

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **201990827** (13) **A1**

(12) **ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ**

(43) Дата публикации заявки
2019.07.31

(51) Int. Cl. *A61K 9/20* (2006.01)
A61K 31/496 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2017.09.29

(54) **ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ АНТАГОНИСТА 5-НТ6**

(31) 201641033741

(32) 2016.10.03

(33) IN

(86) PCT/IB2017/056009

(87) WO 2018/065869 2018.04.12

(71) Заявитель:
**СУВЕН ЛАЙФ САЙЕНСИЗ
ЛИМИТЕД (IN)**

(72) Изобретатель:
**Нироджи Рамакришна, Мудигонда
Котешвара, Догипарти Дханунджай
Кумар, Джасти Венкатесварлу (IN)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям с немедленным высвобождением (НВ), включающим 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или фармацевтически приемлемую соль(и) и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов. Настоящее изобретение также относится к способам получения указанных композиций.

201990827
A1

201990827

A1

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ АНТАГОНИСТА 5-НТ6Область техники изобретения

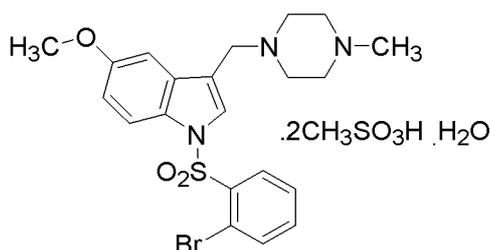
Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям с немедленным высвобождением (НВ), включающим 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемую соль(и) в качестве активного ингредиента и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, и к способам получения указанных композиций.

Известный уровень изобретения

Болезнь Альцгеймера (AD) является наиболее распространенной причиной деменции во всем мире. Ожидается, что экспоненциальный рост числа случаев AD в прошлом и прогноз на ближайшие несколько десятилетий приведет к сильному давлению на социальные системы и системы здравоохранения как развитых, так и развивающихся стран. AD также накладывает огромное эмоциональное и финансовое бремя на семью пациента и сообщество.

Соединение по настоящему изобретению является чистым антагонистом 5-гидрокситриптамин-6-рецептора (5-НТ₆R) с высокой аффинностью и очень высокой селективностью по отношению к близкородственным подтипам рецептора серотонина и улучшает обучение и память у животных. Антагонист 5-НТ₆R, 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемая соль(и) описан в US7875605, который включен в качестве ссылки.

1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрат (далее именуемый как соединение 1), который имеет химическую структуру,



представляет собой перспективное фармацевтически активное средство, предназначенное для симптоматического лечения болезни Альцгеймера и других нарушений памяти и когнитивной функции, таких как синдром дефицита внимания и гиперактивности, болезнь Паркинсона, шизофрения, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция. Способ получения соединения 1 в большем масштабе описан в WO2015083179A1.

Существует необходимость в разработке подходящей лекарственной формы соединения 1 для лечения пациентов с АД и другими нарушениями памяти и когнитивной функции, такими как синдром дефицита внимания и гиперактивности, болезнь Паркинсона, шизофрения, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция. В настоящем изобретении авторы изобретения разработали фармацевтические композиции с немедленным высвобождением (НВ) соединения 1, имеющие (1) превосходные свойства образования таблеток, (2) превосходные свойства смачивания, дезинтеграции, быстрого и полного высвобождения лекарственного средства, (3) хороший профиль чистоты и (4) стабильную лекарственную форму для лечения АД и других нарушений памяти и когнитивной функции, таких как синдром дефицита внимания и гиперактивности, болезнь Паркинсона, шизофрения, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция.

Краткое изложение сущности изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрат и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к

фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрат, где фармацевтическая композиция включает связывающее вещество, разбавитель, смазывающее вещество, глидант, разрыхлитель и подкисляющий агент.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата, где указанная композиция включает в расчете на общую массу композиции 100%:

(a) от около 2% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата,

(b) от около 36% до около 97% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей;

(c) от около 0,5% до около 2% смазывающего вещества;

(d) от около 0,5% до около 1% глиданта;

(e) 0% до около 10% связывающего вещества;

(f) 0% до около 5% разрыхлителя; и

(g) 0% до около 2% подкисляющего агента.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата, где указанная композиция включает в расчете на общую массу композиции 100%:

(a) от около 2% до около 3% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

(b) около 95% до около 97% разбавителя;

(c) около 1% смазывающего вещества; и

(d) около 0,5% глиданта.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата, где указанная композиция

включает в расчете на общую массу композиции 100%:

(a) от около 11% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 61% до около 87% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей;

(c) около 1% смазывающего вещества;

(d) около 0,5% глиданта;

(e) около 2% разрыхлителя; и

(f) около 1% подкисляющего агента.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата, где указанная композиция включает в расчете на общую массу композиции 100%:

(a) от около 24% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 61% до около 72% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей;

(c) от около 1% до около 1,25% смазывающего вещества;

(d) около 0,5% глиданта; и

(e) около 2% разрыхлителя.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата, где указанная композиция включает в расчете на общую массу композиции 100%:

(a) от около 37% до около 51% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 45% до около 60% разбавителя;

(c) около 1% смазывающего вещества;

(d) около 0,5% глиданта;

(e) около 2% разрыхлителя; и

(f) около 1% подкисляющего агента.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата, где указанная композиция включает в расчете на общую массу композиции 100%:

(a) от около 36% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 36% до около 62% разбавителя;

(c) от около 0,5% до около 1% смазывающего вещества;

(d) около 0,5% глиданта; и

(e) около 2% разрыхлителя.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата, где указанная композиция включает в расчете на общую массу композиции 100%:

(a) от около 11% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 61% до около 72% разбавителя;

(c) около 1% смазывающего вещества;

(d) от около 2% до около 10% связывающего вещества;

(e) около 0,5% глиданта; и

(f) от около 2% до около 5% разрыхлителя.

В еще одном аспекте настоящее изобретение также относится к способам получения фармацевтических композиций с немедленным высвобождением.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где указанная таблетка включает в расчете на общую массу 100%:

(a) от около 2% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 36% до около 97% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей;

- (c) 0% до около 10% связывающего вещества;
- (d) от около 0,5% до около 2% смазывающего вещества;
- (e) от около 0,5% до около 1% глиданта;
- (f) 0% до около 5% разрыхлителя; и
- (g) 0% до около 2% подкисляющего агента.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где указанная таблетка включает в расчете на общую массу 100%:

(a) от около 2% до около 3% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

- (b) около 95% до около 97% разбавителя;
- (c) около 1% смазывающего вещества; и
- (d) около 0,5% глиданта.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где указанная таблетка включает в расчете на общую массу 100%:

(a) от около 11% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

- (b) от около 61% до около 87% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей;
- (c) около 1% смазывающего вещества;
- (d) около 0,5% глиданта;
- (e) около 2% разрыхлителя; и
- (f) около 1% подкисляющего агента.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где указанная таблетка включает в расчете на общую массу 100%:

(a) от около 24% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

- (b) от около 61% до около 72% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей;
- (c) от около 1% до около 1,25% смазывающего вещества;
- (d) около 0,5% глиданта; и

(e) около 2% разрыхлителя.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где указанная таблетка включает в расчете на общую массу 100%:

(a) от около 37% до около 51% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 45% до около 60% разбавителя;

(c) около 1% смазывающего вещества;

(d) около 0,5% глиданта;

(e) около 2% разрыхлителя; и

(f) около 1% подкисляющего агента.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где указанная таблетка включает в расчете на общую массу 100%:

(a) от около 36% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 36% до около 62% разбавителя;

(c) от около 0,5% до около 1% смазывающего вещества;

(d) около 0,5% глиданта; и

(e) около 2% разрыхлителя.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где указанная таблетка включает в расчете на общую массу 100%:

(a) от около 11% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 61% до около 72% разбавителя;

(c) около 1% смазывающего вещества;

(d) от около 2% до около 10% связывающего вещества;

(e) около 0,5% глиданта; и

(f) от около 2% до около 5% разрыхлителя.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением в диапазоне доз от около 5 мг до около 200 мг.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, где общая масса таблетки с немедленным высвобождением составляет от около 100 мг до около 600 мг.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, где фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением включает,

- i) менее 0,5% примеси хлора;
- ii) менее 0,5% неизвестной примеси;
- iii) менее 1% общей примеси.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, где чистота 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата составляет около 99,3%.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, где 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрат высвобождается от около 85% до около 100% в течение 30 минут.

Подробное описание изобретения

Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют значения, приведенные ниже:

Термин «фармацевтически приемлемые эксципиенты», как используется в настоящем описании, относится к разбавителям, разрыхлителям, связывающим веществам, смазывающим веществам, глидантам, полимерам, покрывающим агентам, растворителям, соразтворителям, консервантам, смачивающим агентам, загустителям, противовспенивающим средствам, подсластителям, ароматизаторам, антиоксидантам, красителям, солюбилизаторам, пластификаторам или диспергирующим агентам и тому подобное. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены общепринятым способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов.

"Связывающее вещество", используемое в композиции по настоящему изобретению, способно удерживать ингредиенты вместе и формировать гранулы с необходимой механической прочностью. Пример связывающих веществ включает, без ограничения, поливинилпирролидон (повидон (PVPK30)), полиэтиленгликоль (PEG), сахараиды, желатины, прежелатинизированные крахмалы, микрокристаллическую целлюлозу, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) и простые эфиры целлюлозы.

"Разбавитель", используемый в композиции по настоящему изобретению, способен обеспечить объемистость для получения желаемой фармацевтической композиции с немедленным высвобождением. Предпочтительными разбавителями являются неорганические фосфаты, такие как двухосновный фосфат кальция, сульфат кальция или дикальций фосфат дигидрат; сахара, такие как лактоза, гидрат лактозы, моногидрат лактозы, ангидрат лактозы, сахароза, декстроза, эритрит, лактилол, ксилит, сорбитол, маннитол или мальтитол; целлюлоза или производные целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза; Avicel, Avicel PH 101, Avicel PH 102 или Avicel PH 103, кукурузный крахмал, Starcap-1500, Starlac и galenIQ-721.

"Разрыхлитель", используемый в композиции по настоящему изобретению, способен облегчать распад фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, полученной из композиции при контакте с водной средой. Предпочтительными разрыхлителями являются альгиновая кислота или альгинат натрия; целлюлоза или производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, микрокристаллическая целлюлоза, кроскармеллоза натрия, порошкообразная целлюлоза или кроскармеллоза; железообменная смола, такая как амберлит, камеди, такие как агар, плоды рожкового дерева, карая, пектин и трагакант, кросповидон (поперечно-сшитый гомополимер N-винил-2-пирролидинона, то есть поперечно-сшитый 1-этенил-2-пирролидинон); прежелатинизированные крахмалы, натрия крахмала гликолят или крахмал.

