoperite opțional cu polimeri, solvenți și coloranți prin metode cunoscute în domeniu.

Într-un alt proces, prepararea compoziției farmaceutice cu eliberare imediată folosind metoda de granulare umedă cuprinde următoarele etape:

- a) cântărirea ingredientului activ, a solvenților și agentului de descompunere;
- b) trecerea materialelor cântărite prin sita numărul 40;

- c) amestecarea ingredientului activ, solvenților și agentului de descompunere trecuți prin sită 10 minute într-un mixer octogonal;
- d) cântărirea liantului și dizolvare în cantitatea necesară de apă purificată;
- e) transferul ingredientului activ, al solvenților și agentului de descompunere în RMG;
- f) adăugarea soluției de liant cu picătura în RMG pentru a forma o masă coezivă;
- g) uscarea amestecului într-un uscător cu cuve la la 50°C;
- h) trecerea amestecului prin sita # 18 pentru a forma granule;
- i) cântărirea lubrifianului și agentului de îmbunătățire a curgerii și trecere prin sita numărul 40;
- j) adăugarea amestecului obținut în etapa (h) în etapa (i) și amestecare 10 minute într-un mixer octogonal; și
- k) comprimarea amestecului lubrifiat pentru a obține forma de dozaj necesară.

Formele de dozaj obținute mai sus pot fi acoperite opțional cu polimeri, solvenți și coloranți prin metode cunoscute în domeniu.

Abrevieri:

AUC: zona sub curbă

C_{max}: concentrație plasmatică maximă

HDPE: polietilenă de înaltă densitate

HPMC: hidroxipropil metilceluloză

HPLC: cromatografie lichidă de înaltă performanță

kg: kilogram

LC-MS/MS: cromatografie lichidă/spectrometrie de masă tandem

mg: miligram

mL: mililitru

ng: nanogram

N: normalitate

rpm: rotații pe minut

RMG: granulator mixer rapid

T_{max}: timpul concentrației plasmatice maxime

$T_{1/2}$: timp de înjumătățire

°C: grade Celsius

% g/g: procentaj greutate/greutate

UV: ultraviolet

Exemple

Următoarele exemple sunt prezentate pentru a ilustra aplicări preferate ale invenției și nu limitează domeniul de acoperire al prezentei invenții.

Exemplul 1: Compoziția farmaceutică a tabletelor IR de compus 1.

Folosind intervalul ingredientelor (% g/g) din tabelul de mai jos și procedurile explicate în metodele de preparare de mai sus, se prepară tablete IR de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indoldimesilat monohidrat.

Ingredient	Interval (% g/g)
Compus 1	2 - 60
Liant	0 - 5
Solvent	36 - 97
Agent de descompunere	0 - 4
Lubrifiant	0.5 - 2
Agent de îmbunătățire a curgerii	0.5 - 1
Agent acidifiant	0 - 2

Exemplul 2:

Prepararea tabletei IR folosind metoda de comprimare directă:

Compoziția tabletei IR în doză de 5 mg:

Ingredient	% g/g	mg/tabletă
Compus 1	2.47	7.41 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	96.03	288.09
Stearat de magneziu	1	3
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.5
Total	100	300
[#] echivalent a 5 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă).		

Metoda de preparare a tabletei IR:

Toate ingredientele au fost cântărite exact (Compus 1 2.47%, Avicel PH 102 96.03%) și trecute prin sita numărul 40. Compusul 1 și Avicel PH 102 trecuți prin sită s-au amestecat 10 minute într-un mixer octogonal. Amestecul obținut s-a adăugat în stearat de magneziu (1%) și aerosil (0.5%) și s-au amestecat 10 minute într-un mixer octogonal. Amestecul lubrifiat a fost amestecat folosind poansone concave rotunde de 9 mm și matrițe pe o mașină de comprimat rotativă pentru a obține tablete de 300 mg.

Exemplele 3 - 52 se prepară urmând metoda de preparare din exemplul 2 folosind cantități corespunzătoare de ingredient activ, solvent(ți), agent de descompunere, lubrifiant și cu/fără agent acidifiant.