"Смазывающее вещество", используемое в композиции по

настоящему изобретению, способно предотвращать комкование ингредиентов и прилипание к устройству, на котором он сформирован, например, предотвращая прилипание к поверхности верхнего пуансона (отрыв) или нижнего пуансона (прилипание) таблеточного пресса. Предпочтительными смазывающими веществами являются жирные кислоты или производные жирных кислот, такие как стеарат кальция, глицерилмоностеарат, глицерил пальмитостеарат, тальк, стеарат магния, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеарат цинка, стеариновая кислота или гидрогенизированное растительное масло; полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль (PEG) или бензоат натрия и тому подобное.

"Глидант", используемый в композиции по настоящему изобретению, способен увеличивать текучесть, выбран из группы, состоящей из коллоидный диоксид кремния (Aerosil), высших жирных кислот, солей металлов, талька, гидрогенизированного растительного масла и тому подобного или их смесей.

"Подкисляющий агент", используемый в композиции по настоящему изобретению, способен повышать кислотность, выбран из группы, состоящей из лимонной кислоты, винной кислоты, fumarовой кислоты, хлористоводородной кислоты, maleиновой кислоты, уксусной кислоты, азотной кислоты и тому подобного.

«Окрашивающее вещество» (или «краситель»), используемый в композиции по настоящему изобретению, может представлять собой одно или несколько соединений, которые придают композиции желаемый цвет. Добавление красителя может быть использовано, например, для того, чтобы таблетки с различной активностью можно было легко различить. Пример красителя включает, но не ограничивается ими, бета-каротин, индигокармин, желтый солнечного заката FCF, тартразин, синий блестящий FCF, диоксид титана, хинолиновый желтый, красный очаровательный AC, хинизарин зеленый CC и оксиды железа, которые приняты повсеместно.

«Активный ингредиент», определенный в настоящем изобретении, представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат

моногидрат.

Термин «около», как используется в настоящем документе, относится к определенному диапазону значения $\pm 10\%$. Например, около 2% означает от 1,8% до 2,2%, около 5% означает от 4,5% до 5,5%, около 10% означает от 9% до 11% и около 40% означает от 36% до 44%.

Термин «фармацевтически приемлемая соль», как используется в настоящем документе, относится к солям активного ингредиента и получают реакцией с подходящей кислотой или производным кислоты в зависимости от конкретных заместителей в соединениях, описанных в настоящем документе. Фармацевтически приемлемая соль включает, но не ограничивается ими, димезилат моногидратную соль, дигидрохлоридную соль, оксалатную соль, тартратную соль и тому подобное. Предпочтительно, фармацевтически приемлемая соль представляет собой димезилат моногидратную соль и дигидрохлоридную соль. Более предпочтительно, фармацевтически приемлемая соль представляет собой димезилат моногидратную соль.

Термин «пациент», как используется в настоящем документе, относится к животному. Предпочтительно термин «пациент» относится к млекопитающему. Термин млекопитающее включает животных, таких как мыши, крысы, собаки, кролики, свиньи, обезьяны, лошади и человек. Более предпочтительно пациент является человеком.

Термин «композиция с немедленным высвобождением» относится к композиции активного ингредиента, которая быстро распадается и высвобождает более 85% за 30 минут.

Фармацевтические композиции с немедленным высвобождением по настоящему изобретению можно использовать для лечения или профилактики болезни Альцгеймера и других нарушений памяти и когнитивной функции, таких как синдром дефицита внимания и гиперактивности, болезнь Паркинсона, шизофрения, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция. Фармацевтическую композицию с немедленным высвобождением по настоящему изобретению можно вводить перорально в эффективном количестве млекопитающему (особенно человеку) субъекту для

лечения или профилактики вышеупомянутых нарушений.

Эффективная доза фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрат составляет около 5 мг до около 200 мг. Фармацевтическую композицию с немедленным высвобождением можно вводить от 1 до 3 раз в день, в зависимости от состояния пациентов. Общая масса фармацевтической композиции с немедленным высвобождением по настоящему изобретению составляет от около 100 мг до 600 мг.

Соединение 1 относится к классу I согласно классификации BCS, основанной на экспериментальных результатах заявителей, и, следовательно, размер частиц соединения 1 не влияет на лечение пациента.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей:

Ингредиент	диапазон (% мас./мас.)	Предпочтительный диапазон (% мас./мас.)
Соединение 1 (активный ингредиент)	2-60	10-50
Разбавитель	36-97	40-90
Связывающее вещество	0-10	3-5
Разрыхлитель	0-5	2-4
Смазывающее вещество	0,5-2	0,5-1
Глидант	0,5-1	0,5-1
Подкисляющий агент	0-2	0-1

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей от около 2% до около 3% масс. 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей от около 10% до около 40% масс. 1-

[(2-бромфенил) сульфонил] -5-метокси-3- [(4-метил-1-пиперазинил) метил] -1Н-индол димезилат моногидрата.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей от около 20% до около 40% масс. 1- [(2-бромфенил) сульфонил] -5-метокси-3- [(4-метил-1-пиперазинил) метил] -1Н-индол димезилат моногидрата.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей от около 30% до около 50% масс. 1- [(2-бромфенил) сульфонил] -5-метокси-3- [(4-метил-1-пиперазинил) метил] -1Н-индол димезилат моногидрата.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей от около 30% до около 60% масс. 1- [(2-бромфенил) сульфонил] -5-метокси-3- [(4-метил-1-пиперазинил) метил] -1Н-индол димезилат моногидрата.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей; около 40% до около 80% масс. разбавителя.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей около 70% до около 90% масс. разбавителя.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей около 20% до около 40% масс. разбавителя.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением в форме таблетки или капсулы.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где таблетка включает,

(а) от около 2% до около 60% 1- [(2-бромфенил) сульфонил] -5-

метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 36% до около 97% микрокристаллической целлюлозы;

(c) от около 0,5% до около 2% стеарата магния;

(d) от около 0,5% до около 1% коллоидного диоксида кремния;

(e) 0% до около 5% кросповидона; и

(f) 0% до около 2% лимонной кислоты.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где таблетка включает,

(a) от около 2% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 36% до около 97% микрокристаллической целлюлозы;

(c) от около 0,5% до около 2% стеарата магния;

(d) от около 0,5% до около 1% коллоидного диоксида кремния;

(e) 0% до около 10% повидона;

(f) 0% до около 5% кросповидона; и

(g) 0% до около 2% лимонной кислоты.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей от около 40% до около 80% масс. микрокристаллической целлюлозы.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей от около 70% до около 90% масс. микрокристаллической целлюлозы.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей от около 20% до около 40% масс. микрокристаллической целлюлозы.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей около 2% масс. кросповидона.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей около 1% масс. лимонной кислоты.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей около 4% масс. повидона.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, для лечения болезни Альцгеймера, нарушений памяти и когнитивной функции, выбранных из синдрома дефицита внимания и гиперактивности, болезни Паркинсона, шизофрении, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции или лобно-височной деменции.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, нарушений памяти и когнитивной функции, выбранных из синдром дефицита внимания и гиперактивности, болезни Паркинсона, шизофрении, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции или лобно-височной деменции, включающей введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Способы получения фармацевтической композиции с немедленным высвобождением

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль.

Получение фармацевтической композиции с немедленным высвобождением включает два способа: а) способ прямого

прессования и b) способ влажной грануляции.

В одном варианте осуществления получение фармацевтической композиции с немедленным высвобождением с использованием способа прямого прессования включает следующие стадии:

a) взвешивания активного ингредиента и одного или двух разбавителя(ей) и просеивания через сито номер 40;

b) смешивания просеянного активного ингредиента и одного или двух разбавителя(ей);

c) взвешивания смазывающего вещества, глиданта, разрыхлителя и подкисляющего агента и просеивания через сито номер 40;

d) добавления смеси, полученной на стадии (c), на стадию (b) и перемешивания смеси в течение 5-20 минут с образованием однородной смеси; и

e) прессования смеси со смазывающим веществом с получением требуемой лекарственной формы.

Полученные выше лекарственные формы могут быть необязательно покрыты полимерами, растворителями и красителями с помощью способов, известных в данной области.

В другом варианте осуществления получение фармацевтической композиции с немедленным высвобождением с использованием способа влажного гранулирования включает следующие стадии:

a) взвешивания активного ингредиента, разбавителей и суперразрыхлителя;

b) просеивания взвешенных материалов через сито номер 40;

c) смешивания просеянного активного ингредиента, разбавителей и суперразрыхлителя в течение 10 минут в восьмиугольном смесителе;

d) взвешивания связывающего вещества и растворения в необходимом количестве очищенной воды;

e) переноса активного ингредиента, разбавителей и суперразрыхлителя в RMG (высокоскоростной смеситель-гранулятор);

f) добавления связующего раствора по каплям в RMG для образования когезионной массы;

g) сушки смеси в полочной сушилке при 50°C;

h) пропускания смеси через сито # 18 меш для образования гранул;

i) взвешивания смазывающего вещества и глиданта и пропускания через сито номер 40;

j) добавления смеси, полученной на стадии (h), на стадию (i) и перемешивания в течение 10 минут в восьмиугольном смесителе; и

k) прессования смеси со смазывающим веществом с получением требуемой лекарственной формы.

Полученные выше дозированные формы могут быть необязательно покрыты полимерами, растворителями и красителями способами, известными в данной области техники.

Аббревиатуры:

AUC: площадь под фармакокинетической кривой

C_{max}: Максимальная концентрация в плазме

HDPE: Полиэтилен высокой плотности

HPMC: гидроксипропилметилцеллюлоза

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

кг: Килограмм

LC-MS/MS: жидкостная хроматография/тандемная масс-спектрометрия

мг: миллиграмм

мл: миллилитр

нг: нанограмм

об/мин: оборотов в минуту

RMG: высокоскоростной смеситель-гранулятор

T_{max}: Время максимальной концентрации в плазме

T_{1/2}: время полувыведения

°C: Градус Цельсия

% мас./мас.: Процент масса/масса

УФ: ультрафиолетовая видимая

Примеры

Следующие примеры представлены для иллюстрации предпочтительных вариантов осуществления изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример 1: Фармацевтическая композиция соединения 1 таблеток с немедленным высвобождением.

При использовании ряда ингредиентов (% мас./мас.), указанных в приведенной ниже таблице, и процедур, описанных в вышеупомянутых способах получения, получают таблетки с немедленным высвобождением 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата.

Ингредиент	Диапазон (% мас./мас.)
Соединение 1	2-60
Связывающее вещество	0-5
Разбавитель	36-97
Разрыхлитель	0-4
Смазывающее вещество	0,5-2
Глидант	0,5-1
Подкисляющий агент	0-2

Пример 2:

Приготовление таблетки с немедленным высвобождением способом прямого прессования:

Композиция 5 мг дозы таблетки с немедленным высвобождением:

Ингредиент	% мас./мас.	мг/таблетка
Соединение 1	2,47	7,41 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	96,03	288,09
Стеарат магния	1	3
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,5
Всего	100	300

[#] эквивалентно 5 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения).

Способ получения таблетки с немедленным высвобождением:

Все ингредиенты точно взвешивали (Соединение 1 2,47%, Avicel PH 102 96,03%) и просеивали с использованием сита номер 40. Просеянное соединение 1 и Avicel PH 102 смешивали в течение 10 минут в восьмиугольном смесителе. Полученную смесь добавляли

к стеарату магния (1%) и aerosil (0,5%) и перемешивали в течение 10 минут в восьмиугольном смесителе. Смесь со смазывающим веществом прессовали с использованием круглых вогнутых пуансонов 9 мм и штамповали на роторном таблеточном прессе для получения таблетки 300 мг.

Примеры 3-52 получают способом получения примера 2, используя соответствующее количество активного ингредиента, разбавителя(ей), разрыхлителя, смазывающего вещества и с/без подкисляющего агента.

Примеры 3-16:

Композиции 25 мг дозы таблеток с немедленным высвобождением:

Ингредиент	Пример 3		Пример 4	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	12,34	37,02 [#]	14,81	37,02 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	86,16	258,48	83,69	209,23
Стеарат магния	1	3	1	2,5
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,5	0,5	1,25
Всего	100	300	100	250

[#] эквивалентно 25 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 5		Пример 6	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	37,03	37,03 [#]	12,42	37,26 [#]
Микрокристаллическая	61,47	61,47	84,08	252,24

целлюлоза (Avicel PH 102)				
Стеарат магния	1	1	1	3
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	0,5	0,5	1,5
Кросповидон	-	-	2	6
Всего	100	100	100	300

эквивалентно 25 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 7		Пример 8	
	(% мас./ма с.)	мг/таблет ка	(% мас./м ас.)	мг/таблетк а
Соединение 1	16,93	37,25 [#]	16,93	37,25 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	79,57	175,05	81,57	179,45
Стеарат магния	1	2,2	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,1	0,5	1,1
Кросповидон	2	4,4	-	-
Всего	100	220	100	220

эквивалентно 25 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 9		Пример 10	
	(% мас./м ас.)	мг/табл етка	(% мас./м ас.)	мг/табл етка
Соединение 1	16,93	37,25 [#]	16,93	37,25 [#]
Микрокристаллическая	40,78	89,72	-	-

целлюлоза (Avicel PH 102)				
Моногидрат лактозы	40,79	89,73	-	-
Двухосновный кальция фосфат дигидрат	-	-	81,57	179,45
Стеарат магния	1	2,2	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,1	0,5	1,1
Всего	100	220	100	220

эквивалентно 25 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 11		Пример 12	
	(% мас./мг ас.)	мг/таблетка	(% мас./мг ас.)	мг/таблетка
Соединение 1	16,93	37,25 [#]	16,93	37,25 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	40,78	89,72	40,78	89,72
Моногидрат лактозы	-	-	40,79	89,73
Крахмал (Starlac)	40,79	89,73	-	-
Стеарат магния	1	2,2	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,1	0,5	1,1
Всего	100	220	100	220

эквивалентно 25 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 13		Пример 14	
	(% мас./мг ас.)	мг/таблетка	(% мас./мг ас.)	мг/таблетка
Соединение 1	16,93	37,25 [#]	16,93	37,25 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	40,78	89,72	81,57	179,45

Крахмал (Starlac)	40,79	89,73	-	-
Стеарат магния	1	2,2	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,1	0,5	1,1
Всего	100	220	100	220

эквивалентно 25 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 15		Пример 16	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	16,93	37,25#	16,93	37,25#
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	-	-	80,57	177,25
Крахмал (Starlac)	81,57	179,45	-	-
Стеарат магния	1	2,2	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,1	0,5	1,1
Лимонная кислота	-	-	1	2,2
Всего	100	220	100	220

эквивалентно 25 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Примеры 17-38:

Композиции 50 мг дозы таблеток с немедленным высвобождением:

Ингредиент	Пример 17		Пример 18	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	29,62	74,05#	29,62	74,05#
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	66,63	166,58	-	-

Galen IQ-721	-	-	68,88	172,2
Стеарат магния	1,25	3,12	1	2,5
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,25	0,5	1,25
Кросповидон	2	5	-	-
Всего	100	250	100	250

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 19		Пример 20	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	29,62	74,05 [#]	28,8	72 [#]
Крахмал (Starlac)	68,88	172,2	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 113)	-	-	69,45	173,63
Стеарат магния	1	2,5	1,25	3,12
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,25	0,5	1,25
Всего	100	250	100	250

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 21		Пример 22	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	28,8	72 [#]	29,62	74,05 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	69,45	173,63	-	-
Моногидрат лактозы	-	-	68,63	171,58
Стеарат магния	1,25	3,12	1,25	3,12

Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,25	0,5	1,25
Всего	100	250	100	250

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 23		Пример 24	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	29,62	74,05 [#]	28,8	72 [#]
Крахмал (Starcap 1500)	68,63	171,58	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101)	-	-	69,45	173,63
Стеарат магния	1,25	3,12	1,25	3,12
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,25	0,5	1,25
Всего	100	250	100	250

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 25		Пример 26	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	29,62	74,05 [#]	29,62	74,05 [#]
Декстроза моногидрат	68,88	172,2	-	-
Маннитол	-	-	68,88	172,2
Стеарат магния	1	2,5	1	2,5
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,25	0,5	1,25
Всего	100	250	100	250

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

соединения)

Ингредиент	Пример 27		Пример 28	
	(% мас./ мас.)	мг/ таблетка	(% мас./ мас.)	мг/ таблетка
Соединение 1	37,03	74,06 [#]	29,62	74,05 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	61,47	122,94	-	-
Дикальций фосфат дигидрат	-	-	68,63	171,58
Стеарат магния	1	2	1,25	3,12
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil [®])	0,5	1	0,5	1,25
Всего	100	200	100	250

[#] эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 29		Пример 30	
	(% мас./ мас.)	мг/ таблетка	(% мас./ мас.)	мг/ таблетка
Соединение 1	29,62	74,05 [#]	29,62	74,05 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101)	68,63	171,58	-	-
Моногидрат лактозы	-	-	66,63	166,58
Стеарат магния	1,25	3,12	1,25	3,12
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil [®])	0,5	1,25	0,5	1,25
Кросповидон	-	-	2	5
Всего	100	250	100	250

[#] эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 31		Пример 32	
	(% мас./м ас.)	мг/табл етка	(% мас./м ас.)	мг/табл етка
Соединение 1	29,62	74,05 [#]	29,62	74,05 [#]
Крахмал (Starcap 1500)	-	-	66,63	166,58
Дикальций фосфат дигидрат	66,63	166,58	-	-
Стеарат магния	1,25	3,12	1,25	3,12
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil [®])	0,5	1,25	0,5	1,25
Кросповидон	2	5	2	5
Всего	100	250	100	250

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 33		Пример 34	
	(% мас./м ас.)	мг/табл етка	(% мас./м ас.)	мг/таблетк а
Соединение 1	29,62	74,05 [#]	29,62	74,05 [#]
Моногидрат лактозы	66,63	166,58	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel 101)	-	-	66,63	166,58
Стеарат магния	1,25	3,12	1,25	3,12
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil [®])	0,5	1,25	0,5	1,25
Кросповидон	2	5	2	5
Всего	100	250	100	250

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

	Пример 35	Пример 36

Ингредиент	(% мас./мас.)	мг/табл етка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	24,83	74,5 [#]	33,86	74,5 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	71,67	215	62,64	137,8
Стеарат магния	1	3	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil [®])	0,5	1,5	0,5	1,1
Кросповидон	2	6	2	4,4
Всего	100	300	100	220

[#] эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 37		Пример 38	
	(% мас./мас.)	мг/ таблетка	(% мас./мас.)	мг/ таблетка
Соединение 1	12,35	74,1 [#]	49,67	74,51 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	84,15	504,9	49,83	70,24
Стеарат магния	1	6	1	1,5
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil [®])	0,5	3	0,5	0,75
Кросповидон	2	12	2	3
Всего	100	600	100	150

[#] эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Пример 39-43:

Композиции 75 мг дозы таблеток с немедленным высвобождением:

	Пример 39	Пример 40
--	-----------	-----------

Ингредиент	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	37,25	111,75 [#]	50,79	111,74 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	59,25	177,75	45,71	100,56
Стеарат магния	1	3	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,5	0,5	1,1
Кросповидон	2	6	2	4,4
Всего	100	300	100	220

[#] эквивалентно 75 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 41		Пример 42	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	50,8	111,76 [#]	50,8	111,76 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	46,7	102,74	47,7	104,94
Стеарат магния	1	2,2	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,1	0,5	1,1
Лимонная кислота	1	2,2	-	-
Всего	100	220	100	220

[#] эквивалентно 75 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 43	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	50,8	111,76 [#]

Крахмал (Starlac)	47,7	104,98
Стеарат магния	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,1
Всего	100	220

эквивалентно 75 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Примеры 44-50:

Композиции 100 мг дозы таблеток с немедленным высвобождением:

Ингредиент	Пример 44		Пример 45	
	(% мас./мас. с.)	мг/табл етка	(% мас./мас. с.)	мг/табл етка
Соединение 1	49,36	148,08 [#]	49,37	148,11 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	49,14	147,42	49,13	147,39
Стеарат магния	1	3	1	3
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,5	0,5	1,5
Всего	100	300	100	300

эквивалентно 100 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 46		Пример 47	
	(% мас./мас.)	мг/табл етка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	59,24	148,1 [#]	37,03	148,12 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	39,26	98,15	61,47	245,88
Стеарат магния	1	2,5	1	4

Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,25	0,5	2
Всего	100	250	100	400

эквивалентно 100 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 48		Пример 49	
	(% мас./мас .)	мг/таблетка	(% мас./мас .)	мг/таблетка
Соединение 1	49,67	149,01 [#]	59,6	149 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	47,33	141,99	36,9	92,25
Стеарат магния	0,5	1,5	1	2,5
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,5	0,5	1,25
Кросповидон	2	6	2	5
Всего	100	300	100	250

эквивалентно 100 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 50	
	(% мас./мас .)	мг/таблетка
Соединение 1	24,7	148,2 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	71,8	430,8
Стеарат магния	1	6
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	3
Кросповидон	2	12
Всего	100	600

эквивалентно 100 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Примеры 51-52:

Композиция 150 мг и 200 мг дозы таблеток с немедленным высвобождением:

Ингредиент	Пример 51		Пример 52	
	(% мас./мас с.)	мг/таблетка	(% мас./мас с.)	мг/таблетка
Соединение 1	49,67	223,52*	49,67	298,02#
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	46,83	210,73	46,83	280,98
Стеарат магния	1	4,5	1	6
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	2,25	0,5	3
Кросповидон	2	9	2	12
Всего	100	450	100	600

* эквивалентно 150 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

эквивалентно 200 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Пример 53:

Получение таблетки с немедленным высвобождением с использованием способа влажной грануляции

Композиция 50 мг таблетки с немедленным высвобождением:

Ингредиент	% мас./мас.	мг/таблетка
Соединение 1	24,67	74#
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	66,83	200,5
повидон	4,0	12
Кросповидон	3,0	9
Стеарат магния	1,0	3
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,5
Всего	100	300

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Способ получения таблетки с немедленным высвобождением:

Все ингредиенты точно взвешивали (Соединение 1 24,67%, Avicel PH 102 66,83% и кросповидон 3%) и просеивали с использованием сита номер 40. Просеянное соединение 1, Avicel PH 102 и кросповидон смешивали в течение 10 минут в восьмиугольном смесителе. Полученную смесь переносили в RMG и по каплям добавляли связующий раствор повидона (повидон (4%) растворяли в очищенной воде) в RMG с образованием когезионной массы. Полученную смесь сушили в полочной сушилке при 50°C. Высушенную смесь пропускали через сито № 18 меш с образованием гранул. Полученные гранулы смешивали со стеаратом магния и aerosil и смесь перемешивали в течение 10 минут в восьмиугольном смесителе. Смесь со смазывающим веществом прессовали с использованием круглых вогнутых пуансонов 9 мм и штамповали на роторном таблеточном прессе для получения таблетки 300 мг.