Exemple 3 - 16:

Compoziții ale tabletelor IR în doză de 25 mg:

	Exemplul 3		Exemplul 4	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	12.34	37.02 [#]	14.81	37.02 [#]

	Exemplul 3		Exemplul 4	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	86.16	258.48	83.69	209.23
Stearat de magneziu	1	3	1	2.5
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.5	0.5	1.25
Total	100	300	100	250
# echivalent a 25 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)				
	Exemplul 5		Exemplul 6	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	37.03	37.03 [#]	12.42	37.26 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	61.47	61.47	84.08	252.24
Stearat de magneziu	1	1	1	3
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	0.5	0.5	1.5
Crospovidonă	-	-	2	6
Total	100	100	100	300
# echivalent a 25 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)				
	Exemplul 7		Exemplul 8	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	16.93	37.25 [#]	16.93	37.25 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	79.57	175.05	81.57	179.45
Stearat de magneziu	1	2.2	1	2.2
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.1	0.5	1.1

Crospovidonă	2	4.4	-	-
Total	100	220	100	220

echivalent a 25 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)

	Exemplul 9		Exemplul 10	
Ingredient	(% g/g)	mg/ tabletă	(% g/g)	mg/ tabletă
Compus 1	16.93	37.25 [#]	16.93	37.25 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	40.78	89.72	-	-
Lactoză monohidrat	40.79	89.73	-	-
Calciu fosfat dibazic dihidrat	-	-	81.57	179.45
Stearat de magneziu	1	2.2	1	2.2
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.1	0.5	1.1
Total	100	220	100	220

echivalent a 25 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)

	Exemplul 11		Exemplul 12	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/ tabletă
Compus 1	16.93	37.25 [#]	16.93	37.25 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	40.78	89.72	40.78	89.72
Lactoză monohidrat	-	-	40.79	89.73
Amidon (Starlac)	40.79	89.73	-	-
Stearat de magneziu	1	2.2	1	2.2
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.1	0.5	1.1

Total	100	220	100	220
-------	-----	-----	-----	-----

echivalent a 25 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)

	Exemplul 13		Exemplul 14	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/ tabletă
Compus 1	16.93	37.25 [#]	16.93	37.25 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	40.78	89.72	81.57	179.45
Amidon (Starlac)	40.79	89.73	-	-
Stearat de magneziu	1	2.2	1	2.2
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.1	0.5	1.1
Total	100	220	100	220

[#] echivalent a 25 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)

	Exemplul 15		Exemplul 16	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	16.93	37.25 [#]	16.93	37.25 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	-	-	80.57	177.25
Amidon (Starlac)	81.57	179.45	-	-
Stearat de magneziu	1	2.2	1	2.2
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.1	0.5	1.1
Acid citric	-	-	1	2.2
Total	100	220	100	220

echivalent a 25 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)

Exemple 17 - 38:

Compoziții ale tabletelor IR în doză de 50 mg:

	Exemplul 17		Exemplul 18	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	29.62	74.05 [#]	29.62	74.05 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	66.63	166.58	-	-
Izomalt	-	-	68.88	172.2
Stearat de magneziu	1.25	3.12	1	2.5
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.25	0.5	1.25
Crospovidonă	2	5	-	-
Total	100	250	100	250

echivalent a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)

	Exemplul 19		Exemplul 20	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	29.62	74.05 [#]	28.8	72 [#]
Amidon (Starlac)	68.88	172.2	-	-

	Exemplul 17		Exemplul 18	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Celuloză microcristalină (Avicel PH 113)	-	-	69.45	173.63
Stearat de magneziu	1	2.5	1.25	3.12
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.25	0.5	1.25
Total	100	250	100	250

echivalent a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)

	Exemplul 21		Exemplul 22	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/ tabletă
Compus 1	28.8	72 [#]	29.62	74.05 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	69.45	173.63	-	-
Lactoză monohidrat	-	-	68.63	171.58
Stearat de magneziu	1.25	3.12	1.25	3.12
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.25	0.5	1.25
Total	100	250	100	250

echivalent a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)

	Exemplul 23		Exemplul 24	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	29.62	74.05 [#]	28.8	72 [#]