Примеры 54-55:

Следующие примеры получали способом получения примера 53.

Композиция 50 мг таблеток с немедленным высвобождением:

Ингредиент	Пример 54		Пример 55	
	(% мас./мас.)	мг/табл етка	(% мас./мас. с.)	мг/таблетка
Соединение 1	24,67	74#	24,67	74#
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	65,83	197,5	64,83	194,5
повидон (PVP K30)	4,0	12	-	-
НРМС	-	-	5,0	15
Натрия крахмала гликолят	4,0	12	-	-
Кроскармеллоза натрия	-	-	4,0	12

Стеарат магния	1	3	1	3
Aerosil	0,5	1,5	0,5	1,5
Всего	100	300	100	300

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Пример 56:

Исследования растворения таблеток с немедленным высвобождением

Исследования растворения проводили для таблеток с немедленным высвобождением по настоящему изобретению, для определения % высвобождения активного ингредиента через различные промежутки времени.

Протокол:

Растворение осуществляли в соответствии с общими процедурами фармакопеи США с использованием оборудования для определения скорости растворения II (способ с использованием лопастной мешалки). Таблетку с немедленным высвобождением помещали в 900 мл искусственного желудочного сока (pH 1,2), 0,1 N хлористоводородной кислоты или воды при 37°C со скоростью вращения лопастей 50 об/мин/100 об/мин и измерением количества растворенного активного ингредиента (особенно с использованием УФ-излучения при 255 нм или с использованием ВЭЖХ, длина волны 220 нм) через 15 и 30 минут.

Результаты:

Данные исследований растворения таблеток с немедленным высвобождением приведены в таблице ниже.

№ п/п	Примеры	Время (мин)	% высвобождения активного ингредиента	№ п/п	Примеры	Время (мин)	% высвобождения активного ингредиента
1	Пример 2	15	97	19	Пример 25	15	98
		30	97			30	97
2	Пример 3	15	108	20	Пример 26	15	104
		30	105			30	103
3	Пример 4	15	85	21	Пример 27	15	102

		30	97			30	106
4	Пример 6	15	103	22	Пример 30	15	104
		30	106			30	104
5	Пример 7	15	103	23	Пример 32	15	98
		30	103			30	100
6	Пример 12	15	103	24	Пример 33	15	102
		30	104			30	101
7	Пример 13	15	97	25	Пример 37	15	98
						30	96
		30	100	26	Пример 38	15	98
						30	102
8	Пример 14	15	100	27	Пример 40	15	101
		30	100			30	101
9	Пример 15	15	102	28	Пример 41	15	100
		30	102			30	100
10	Пример 16	15	96	29	Пример 42	15	100
		30	97			30	100
11	Пример 17	15	102	30	Пример 43	15	106
		30	101			30	108
12	Пример 18	15	98	31	Пример 47	15	82
		30	98			30	94
13	Пример 19	15	100	32	Пример 48	15	105
		30	99			30	105
14	Пример 20	15	102	33	Пример 50	15	101
						30	99
		30	107	34	Пример 51	15	98
						30	96
15	Пример 21	15	107	35	Пример 52	15	99
						30	99
		30	106	33	Пример 53	15	99
						30	99
16	Пример 22	15	101	34	Пример 54	15	100
		30	103			30	100
17	Пример 23	15	99	35	Пример 55	15	101
		30	99			30	101
18	Пример 24	15	105			15	101
		30	105			30	101

Пример 57:

Исследование стабильности таблеток с немедленным высвобождением

Исследование стабильности проводили для оценки стабильности

таблеток с немедленным высвобождением и профиля примесей по настоящему изобретению при различных условиях хранения.

Исследования стабильности проводили при температуре окружающей среды, 40°C/75% относительной влажности и 60°C в сушильной камере в течение 6 месяцев.

Протокол:

Таблетки с немедленным высвобождением упаковывали в ПЭНД флаконы с полиэтиленовыми прокладками с влагопоглотителем в течение 6 месяцев при различных условиях хранения. Образцы анализировали в отношении чистоты с помощью ВЭЖХ.

Результаты:

Растворение:

Данные о растворении примеров для разных моментов времени в условиях ускоренного хранения приведены в таблице ниже.

No п/п	Примеры	Время (мин)	% высвобождения активного ингредиента			
			День 1	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
1	Пример 18	30	106	106	90	104
2	Пример 20	30	91	99	89	97
3	Пример 21	30	98	99	103	102
4	Пример 22	30	99	100	103	99
5	Пример 37	30	96	99	100	102
6	Пример 38	30	102	101	100	99
7	Пример 50	30	99	99	99	99

Закключение:

Авторы изобретения не наблюдали значительных изменений в растворении таблеток с немедленным высвобождением после хранения

в течение 6 месяцев при ускоренных условиях хранения (т.е. при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ при относительной влажности $75 \pm 5\%$ (RH)).

Чистота:

Чистота таблетки с немедленным высвобождением в день 1 приведена в таблице ниже.

Но п/п	Номер примера	Доза (мг)	Чистота активного ингредиента (%)	Хлор примесь (%)	Максимальная неизвестная примесь (%)	Другие неизвестные примеси (%)	Всего примесей (%)
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

Чистота таблеток с немедленным высвобождением при различных условиях хранения в конце 6 месяцев приведена в таблице ниже.

Но п/п	Пример номер	Доза (мг)	Условия хранения	Чистота (%)	Хлор примесь (%)	Максимальная неизвестная примесь (%)	Другие примеси (%)	Всего примесей (%)
1	18	75	60°C сушильная камера	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
4	22	75	60°C сушильная камера	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

Заключение:

Авторы изобретения не наблюдали значительных изменений чистоты активного ингредиента при различных условиях хранения. Как видно из приведенных выше данных о стабильности, активный

ингредиент в таблетках с немедленным высвобождением по настоящему изобретению стабилен по меньшей мере в течение шести месяцев в условиях ускоренного хранения.

Пример 58:

Фармакокинетическое исследование *in-vivo* таблеток с немедленным высвобождением

Фармакокинетическое исследование на собаках проводили для подтверждения данных о растворении Соединения 1.

Порядок эксперимента фармакокинетического исследования на собаках

Самцов собак породы бигль (10 ± 2 кг) использовали в качестве экспериментальных животных. Каждую собаку содержали в отдельных клетках. Животным не давали есть в течение ночи перед пероральным введением (р.о.), а пищевые гранулы давали через 2 часа после введения дозы. Двум собакам породы бигль (~ 11 мг/кг) перорально вводили таблетки с немедленным высвобождением, полученные с помощью фармацевтических композиций, раскрытых в примере 48.

В каждый момент времени кровь (0,5 мл) забирали через головную вену. Собранную кровь переносили в помеченную пробирку Эппендроффа, содержащую 10 мкл гепарина в качестве антикоагулянта. Обычно пробы крови забирали в следующие моменты времени: до введения дозы, через 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 5, 7, 12, 24, 30 и 48 часов после введения дозы ($n=2$). Кровь центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 минут. Плазму отделяли и хранили при -20°C до анализа. Концентрации активного ингредиента определяли количественно в плазме с помощью проверенного метода LC-MS/MS с использованием подходящей методики экстракции. Активный ингредиент определяли количественно в диапазоне калибровки около 0,2–200 нг/мл.

Фармакокинетические параметры C_{\max} , T_{\max} , AUC_{0-t} и $T_{1/2}$ were рассчитывали с использованием стандартной некомпартментальной модели Phoenix WinNonlin версия 6.2 пакет программного обеспечения.

Результаты этого исследования приведены в таблице ниже.

Штамм/ Пол	Доза (мг/кг)	Лекарственная форма	C_{max} (нг/мл)	T_{max} (часы)	AUC_{0-t} (нг.ч/мл)	$T_{1/2}$ (часы)
Собака породы бигль	~11	таблетка	60±16	1,25± 0,35	251±27	5,97±0,40

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ КОМПОЗИЦИИ АНТАГОНИСТА 5-НТ6Область техники изобретения

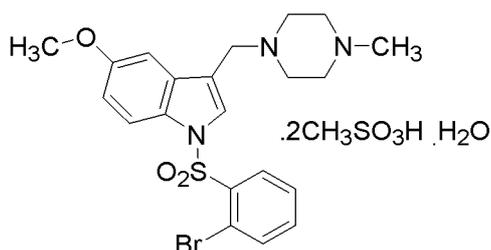
Настоящее изобретение относится к фармацевтическим композициям с немедленным высвобождением (НВ), включающим 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемую соль(и) в качестве активного ингредиента и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, и к способам получения указанных композиций.

Известный уровень изобретения

Болезнь Альцгеймера (AD) является наиболее распространенной причиной деменции во всем мире. Ожидается, что экспоненциальный рост числа случаев AD в прошлом и прогноз на ближайшие несколько десятилетий приведет к сильному давлению на социальные системы и системы здравоохранения как развитых, так и развивающихся стран. AD также накладывает огромное эмоциональное и финансовое бремя на семью пациента и сообщество.

Соединение по настоящему изобретению является чистым антагонистом 5-гидрокситриптамин-6-рецептора (5-НТ₆R) с высокой аффинностью и очень высокой селективностью по отношению к близкородственным подтипам рецептора серотонина и улучшает обучение и память у животных. Антагонист 5-НТ₆R, 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол или его фармацевтически приемлемая соль(и) описан в US7875605, который включен в качестве ссылки.

1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрат (далее именуемый как соединение 1), который имеет химическую структуру,



представляет собой перспективное фармацевтически активное средство, предназначенное для симптоматического лечения болезни Альцгеймера и других нарушений памяти и когнитивной функции, таких как синдром дефицита внимания и гиперактивности, болезнь Паркинсона, шизофрения, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция. Способ получения соединения 1 в большем масштабе описан в WO2015083179A1.

Существует необходимость в разработке подходящей лекарственной формы соединения 1 для лечения пациентов с АД и другими нарушениями памяти и когнитивной функции, такими как синдром дефицита внимания и гиперактивности, болезнь Паркинсона, шизофрения, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция. В настоящем изобретении авторы изобретения разработали фармацевтические композиции с немедленным высвобождением (НВ) соединения 1, имеющие (1) превосходные свойства образования таблеток, (2) превосходные свойства смачивания, дезинтеграции, быстрого и полного высвобождения лекарственного средства, (3) хороший профиль чистоты и (4) стабильную лекарственную форму для лечения АД и других нарушений памяти и когнитивной функции, таких как синдром дефицита внимания и гиперактивности, болезнь Паркинсона, шизофрения, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция.

Краткое изложение сущности изобретения

В одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрат и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к

фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрат, где фармацевтическая композиция включает связывающее вещество, разбавитель, смазывающее вещество, глидант, разрыхлитель и подкисляющий агент.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата, где указанная композиция включает в расчете на общую массу композиции 100%:

(a) от около 2% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата,

(b) от около 36% до около 97% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей;

(c) от около 0,5% до около 2% смазывающего вещества;

(d) от около 0,5% до около 1% глиданта;

(e) 0% до около 10% связывающего вещества;

(f) 0% до около 5% разрыхлителя; и

(g) 0% до около 2% подкисляющего агента.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата, где указанная композиция включает в расчете на общую массу композиции 100%:

(a) от около 2% до около 3% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

(b) около 95% до около 97% разбавителя;

(c) около 1% смазывающего вещества; и

(d) около 0,5% глиданта.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата, где указанная композиция

включает в расчете на общую массу композиции 100%:

(a) от около 11% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 61% до около 87% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей;

(c) около 1% смазывающего вещества;

(d) около 0,5% глиданта;

(e) около 2% разрыхлителя; и

(f) около 1% подкисляющего агента.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата, где указанная композиция включает в расчете на общую массу композиции 100%:

(a) от около 24% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 61% до около 72% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей;

(c) от около 1% до около 1,25% смазывающего вещества;

(d) около 0,5% глиданта; и

(e) около 2% разрыхлителя.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата, где указанная композиция включает в расчете на общую массу композиции 100%:

(a) от около 37% до около 51% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 45% до около 60% разбавителя;

(c) около 1% смазывающего вещества;

(d) около 0,5% глиданта;

(e) около 2% разрыхлителя; и

(f) около 1% подкисляющего агента.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата, где указанная композиция включает в расчете на общую массу композиции 100%:

(a) от около 36% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 36% до около 62% разбавителя;

(c) от около 0,5% до около 1% смазывающего вещества;

(d) около 0,5% глиданта; и

(e) около 2% разрыхлителя.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата, где указанная композиция включает в расчете на общую массу композиции 100%:

(a) от около 11% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 61% до около 72% разбавителя;

(c) около 1% смазывающего вещества;

(d) от около 2% до около 10% связывающего вещества;

(e) около 0,5% глиданта; и

(f) от около 2% до около 5% разрыхлителя.

В еще одном аспекте настоящее изобретение также относится к способам получения фармацевтических композиций с немедленным высвобождением.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где указанная таблетка включает в расчете на общую массу 100%:

(a) от около 2% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 36% до около 97% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей;

- (с) 0% до около 10% связывающего вещества;
- (d) от около 0,5% до около 2% смазывающего вещества;
- (е) от около 0,5% до около 1% глиданта;
- (f) 0% до около 5% разрыхлителя; и
- (g) 0% до около 2% подкисляющего агента.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где указанная таблетка включает в расчете на общую массу 100%:

- (a) от около 2% до около 3% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;
- (b) около 95% до около 97% разбавителя;
- (с) около 1% смазывающего вещества; и
- (d) около 0,5% глиданта.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где указанная таблетка включает в расчете на общую массу 100%:

- (a) от около 11% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;
- (b) от около 61% до около 87% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей;
- (с) около 1% смазывающего вещества;
- (d) около 0,5% глиданта;
- (е) около 2% разрыхлителя; и
- (f) около 1% подкисляющего агента.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где указанная таблетка включает в расчете на общую массу 100%:

- (a) от около 24% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;
- (b) от около 61% до около 72% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей;
- (с) от около 1% до около 1,25% смазывающего вещества;
- (d) около 0,5% глиданта; и

(e) около 2% разрыхлителя.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где указанная таблетка включает в расчете на общую массу 100%:

(a) от около 37% до около 51% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 45% до около 60% разбавителя;

(c) около 1% смазывающего вещества;

(d) около 0,5% глиданта;

(e) около 2% разрыхлителя; и

(f) около 1% подкисляющего агента.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где указанная таблетка включает в расчете на общую массу 100%:

(a) от около 36% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 36% до около 62% разбавителя;

(c) от около 0,5% до около 1% смазывающего вещества;

(d) около 0,5% глиданта; и

(e) около 2% разрыхлителя.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где указанная таблетка включает в расчете на общую массу 100%:

(a) от около 11% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 61% до около 72% разбавителя;

(c) около 1% смазывающего вещества;

(d) от около 2% до около 10% связывающего вещества;

(e) около 0,5% глиданта; и

(f) от около 2% до около 5% разрыхлителя.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением в диапазоне доз от около 5 мг до около 200 мг.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, где общая масса таблетки с немедленным высвобождением составляет от около 100 мг до около 600 мг.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, где фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением включает,

- i) менее 0,5% примеси хлора;
- ii) менее 0,5% неизвестной примеси;
- iii) менее 1% общей примеси.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, где чистота 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата составляет около 99,3%.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, где 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрат высвобождается от около 85% до около 100% в течение 30 минут.

Подробное описание изобретения

Если не указано иное, следующие термины, используемые в описании и формуле изобретения, имеют значения, приведенные ниже:

Термин «фармацевтически приемлемые эксципиенты», как используется в настоящем описании, относится к разбавителям, разрыхлителям, связывающим веществам, смазывающим веществам, глидантам, полимерам, покрывающим агентам, растворителям, соразтворителям, консервантам, смачивающим агентам, загустителям, противовспенивающим средствам, подсластителям, ароматизаторам, антиоксидантам, красителям, солюбилизаторам, пластификаторам или диспергирующим агентам и тому подобное. Фармацевтические композиции по настоящему изобретению могут быть получены общепринятым способом с использованием одного или нескольких фармацевтически приемлемых эксципиентов.

"Связывающее вещество", используемое в композиции по настоящему изобретению, способно удерживать ингредиенты вместе и формировать гранулы с необходимой механической прочностью. Пример связывающих веществ включает, без ограничения, поливинилпирролидон (повидон (PVPK30)), полиэтиленгликоль (PEG), сахараиды, желатины, прежелатинизированные крахмалы, гидроксипропилцеллюлозу, гидроксипропилметилцеллюлозу (HPMC) и простые эфиры целлюлозы.

"Разбавитель", используемый в композиции по настоящему изобретению, способен обеспечить объемистость для получения желаемой фармацевтической композиции с немедленным высвобождением. Предпочтительными разбавителями являются неорганические фосфаты, такие как двухосновный фосфат кальция, сульфат кальция или дикальций фосфат дигидрат; сахара, такие как лактоза, гидрат лактозы, моногидрат лактозы, ангидрат лактозы, сахароза, декстроза, эритрит, лактилол, ксилит, сорбитол, маннитол или мальтитол; целлюлоза или производные целлюлозы, такие как микрокристаллическая целлюлоза; Avicel, Avicel PH 101, Avicel PH 102 или Avicel PH 103, кукурузный крахмал, Starcap-1500, Starlac и изомальт.

"Разрыхлитель", используемый в композиции по настоящему изобретению, способен облегчать распад фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, полученной из композиции при контакте с водной средой. Предпочтительными разрыхлителями являются альгиновая кислота или альгинат натрия; целлюлоза или производные целлюлозы, такие как карбоксиметилцеллюлоза натрия, кроскармеллоза натрия, порошкообразная целлюлоза или кроскармеллоза; железообменная смола, такая как амберлит, камеди, такие как агар, плоды рожкового дерева, карая, пектин и трагакант, кросповидон (поперечно-сшитый гомополимер N-винил-2-пирролидинона, то есть поперечно-сшитый 1-этенил-2-пирролидинон);, натрия крахмала гликолят или крахмал.

"Смазывающее вещество", используемое в композиции по настоящему изобретению, способно предотвращать комкование

ингредиентов и прилипание к устройству, на котором он сформирован, например, предотвращая прилипание к поверхности верхнего пуансона (отрыв) или нижнего пуансона (прилипание) таблеточного пресса. Предпочтительными смазывающими веществами являются жирные кислоты или производные жирных кислот, такие как стеарат кальция, глицерилмоностеарат, глицерил пальмитостеарат, тальк, стеарат магния, лаурилсульфат натрия, стеарилфумарат натрия, стеарат цинка, стеариновая кислота или гидрогенизированное растительное масло; полиалкиленгликоли, такие как полиэтиленгликоль (PEG) или бензоат натрия и тому подобное.

"Глидант", используемый в композиции по настоящему изобретению, способен увеличивать текучесть, выбран из группы, состоящей из коллоидный диоксид кремния (Aerosil), высших жирных кислот, солей металлов, талька и тому подобного или их смесей.

"Подкисляющий агент", используемый в композиции по настоящему изобретению, способен повышать кислотность, выбран из группы, состоящей из лимонной кислоты, винной кислоты, fumarовой кислоты, хлористоводородной кислоты, малеиновой кислоты, уксусной кислоты, азотной кислоты и тому подобного.

«Окрашивающее вещество» (или «краситель»), используемый в композиции по настоящему изобретению, может представлять собой одно или несколько соединений, которые придают композиции желаемый цвет. Добавление красителя может быть использовано, например, для того, чтобы таблетки с различной активностью можно было легко различить. Пример красителя включает, но не ограничивается ими, бета-каротин, индигокармин, желтый солнечного заката FCF, тартразин, синий блестящий FCF, диоксид титана, хинолиновый желтый, красный очаровательный AC, хинизарин зеленый CC и оксиды железа, которые приняты повсеместно.

«Активный ингредиент», определенный в настоящем изобретении, представляет собой 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрат.

Термин «около» означает в диапазоне допустимой погрешности

для конкретного значения, как определено специалистом в данной области техники, которое будет зависеть отчасти от того, как измерено или определено значение, то есть от ограничений системы измерения. Термин «около», как используется в настоящем документе, относится к определенному диапазону значения $\pm 10\%$. Например, около 2% означает от 1,8% до 2,2%, около 5% означает от 4,5% до 5,5%, около 10% означает от 9% до 11% и около 40% означает от 36% до 44%.