Amidon (Starcap 1500)	68.63	171.58	-	-
Celuloză microcristalină (Avicel PH 101)	-	-	69.45	173.63
Stearat de magneziu	1.25	3.12	1.25	3.12
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.25	0.5	1.25
Total	100	250	100	250

echivalent a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)

	Exemplul 25		Exemplul 26	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	29.62	74.05 [#]	29.62	74.05 [#]
Dextroză monohidrat	68.88	172.2	-	-
Manitol	-	-	68.88	172.2
Stearat de magneziu	1	2.5	1	2.5
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.25	0.5	1.25
Total	100	250	100	250

echivalent a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)

	Exemplul 27		Exemplul 28	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	37.03	74.06 [#]	29.62	74.05 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	61.47	122.94	-	-
Dicalciu fosfat dihidrat	-	-	68.63	171.58
Stearat de magneziu	1	2	1.25	3.12

Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1	0.5	1.25
Total	100	200	100	250

echivalent a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)

	Exemplul 29		Exemplul 30	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	29.62	74.05 [#]	29.62	74.05 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 101)	68.63	171.58	-	-
Lactoză monohidrat	-	-	66.63	166.58
Stearat de magneziu	1.25	3.12	1.25	3.12
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.25	0.5	1.25
Crospovidonă	-	-	2	5
Total	100	250	100	250

echivalent a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)

	Exemplul 31		Exemplul 32	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/ tabletă
Compus 1	29.62	74.05 [#]	29.62	74.05 [#]
Amidon (Starcap 1500)	-	-	66.63	166.58
Dicalciu fosfat dihidrat	66.63	166.58	-	-
Stearat de magneziu	1.25	3.12	1.25	3.12
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.25	0.5	1.25
Crospovidonă	2	5	2	5

Total	100	250	100	250
# echivalent a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)				
	Exemplul 33		Exemplul 34	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	29.62	74.05 [#]	29.62	74.05 [#]
Lactoză monohidrat	66.63	166.58	-	-
Celuloză microcristalină (Avicel 101)	-	-	66.63	166.58
Stearat de magneziu	1.25	3.12	1.25	3.12
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.25	0.5	1.25
Crospovidonă	2	5	2	5
Total	100	250	100	250
# echivalent a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)				
	Exemplul 35		Exemplul 36	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/ tabletă
Compus 1	24.83	74.5 [#]	33.86	74.5 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	71.67	215	62.64	137.8
Stearat de magneziu	1	3	1	2.2
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.5	0.5	1.1
Crospovidonă	2	6	2	4.4
Total	100	300	100	220

# echivalent a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)				
	Exemplul 37		Exemplul 38	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	12.35	74.1 [#]	49.67	74.51 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	84.15	504.9	49.83	70.24
Stearat de magneziu	1	6	1	1.5
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	3	0.5	0.75
Crospovidonă	2	12	2	3
Total	100	600	100	150
[#] echivalent a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)				

Exemple 39 - 43:**Compoziția tabletelor IR în doză de 75 mg:**

	Exemplul 39		Exemplul 40	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	37.25	111.75 [#]	50.79	111.74 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	59.25	177.75	45.71	100.56
Stearat de magneziu	1	3	1	2.2
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.5	0.5	1.1
Crospovidonă	2	6	2	4.4
Total	100	300	100	220

	Exemplul 39		Exemplul 40	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
# echivalent a 75 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)				
	Exemplul 41		Exemplul 42	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	50.8	111.76 [#]	50.8	111.76 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	46.7	102.74	47.7	104.94
Stearat de magneziu	1	2.2	1	2.2
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.1	0.5	1.1
Acid citric	1	2.2	-	-
Total	100	220	100	220
# echivalent a 75 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)				
	Exemplul 43			
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă		
Compus 1	50.8	111.76 [#]		
Amidon (Starlac)	47.7	104.98		
Stearat de magneziu	1	2.2		
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.1		
Total	100	220		
# echivalent a 75 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)				