Термин «фармацевтически приемлемая соль», как используется в настоящем документе, относится к солям активного ингредиента и получают реакцией с подходящей кислотой или производным кислоты в зависимости от конкретных заместителей в соединениях, описанных в настоящем документе. Фармацевтически приемлемая соль включает, но не ограничивается ими, димезилат моногидратную соль, дигидрохлоридную соль, оксалатную соль, тартратную соль и тому подобное. Предпочтительно, фармацевтически приемлемая соль представляет собой димезилат моногидратную соль и дигидрохлоридную соль. Более предпочтительно, фармацевтически приемлемая соль представляет собой димезилат моногидратную соль.

Термин «пациент», как используется в настоящем документе, относится к животному. Предпочтительно термин «пациент» относится к млекопитающему. Термин млекопитающее включает животных, таких как мыши, крысы, собаки, кролики, свиньи, обезьяны, лошади и человек. Более предпочтительно пациент является человеком.

Термин «композиция с немедленным высвобождением» относится к композиции активного ингредиента, которая быстро распадается и высвобождает более 85% за 30 минут.

Термин «примесь», как используется в настоящем документе, относится к любому компоненту лекарственного вещества, которое не является химическим веществом, определяемым как лекарственное вещество, и, кроме того, для лекарственного продукта любой компонент, который не является ингредиентом состава.

Фармацевтические композиции с немедленным высвобождением по настоящему изобретению можно использовать для лечения или

профилактики болезни Альцгеймера и других нарушений памяти и когнитивной функции, таких как синдром дефицита внимания и гиперактивности, болезнь Паркинсона, шизофрения, деменция с тельцами Леви, сосудистая деменция или лобно-височная деменция. Фармацевтическую композицию с немедленным высвобождением по настоящему изобретению можно вводить перорально в эффективном количестве млекопитающему (особенно человеку) субъекту для лечения или профилактики вышеупомянутых нарушений.

Эффективная доза фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрат составляет около 5 мг до около 200 мг. Фармацевтическую композицию с немедленным высвобождением можно вводить от 1 до 3 раз в день, в зависимости от состояния пациентов. Общая масса фармацевтической композиции с немедленным высвобождением по настоящему изобретению составляет от около 100 мг до 600 мг.

Соединение 1 относится к классу I согласно классификации BCS, основанной на экспериментальных результатах заявителей, и, следовательно, размер частиц соединения 1 не влияет на лечение пациента.

В одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей:

Ингредиент	диапазон (% мас./мас.)	Предпочтительный диапазон (% мас./мас.)
Соединение 1 (активный ингредиент)	2-60	10-50
Разбавитель	36-97	40-90
Связывающее вещество	0-10	3-5
Разрыхлитель	0-5	2-4
Смазывающее вещество	0,5-2	0,5-1
Глидант	0,5-1	0,5-1
Подкисляющий агент	0-2	0-1

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение

относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей от около 2% до около 3% масс. 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей от около 10% до около 40% масс. 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей от около 20% до около 40% масс. 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей от около 30% до около 50% масс. 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей от около 30% до около 60% масс. 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей; около 40% до около 80% масс. разбавителя.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей около 70% до около 90% масс. разбавителя.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей около 20% до около 40% масс. разбавителя.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением в форме таблетки или капсулы.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где таблетка включает,

(a) от около 2% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 36% до около 97% микрокристаллической целлюлозы;

(c) от около 0,5% до около 2% стеарата магния;

(d) от около 0,5% до около 1% коллоидного диоксида кремния;

(e) 0% до около 5% кросповидона; и

(f) 0% до около 2% лимонной кислоты.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к таблетке с немедленным высвобождением, где таблетка включает,

(a) от около 2% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 36% до около 97% микрокристаллической целлюлозы;

(c) от около 0,5% до около 2% стеарата магния;

(d) от около 0,5% до около 1% коллоидного диоксида кремния;

(e) 0% до около 10% повидона;

(f) 0% до около 5% кросповидона; и

(g) 0% до около 2% лимонной кислоты.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей от около 40% до около 80% масс. микрокристаллической целлюлозы.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей от около 70% до около 90% масс. микрокристаллической целлюлозы.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей от около 20% до около 40% масс. микрокристаллической целлюлозы.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей около 2% масс. кросповидона.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей около 1% масс. лимонной кислоты.

В еще одном варианте осуществления настоящее изобретение относится к фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей около 4% масс. повидона.

В другом аспекте настоящее изобретение относится к применению фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов, для лечения болезни Альцгеймера, нарушений памяти и когнитивной функции, выбранных из синдрома дефицита внимания и гиперактивности, болезни Паркинсона, шизофрении, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции или лобно-височной деменции.

В еще одном аспекте настоящее изобретение относится к способу лечения болезни Альцгеймера, нарушений памяти и когнитивной функции, выбранных из синдром дефицита внимания и гиперактивности, болезни Паркинсона, шизофрении, деменции с тельцами Леви, сосудистой деменции или лобно-височной деменции, включающей введение пациенту терапевтически эффективного количества фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль и один или несколько фармацевтически приемлемых эксципиентов.

Способы получения фармацевтической композиции с немедленным высвобождением

В другом аспекте настоящее изобретение относится к способу получения фармацевтической композиции с немедленным высвобождением, включающей 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль.

Получение фармацевтической композиции с немедленным высвобождением включает два способа: а) способ прямого прессования и б) способ влажной грануляции.

В одном варианте осуществления получение фармацевтической композиции с немедленным высвобождением с использованием способа прямого прессования включает следующие стадии:

а) взвешивания активного ингредиента и одного или двух разбавителя(ей) и просеивания через сито номер 40;

б) смешивания просеянного активного ингредиента и одного или двух разбавителя(ей);

с) взвешивания смазывающего вещества, глиданта, разрыхлителя и подкисляющего агента и просеивания через сито номер 40;

д) добавления смеси, полученной на стадии (с), на стадию (б) и перемешивания смеси в течение 5-20 минут с образованием гомогенной смеси; и

е) прессования смеси со смазывающим веществом с получением требуемой лекарственной формы.

Полученные выше лекарственные формы могут быть необязательно покрыты полимерами, растворителями и красителями с помощью способов, известных в данной области.

В другом варианте осуществления получение фармацевтической композиции с немедленным высвобождением с использованием способа влажного гранулирования включает следующие стадии:

а) взвешивания активного ингредиента, разбавителей и суперразрыхлителя;

б) просеивания взвешенных материалов через сито номер 40;

с) смешивания просеянного активного ингредиента, разбавителей и суперразрыхлителя в течение 10 минут в восьмиугольном смесителе;

д) взвешивания связывающего вещества и растворения в

необходимом количестве очищенной воды;

е) переноса активного ингредиента, разбавителей и суперразрыхлителя в RMG (высокоскоростной смеситель-гранулятор);

ф) добавления связующего раствора по каплям в RMG для образования когезионной массы;

г) сушки смеси в полочной сушилке при 50°C;

h) пропускания смеси через сито # 18 меш для образования гранул;

и) взвешивания смазывающего вещества и глиданта и пропускания через сито номер 40;

j) добавления смеси, полученной на стадии (h), на стадию (i) и перемешивания в течение 10 минут в восьмиугольном смесителе; и

к) прессования смеси со смазывающим веществом с получением требуемой лекарственной формы.

Полученные выше дозированные формы могут быть необязательно покрыты полимерами, растворителями и красителями способами, известными в данной области техники.

Аббревиатуры:

AUC: площадь под фармакокинетической кривой

C_{max}: Максимальная концентрация в плазме

HDPE: Полиэтилен высокой плотности

HPMC: гидроксипропилметилцеллюлоза

ВЭЖХ: высокоэффективная жидкостная хроматография

кг: Килограмм

LC-MS/MS: жидкостная хроматография/тандемная масс-спектрометрия

мг: миллиграмм

мл: миллилитр

нг: нанограмм

н: нормальность

об/мин: оборотов в минуту

RMG: высокоскоростной смеситель-гранулятор

T_{max}: Время максимальной концентрации в плазме

T_{1/2}: время полувыведения

°С: Градус Цельсия

% мас./мас.: Процент масса/масса

УФ: ультрафиолетовое излучение

Примеры

Следующие примеры представлены для иллюстрации предпочтительных вариантов осуществления изобретения и не предназначены для ограничения объема настоящего изобретения.

Пример 1: Фармацевтическая композиция соединения 1 таблеток с немедленным высвобождением.

При использовании ряда ингредиентов (% мас./мас.), указанных в приведенной ниже таблице, и процедур, описанных в вышеупомянутых способах получения, получают таблетки с немедленным высвобождением 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата.

Ингредиент	Диапазон (% мас./мас.)
Соединение 1	2-60
Связывающее вещество	0-5
Разбавитель	36-97
Разрыхлитель	0-4
Смазывающее вещество	0,5-2
Глидант	0,5-1
Подкисляющий агент	0-2

Пример 2:

Приготовление таблетки с немедленным высвобождением способом прямого прессования:

Композиция 5 мг дозы таблетки с немедленным высвобождением:

Ингредиент	% мас./мас.	мг/таблетка
Соединение 1	2,47	7,41 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	96,03	288,09
Стеарат магния	1	3
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,5
Всего	100	300

[#] эквивалентно 5 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-

[(4-метил-1-пиперазинил) метил] -1Н-индола (свободное основание соединения) .

Способ получения таблетки с немедленным высвобождением:

Все ингредиенты точно взвешивали (Соединение 1 2,47%, Avicel PH 102 96,03%) и просеивали с использованием сита номер 40. Просеянное соединение 1 и Avicel PH 102 смешивали в течение 10 минут в восьмиугольном смесителе. Полученную смесь добавляли к стеарату магния (1%) и aerosil (0,5%) и перемешивали в течение 10 минут в восьмиугольном смесителе. Смесь со смазывающим веществом прессовали с использованием круглых вогнутых пуансонов 9 мм и штамповали на роторном таблеточном прессе для получения таблетки 300 мг.

Примеры 3-52 получают способом получения примера 2, используя соответствующее количество активного ингредиента, разбавителя(ей), разрыхлителя, смазывающего вещества и с/без подкисляющего агента.

Примеры 3-16:

Композиции 25 мг дозы таблеток с немедленным высвобождением:

Ингредиент	Пример 3		Пример 4	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	12,34	37,02 [#]	14,81	37,02 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	86,16	258,48	83,69	209,23
Стеарат магния	1	3	1	2,5
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,5	0,5	1,25
Всего	100	300	100	250

[#] эквивалентно 25 мг 1- [(2-бромфенил) сульфонил] -5-метокси-3-

[(4-метил-1-пиперазинил) метил] -1Н-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 5		Пример 6	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	37,03	37,03 [#]	12,42	37,26 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	61,47	61,47	84,08	252,24
Стеарат магния	1	1	1	3
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	0,5	0,5	1,5
Кросповидон	-	-	2	6
Всего	100	100	100	300

[#] эквивалентно 25 мг 1- [(2-бромфенил) сульфонил] -5-метокси-3- [(4-метил-1-пиперазинил) метил] -1Н-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 7		Пример 8	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	16,93	37,25 [#]	16,93	37,25 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	79,57	175,05	81,57	179,45
Стеарат магния	1	2,2	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,1	0,5	1,1
Кросповидон	2	4,4	-	-
Всего	100	220	100	220

[#] эквивалентно 25 мг 1- [(2-бромфенил) сульфонил] -5-метокси-3- [(4-метил-1-пиперазинил) метил] -1Н-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 9		Пример 10	
	(% мас./м ас.)	мг/табл етка	(% мас./м ас.)	мг/табл етка
Соединение 1	16,93	37,25 [#]	16,93	37,25 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	40,78	89,72	-	-
Моногидрат лактозы	40,79	89,73	-	-
Двухосновный кальция фосфат дигидрат	-	-	81,57	179,45
Стеарат магния	1	2,2	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,1	0,5	1,1
Всего	100	220	100	220

[#] эквивалентно 25 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 11		Пример 12	
	(% мас./м ас.)	мг/табл етка	(% мас./м ас.)	мг/таблет ка
Соединение 1	16,93	37,25 [#]	16,93	37,25 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	40,78	89,72	40,78	89,72
Моногидрат лактозы	-	-	40,79	89,73
Крахмал (Starlac)	40,79	89,73	-	-
Стеарат магния	1	2,2	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,1	0,5	1,1
Всего	100	220	100	220

[#] эквивалентно 25 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

	Пример 13	Пример 14

Ингредиент	(% мас./м ас.)	мг/табл етка	(% мас./м ас.)	мг/табл етка
Соединение 1	16,93	37,25 [#]	16,93	37,25 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	40,78	89,72	81,57	179,45
Крахмал (Starlac)	40,79	89,73	-	-
Стеарат магния	1	2,2	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,1	0,5	1,1
Всего	100	220	100	220

[#] эквивалентно 25 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 15		Пример 16	
	(% мас./м ас.)	мг/табл етка	(% мас./м ас.)	мг/таблетка
Соединение 1	16,93	37,25 [#]	16,93	37,25 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	-	-	80,57	177,25
Крахмал (Starlac)	81,57	179,45	-	-
Стеарат магния	1	2,2	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,1	0,5	1,1
Лимонная кислота	-	-	1	2,2
Всего	100	220	100	220

[#] эквивалентно 25 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Примеры 17-38:

Композиции 50 мг дозы таблеток с немедленным высвобождением:

Ингредиент	Пример 17		Пример 18	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	29,62	74,05 [#]	29,62	74,05 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	66,63	166,58	-	-
изомальт	-	-	68,88	172,2
Стеарат магния	1,25	3,12	1	2,5
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,25	0,5	1,25
Кросповидон	2	5	-	-
Всего	100	250	100	250

[#] эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 19		Пример 20	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	29,62	74,05 [#]	28,8	72 [#]
Крахмал (Starlac)	68,88	172,2	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 113)	-	-	69,45	173,63
Стеарат магния	1	2,5	1,25	3,12
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,25	0,5	1,25
Всего	100	250	100	250

[#] эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 21		Пример 22	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка

	с.)		с.)	
Соединение 1	28,8	72 [#]	29,62	74,05 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	69,45	173,63	-	-
Моногидрат лактозы	-	-	68,63	171,58
Стеарат магния	1,25	3,12	1,25	3,12
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,25	0,5	1,25
Всего	100	250	100	250

[#] эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 23		Пример 24	
	(% мас./мас.)	мг/табл етка	(% мас./мас. .)	мг/табл етка
Соединение 1	29,62	74,05 [#]	28,8	72 [#]
Крахмал (Starcap 1500)	68,63	171,58	-	-
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101)	-	-	69,45	173,63
Стеарат магния	1,25	3,12	1,25	3,12
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,25	0,5	1,25
Всего	100	250	100	250

[#] эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 25		Пример 26	
	(% мас./м ас.)	мг/таб летка	(% мас./м ас.)	мг/табле тка
Соединение 1	29,62	74,05 [#]	29,62	74,05 [#]

Декстроза моногидрат	68,88	172,2	-	-
Маннитол	-	-	68,88	172,2
Стеарат магния	1	2,5	1	2,5
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,25	0,5	1,25
Всего	100	250	100	250

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 27		Пример 28	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	37,03	74,06 [#]	29,62	74,05 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	61,47	122,94	-	-
Дикальций фосфат дигидрат	-	-	68,63	171,58
Стеарат магния	1	2	1,25	3,12
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1	0,5	1,25
Всего	100	200	100	250

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 29		Пример 30	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	29,62	74,05 [#]	29,62	74,05 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 101)	68,63	171,58	-	-
Моногидрат лактозы	-	-	66,63	166,58
Стеарат магния	1,25	3,12	1,25	3,12
Коллоидный диоксид кремния	0,5	1,25	0,5	1,25

(Aerosil®)				
Кросповидон	-	-	2	5
Всего	100	250	100	250

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 31		Пример 32	
	(% мас./м ас.)	мг/табл етка	(% мас./м ас.)	мг/табл етка
Соединение 1	29,62	74,05#	29,62	74,05#
Крахмал (Starcap 1500)	-	-	66,63	166,58
Дикальций фосфат дигидрат	66,63	166,58	-	-
Стеарат магния	1,25	3,12	1,25	3,12
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,25	0,5	1,25
Кросповидон	2	5	2	5
Всего	100	250	100	250

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 33		Пример 34	
	(% мас./м ас.)	мг/табл етка	(% мас./м ас.)	мг/таблетка
Соединение 1	29,62	74,05#	29,62	74,05#
Моногидрат лактозы	66,63	166,58	-	-
Микrokристаллическая целлюлоза (Avicel 101)	-	-	66,63	166,58
Стеарат магния	1,25	3,12	1,25	3,12
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,25	0,5	1,25

Кросповидон	2	5	2	5
Всего	100	250	100	250

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 35		Пример 36	
	(% мас./м ас.)	мг/табл етка	(% мас./м ас.)	мг/таблетка
Соединение 1	24,83	74,5 [#]	33,86	74,5 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	71,67	215	62,64	137,8
Стеарат магния	1	3	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,5	0,5	1,1
Кросповидон	2	6	2	4,4
Всего	100	300	100	220

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 37		Пример 38	
	(% мас./м ас.)	мг/табл етка	(% мас./м ас.)	мг/таблетка
Соединение 1	12,35	74,1 [#]	49,67	74,51 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	84,15	504,9	49,83	70,24
Стеарат магния	1	6	1	1,5
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	3	0,5	0,75
Кросповидон	2	12	2	3
Всего	100	600	100	150

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-

[(4-метил-1-пиперазинил) метил] -1H-индола (свободное основание соединения)

Пример 39-43:

Композиции 75 мг дозы таблеток с немедленным высвобождением:

Ингредиент	Пример 39		Пример 40	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	37,25	111,75 [#]	50,79	111,74 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	59,25	177,75	45,71	100,56
Стеарат магния	1	3	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil [®])	0,5	1,5	0,5	1,1
Кросповидон	2	6	2	4,4
Всего	100	300	100	220

[#] эквивалентно 75 мг 1- [(2-бромфенил) сульфонил] -5-метокси-3- [(4-метил-1-пиперазинил) метил] -1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 41		Пример 42	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	50,8	111,76 [#]	50,8	111,76 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	46,7	102,74	47,7	104,94
Стеарат магния	1	2,2	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil [®])	0,5	1,1	0,5	1,1
Лимонная кислота	1	2,2	-	-
Всего	100	220	100	220

[#] эквивалентно 75 мг 1- [(2-бромфенил) сульфонил] -5-метокси-3- [(4-метил-1-пиперазинил) метил] -1H-индола (свободное основание соединения)

соединения)

Ингредиент	Пример 43	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	50,8	111,76 [#]
Крахмал (Starlac)	47,7	104,98
Стеарат магния	1	2,2
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,1
Всего	100	220

[#] эквивалентно 75 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Примеры 44-50:

Композиции 100 мг дозы таблеток с немедленным высвобождением:

Ингредиент	Пример 44		Пример 45	
	(% мас./мас. с.)	мг/табл етка	(% мас./мас. с.)	мг/табл етка
Соединение 1	49,36	148,08 [#]	49,37	148,11 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	49,14	147,42	49,13	147,39
Стеарат магния	1	3	1	3
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,5	0,5	1,5
Всего	100	300	100	300

[#] эквивалентно 100 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 46		Пример 47	
	(% мас./мас.)	мг/табл етка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
)		а	

Соединение 1	59,24	148,1 [#]	37,03	148,12 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	39,26	98,15	61,47	245,88
Стеарат магния	1	2,5	1	4
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,25	0,5	2
Всего	100	250	100	400

[#] эквивалентно 100 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 48		Пример 49	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	49,67	149,01 [#]	59,6	149 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	47,33	141,99	36,9	92,25
Стеарат магния	0,5	1,5	1	2,5
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,5	0,5	1,25
Кросповидон	2	6	2	5
Всего	100	300	100	250

[#] эквивалентно 100 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индола (свободное основание соединения)

Ингредиент	Пример 50	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	24,7	148,2 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	71,8	430,8
Стеарат магния	1	6
Коллоидный диоксид кремния	0,5	3

(Aerosil®)		
Кросповидон	2	12
Всего	100	600

эквивалентно 100 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Примеры 51-52:

Композиция 150 мг и 200 мг дозы таблеток с немедленным высвобождением:

Ингредиент	Пример 51		Пример 52	
	(% мас./мас. с.)	мг/таблетка	(% мас./мас. с.)	мг/таблетка
Соединение 1	49,67	223,52*	49,67	298,02#
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	46,83	210,73	46,83	280,98
Стеарат магния	1	4,5	1	6
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	2,25	0,5	3
Кросповидон	2	9	2	12
Всего	100	450	100	600

* эквивалентно 150 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

эквивалентно 200 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Пример 53:

Получение таблетки с немедленным высвобождением с использованием способа влажной грануляции

Композиция 50 мг таблетки с немедленным высвобождением:

Ингредиент	% мас./мас.	мг/таблетка
Соединение 1	24,67	74#
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	66,83	200,5

повидон	4,0	12
Кросповидон	3,0	9
Стеарат магния	1,0	3
Коллоидный диоксид кремния (Aerosil®)	0,5	1,5
Всего	100	300

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Способ получения таблетки с немедленным высвобождением:

Все ингредиенты точно взвешивали (Соединение 1 24,67%, Avicel PH 102 66,83% и кросповидон 3%) и просеивали с использованием сита номер 40. Просеянное соединение 1, Avicel PH 102 и кросповидон смешивали в течение 10 минут в восьмиугольном смесителе. Полученную смесь переносили в RMG и по каплям добавляли связующий раствор повидона (повидон (4%) растворяли в очищенной воде) в RMG с образованием когезионной массы. Полученную смесь сушили в полочной сушилке при 50°C. Высушенную смесь пропускали через сито № 18 меш с образованием гранул. Полученные гранулы смешивали со стеаратом магния и aerosil и смесь перемешивали в течение 10 минут в восьмиугольном смесителе. Смесь со смазывающим веществом прессовали с использованием круглых вогнутых пуансонов 9 мм и штамповали на роторном таблеточном прессе для получения таблетки 300 мг.