Exemple 44 - 50:**Compoziția tabletelor IR în doză de 100 mg:**

	Exemplul 44		Exemplul 45	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	49.36	148.08 [#]	49.37	148.11 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	49.14	147.42	49.13	147.39
Stearat de magneziu	1	3	1	3
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.5	0.5	1.5
Total	100	300	100	300
[#] echivalent a 100 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)				
	Exemplul 46		Exemplul 47	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	59.24	148.1 [#]	37.03	148.12 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	39.26	98.15	61.47	245.88
Stearat de magneziu	1	2.5	1	4
Dioxid de siliciu coloidal	0.5	1.25	0.5	2
(Aerosil®)				
Total	100	250	100	400
[#] echivalent a 100 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)				
	Exemplul 48		Exemplul 49	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	49.67	149.01 [#]	59.6	149 [#]

Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	47.33	141.99	36.9	92.25
Stearat de magneziu	0.5	1.5	1	2.5
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.5	0.5	1.25
Crospovidonă	2	6	2	5
Total	100	300	100	250

echivalent a 100 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)

		Exemplul 50	
Ingredient		(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1		24.7	148.2 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)		71.8	430.8
Stearat de magneziu		1	6
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)		0.5	3
Crospovidonă		2	12
Total		100	600

echivalent a 100 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)

Exemple 51-52:

Compoziția tabletelor IR în doză de 150 mg și 200 mg:

	Exemplul 51		Exemplul 52	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/ tabletă
Compus 1	49.67	223.52*	49.67	298.02 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	46.83	210.73	46.83	280.98
Stearat de magneziu	1	4.5	1	6
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	2.25	0.5	3
Crospovidonă	2	9	2	12
Total	100	450	100	600
* echivalent a 150 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)				
[#] echivalent a 200 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)				

Exemplul 53:**Prepararea tabletei IR folosind metode de granulare umedă****Compoziția tabletei IR de 50 mg:**

Ingredient	% g/g	mg/tabletă
Compus 1	24.67	74 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	66.83	200.5
Povidonă	4.0	12
Crospovidonă	3.0	9
Stearat de magneziu	1.0	3

Ingredient	% g/g	mg/tabletă
Dioxid de siliciu coloidal (Aerosil®)	0.5	1.5
Total	100	300
# echivalent a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)		

Metodă de preparare a tabletei IR:

Toate ingredientele au fost cântărite exact (Compus 1 24.67%, Avicel PH 102 66.83% și crospovidonă 3%) și trecute prin sita numărul 40. Compusul 1, Avicel PH 102 și crospovidonă trecute prin sită s-au amestecat 10 minute într-un mixer octogonal. Amestecul obținut a fost transferat în RMG și s-a adăugat soluție de liant povidonă (povidona (4%) a fost dizolvată în apă purificată) cu picătura în RMG pentru a forma o masă coezivă. Amestecul obținut a fost uscat într-un uscător cu cuve la 50°C. Amestecul uscat a fost trecut prin sita # 18 pentru a forma granule. Granulele obținute s-au amestecat cu stearat de magneziu și aerosil și s-au amestecat 10 minute într-un mixer octogonal. Amestecul lubrifiat a fost comprimat folosind poansone concave rotunde de 9 mm și matrițe pe o mașină de comprimat rotativă pentru a obține tablete de 300 mg.

Exemple 54-55:

Următoarele exemple se prepară urmând metoda de preparare din exemplul 53.

Compoziția tabletelor IR de 50 mg:

	Exemplul 54		Exemplul 55	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Compus 1	24.67	74 [#]	24.67	74 [#]
Celuloză microcristalină (Avicel PH 102)	65.83	197.5	64.83	194.5

	Exemplul 54		Exemplul 55	
Ingredient	(% g/g)	mg/tabletă	(% g/g)	mg/tabletă
Povidonă (PVP K30)	4.0	12	-	-
HPMC	-	-	5.0	15
Amidonglicolat de sodiu	4.0	12	-	-
Croscarmeloză sodică	-	-	4.0	12
Stearat de magneziu	1	3	1	3
Aerosil	0.5	1.5	0.5	1.5
Total	100	300	100	300
# echivalent a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (bază liberă)				

Exemplul 56:**Studii de dizolvare a tabletelor IR**

Studiile de dizolvare s-au efectuat pentru tabletele cu eliberare imediată din prezenta invenție pentru a demonstra eliberarea % a ingredientului activ la diferite intervale de timp.

Protocol: dizolvarea s-a efectuat conform procedurilor generale din farmacopeea SUA folosind aparatul de dizolvare II (metoda cu palete). Tableta IR s-a introdus în 900 mL de fluid gastric simulat (pH 1.2), 0.1N acid clorhidric sau apă la 37°C cu o viteză a paletei de 50 rpm/100 rpm și s-a măsurat cantitatea de ingredient activ dizolvat (în special folosind UV la 255 nm sau HPLC, lungime de undă 220 nm) la 15 și 30 de minute.

Rezultate:

Datele studiilor de dizolvare a tabletelor IR sunt indicate în tabelul de mai jos.

Nr.	Exemple	Timp (minute)	% eliberare ingredient activ	Nr.	Exemple	Timp (minute)	% eliberare ingredient activ
1	Exemplul 2	15	97	19	Exemplul 25	15	98
		30	97			30	97
2	Exemplul 3	15	108	20	Exemplul 26	15	104
		30	105			30	103
3	Exemplul 4	15	85	21	Exemplul 27	15	102
		30	97			30	106
4	Exemplul 6	15	103	22	Exemplul 30	15	104
		30	106			30	104
5	Exemplul 7	15	103	23	Exemplul 32	15	98
		30	103			30	100
6	Exemplul 12	15	103	24	Exemplul 33	15	102
		30	104			30	101
7	Exemplul 13	15	97	25	Exemplul 37	15	98
						30	96
		30	100	26	Exemplul 38	15	98
						30	102
8	Exemplul 14	15	100	27	Exemplul 40	15	101
		30	100			30	101
9	Exemplul 15	15	102	28	Exemplul 41	15	100
		30	102			30	100
10	Exemplul 16	15	96	29	Exemplul 42	15	100
		30	97			30	100

Nr.	Exemple	Timp (minute)	% eliberare ingredient activ	Nr.	Exemple	Timp (minute)	% eliberare ingredient activ
11	Exemplul 17	15	102	30	Exemplul 43	15	106
		30	101			30	108
12	Exemplul 18	15	98	31	Exemplul 47	15	82
		30	98			30	94
13	Exemplul 19	15	100	32	Exemplul 48	15	105
		30	99			30	105
14	Exemplul 20	15	102	33	Exemplul 50	15	101
						30	99
		30	107	34	Exemplul 51	15	98
						30	96
15	Exemplul 21	15	107	35	Exemplul 52	15	99
						30	99
		30	106	33	Exemplul 53	15	99
						30	99
16	Exemplul 22	15	101	34	Exemplul 54	15	100
		30	103			30	100
17	Exemplul 23	15	99			15	101
		30	99			30	101
18	Exemplul 24	15	105	35	Exemplul 55	15	101
		30	105			30	101

Exemplul 57:

Studiul de stabilitate a tabletelor IR

Studiul de stabilitate s-a efectuat pentru a evalua stabilitatea tabletelor cu eliberare imediată și profilul impurităților din prezenta invenție în diferite condiții de depozitare.

Studiile de stabilitate s-au efectuat la temperatura ambiantă, 40°C/75% RH și în cuptor la 60°C timp de 6 luni.

Protocol:

Tabletele cu eliberare imediată sunt ambalate în flacoane HDPE cu căptușeală de polietilenă cu desicant pe o perioadă de 6 luni în diferite condiții de depozitare. Probele au fost analizate cu privire la puritate folosind HPLC.

Rezultate:

Dizolvare:

Datele de dizolvare din exemple la intervale diferite în condiții de depozitare accelerate sunt indicate în tabelul de mai jos.

Nr.	Exemple	Timp (minute)	% eliberare ingredient activ			
			Ziua 1	1 lună	3 luni	6 luni
1	Exemplul 18	30	106	106	90	104
2	Exemplul 20	30	91	99	89	97
3	Exemplul 21	30	98	99	103	102
4	Exemplul 22	30	99	100	103	99
5	Exemplul 37	30	96	99	100	102
6	Exemplul 38	30	102	101	100	99
7	Exemplul 50	30	99	99	99	99

Concluzie:

Nu am observat nici o variație semnificativă a dizolvării tabletelor IR după depozitare 6 luni în condiții de depozitare accelerate (*i.e.*, temperatură $40 \pm 2^{\circ}\text{C}$ la $75 \pm 5\%$ umiditate relativă (RH)).

Puritate:

Puritatea tabletei IR în ziua 1 este indicată în tabelul de mai jos.

Nr.	Număr exemplu	Doză (mg)	Puritatea ingredientului activ (%)	Impuritate cloro (%)	Impuritate necunoscută maximă (%)	Alte impurități necunoscute (%)	Impurități totale (%)
1	18	75	99.64	0.19	0.06	0.11	0.36
2	20	75	99.66	0.19	0.06	0.09	0.34
3	22	75	99.64	0.20	0.06	0.10	0.36

Puritatea tabletelor IR în diferite condiții de depozitare la sfârșitul a 6 luni este indicată în tabelul de mai jos.

Nr.	Număr exemplu	Doză (mg)	Condiții de depozitare	Puritate (%)	Impuritate cloro (%)	Impuritate necunoscută maximă (%)	Alte impurități (%)	Impurități totale (%)
1	18	75	cuptor 60°C	99.38	0.21	0.09	0.32	0.62
2	18	75	40°C / 75% RH	99.63	0.19	0.06	0.12	0.37
3	20	75	40°C / 75% RH	99.64	0.19	0.06	0.11	0.36

Nr.	Număr exemplu	Doză (mg)	Condiții de depozitare	Puritate (%)	Impuritate cloro (%)	Impuritate necunoscută maximă (%)	Alte impurități (%)	Impurități totale (%)
4	22	75	cuptor 60°C	99.37	0.20	0.08	0.35	0.63
5	22	75	40°C / 75% RH	99.62	0.20	0.06	0.12	0.38

Concluzie:

Nu am observat nici o variație semnificativă a purității ingredientului activ în diferite condiții de depozitare. După cum reiese evident din datele de stabilitate de mai sus, ingredientul activ din tabletele cu eliberare imediată din prezenta invenție este stabil cel puțin șase luni în condiții de depozitare accelerate.

Exemplul 58:

Studiul farmacocinetic *in-vivo* al tabletelor IR

Studiul farmacocinetic pe câini se efectuează pentru a confirma datele de dizolvare ale Compusului 1.

Procedura experimentală a studiului farmacocinetic pe câini

Ca animale experimentale s-au folosit câini beagle masculi (10 ± 2 kg). Fiecare câine a fost ținut în cuști individuale. Animalele au fost ținute nemâncate peste noapte înaintea dozajului oral (p.o) și au fost permise pelete de hrană 2 ore post dozaj. Doi câini beagle (~ 11 mg/kg) au primit oral tablete IR preparate prin compozițiile farmaceutice indicate în Exemplul 48.

La fiecare interval, s-a colectat sânge (0.5 mL) prin vena cefalică. Sângele colectat a fost transferat într-un tub eppendroff etichetat conținând 10 μ L de heparină ca anticoagulant. În mod tipic probele de sânge s-au colectat la următoarele intervale: pre-doză, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 5, 7, 12, 24, 30 și 48 de ore post doză (n=2). Sângele a fost centrifugat la 4000

rpm timp de 10 minute. Plasma a fost separată și depozitată la -20°C până la analiză. Concentrațiile ingredientului activ au fost cuantificate în plasmă prin metoda LC-MS/MS validată folosind tehnica de extragere adecvată. Ingredientul activ a fost cuantificat în intervalul de calibrare de aproximativ 0.2-200 ng/mL.

Parametrii farmacocinetici $C_{\max}$, $T_{\max}$, AUC_{0-t} și $T_{1/2}$ s-au calculat folosind pachetul software al modelului non-compartimental standard Phoenix WinNonlin versiune 6.2.

Rezultatele acestui studiu sunt indicate în tabelul de mai jos.

Rasă/sex	Doză (mg/kg)	Formă dozaj	$C_{\max}$ (ng/mL)	$T_{\max}$ (ore)	AUC_{0-t} (ng.ora/mL)	$T_{1/2}$ (ore)
Câine Beagle	~11	Tabletă	60 ± 16	1.25 ± 0.35	251 ± 27	5.97 ± 0.40