Примеры 54-55:

Следующие примеры получали способом получения примера 53.

Композиция 50 мг таблеток с немедленным высвобождением:

Ингредиент	Пример 54		Пример 55	
	(% мас./мас.)	мг/таблетка	(% мас./мас.)	мг/таблетка
Соединение 1	24,67	74 [#]	24,67	74 [#]
Микрокристаллическая целлюлоза (Avicel PH 102)	65,83	197,5	64,83	194,5

ПОВИДОН (PVP K30)	4,0	12	-	-
НРМС	-	-	5,0	15
Натрия крахмала гликолят	4,0	12	-	-
Кроскармеллоза натрия	-	-	4,0	12
Стеарат магния	1	3	1	3
Aerosil	0,5	1,5	0,5	1,5
Всего	100	300	100	300

эквивалентно 50 мг 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола (свободное основание соединения)

Пример 56:

Исследования растворения таблеток с немедленным высвобождением

Исследования растворения проводили для таблеток с немедленным высвобождением по настоящему изобретению, для определения % высвобождения активного ингредиента через различные промежутки времени.

Протокол:

Растворение осуществляли в соответствии с общими процедурами фармакопеи США с использованием оборудования для определения скорости растворения II (способ с использованием лопастной мешалки). Таблетку с немедленным высвобождением помещали в 900 мл искусственного желудочного сока (рН 1,2), 0,1 н хлористоводородной кислоты или воды при 37°C со скоростью вращения лопастей 50 об/мин/100 об/мин и измерением количества растворенного активного ингредиента (особенно с использованием УФ-излучения при 255 нм или с использованием ВЭЖХ, длина волны 220 нм) через 15 и 30 минут.

Результаты:

Данные исследований растворения таблеток с немедленным высвобождением приведены в таблице ниже.

№ п/п	Примеры	Время (мин)	% высвобод	№ п/п	Примеры	Время (мин)	% высвобод
-------	---------	-------------	------------	-------	---------	-------------	------------

			ения активного ингредиен та				ения активного ингредиен та
1	Пример 2	15	97	19	Пример 25	15	98
		30	97			30	97
2	Пример 3	15	108	20	Пример 26	15	104
		30	105			30	103
3	Пример 4	15	85	21	Пример 27	15	102
		30	97			30	106
4	Пример 6	15	103	22	Пример 30	15	104
		30	106			30	104
5	Пример 7	15	103	23	Пример 32	15	98
		30	103			30	100
6	Пример 12	15	103	24	Пример 33	15	102
		30	104			30	101
7	Пример 13	15	97	25	Пример 37	15	98
						30	96
		30	100	26	Пример 38	15	98
						30	102
8	Пример 14	15	100	27	Пример 40	15	101
		30	100			30	101
9	Пример 15	15	102	28	Пример 41	15	100
		30	102			30	100
10	Пример 16	15	96	29	Пример 42	15	100
		30	97			30	100
11	Пример 17	15	102	30	Пример 43	15	106
		30	101			30	108
12	Пример 18	15	98	31	Пример 47	15	82
		30	98			30	94
13	Пример 19	15	100	32	Пример 48	15	105
		30	99			30	105
14	Пример 20	15	102	33	Пример 50	15	101
						30	99
		30	107	34	Пример 51	15	98
						30	96
15	Пример 21	15	107	35	Пример 52	15	99

		30	106	33	Пример 53	15	99
16	Пример 22	15	101			34	Пример 54
		30	103	15	100		
17	Пример 23	15	99	35	Пример 55	30	100
		30	99			15	101
18	Пример 24	15	105			30	101
		30	105				

Пример 57:

Исследование стабильности таблеток с немедленным высвобождением

Исследование стабильности проводили для оценки стабильности таблеток с немедленным высвобождением и профиля примесей по настоящему изобретению при различных условиях хранения.

Исследования стабильности проводили при температуре окружающей среды, 40°C/75% относительной влажности и 60°C в сушильной камере в течение 6 месяцев.

Протокол:

Таблетки с немедленным высвобождением упаковывали в ПЭНД флаконы с полиэтиленовыми прокладками с влагопоглотителем в течение 6 месяцев при различных условиях хранения. Образцы анализировали в отношении чистоты с помощью ВЭЖХ.

Результаты:

Растворение:

Данные о растворении примеров для разных моментов времени в условиях ускоренного хранения приведены в таблице ниже.

No п/п	Примеры	Время (мин)	% высвобождения активного ингредиента			
			День 1	1 месяц	3 месяца	6 месяцев
1	Пример 18	30	106	106	90	104
2	Пример 20	30	91	99	89	97
3	Пример 21	30	98	99	103	102

4	Пример 22	30	99	100	103	99
5	Пример 37	30	96	99	100	102
6	Пример 38	30	102	101	100	99
7	Пример 50	30	99	99	99	99

Заключение:

Авторы изобретения не наблюдали значительных изменений в растворении таблеток с немедленным высвобождением после хранения в течение 6 месяцев при ускоренных условиях хранения (т.е. при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$ при относительной влажности $75 \pm 5\%$ (RH)).

Чистота:

Чистота таблетки с немедленным высвобождением в день 1 приведена в таблице ниже.

№ п/п	Номер примера	Доза (мг)	Чистота активного ингредиента (%)	Хлор примесь (%)	Максимальная неизвестная примесь (%)	Другие неизвестные примеси (%)	Всего примесей (%)
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

Чистота таблеток с немедленным высвобождением при различных условиях хранения в конце 6 месяцев приведена в таблице ниже.

№ п/п	Пример номер	Доза (мг)	Условия хранения	чистота (%)	Хлор примесь (%)	Максимальная неизвестная примесь (%)	Другие примеси (%)	Всего примесей (%)
1	18	75	60°C сушильная камера	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
4	22	75	60°C сушильная камера	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

Заключение:

Авторы изобретения не наблюдали значительных изменений чистоты активного ингредиента при различных условиях хранения. Как видно из приведенных выше данных о стабильности, активный ингредиент в таблетках с немедленным высвобождением по настоящему изобретению стабилен по меньшей мере в течение шести месяцев в условиях ускоренного хранения.

Пример 58:

Фармакокинетическое исследование *in-vivo* таблеток с немедленным высвобождением

Фармакокинетическое исследование на собаках проводили для подтверждения данных о растворении Соединения 1.

Порядок эксперимента фармакокинетического исследования на собаках

Самцов собак породы бигль (10 ± 2 кг) использовали в качестве экспериментальных животных. Каждую собаку содержали в отдельных клетках. Животным не давали есть в течение ночи перед пероральным введением (р.о.), а пищевые гранулы давали через 2 часа после введения дозы. Двум собакам породы бигль (~11 мг/кг) перорально вводили таблетки с немедленным высвобождением, полученные с помощью фармацевтических композиций, раскрытых в примере 48.

В каждый момент времени кровь (0,5 мл) забирали через головную вену. Собранную кровь переносили в помеченную пробирку Эппендровфа, содержащую 10 мкл гепарина в качестве антикоагулянта. Обычно пробы крови забирали в следующие моменты времени: до введения дозы, через 0,25, 0,5, 1, 1,5, 2, 3, 5, 7,

12, 24, 30 и 48 часов после введения дозы (n=2). Кровь центрифугировали при 4000 об/мин в течение 10 минут. Плазму отделяли и хранили при -20°C до анализа. Концентрации активного ингредиента определяли количественно в плазме с помощью проверенного метода LC-MS/MS с использованием подходящей методики экстракции. Активный ингредиент определяли количественно в диапазоне калибровки около 0,2-200 нг/мл.

Фармакокинетические параметры C_{\max} , T_{\max} , AUC_{0-t} и $T_{1/2}$ were рассчитывали с использованием стандартной некомпартментальной модели Phoenix WinNonlin версия 6.2 пакет программного обеспечения.

Результаты этого исследования приведены в таблице ниже.

Штамм/ Пол	Доза (мг/кг г)	Лекарствен ная форма	C_{\max} (нг/мл)	T_{\max} (часы)	AUC_{0-t} (нг.ч/мл)	$T_{1/2}$ (часы)
Собака породы бигль	~11	таблетка	60±16	1,25± 0,35	251±27	5,97±0,40

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением, включающая:

a) 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол или его фармацевтически приемлемую соль;

b) разбавитель ;

c) смазывающее вещество;

d) глидант;

e) необязательно связывающее вещество;

f) необязательно разрыхлитель; и

g) необязательно подкисляющий агент.

2. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением, включающая:

a) 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрат;

b) разбавитель;

c) смазывающее вещество;

d) глидант;

e) необязательно связывающее вещество;

f) необязательно разрыхлитель; и

g) необязательно подкисляющий агент.

3. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по п.1 или п.2, где указанная композиция включает в расчете на общую массу композиции 100%:

(a) от около 2% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 36% до около 97% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей;

(c) от около 0,5% до около 2% смазывающего вещества;

(d) от около 0,5% до около 1% глиданта;

(e) 0% до около 10% связывающего вещества;

(f) 0% до около 5% разрыхлителя; и

(g) 0% до около 2% подкисляющего агента.

4. Фармацевтические композиции с немедленным высвобождением

по любому из п.п.1-3, где композиция в расчете на общую массу композиции 100% выбрана из группы, состоящей из:

1) (a) от около 2% до около 3% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата, (b) от около 95% до около 97% разбавителя, (c) около 1% смазывающего вещества и (d) около 0,5% глиданта;

2) (a) от около 11% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата, (b) от около 61% до около 87% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей, (c) около 1% смазывающего вещества, (d) около 0,5% глиданта, (e) около 2% разрыхлителя и (f) около 1% подкисляющего агента;

3) (a) от около 24% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата (b) от около 61% до около 72% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей, (c) от около 1% до около 1,25% смазывающего вещества, (d) около 0,5% глиданта и (e) около 2% разрыхлителя;

4) (a) от около 37% до около 51% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата, (b) от около 45% до около 60% разбавителя, (c) около 1% смазывающего вещества, (d) около 0,5% глиданта, (e) около 2% разрыхлителя и (f) около 1% подкисляющего агента;

5) (a) от около 36% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата, (b) от около 36% до около 62% разбавителя, (c) от около 0,5% до около 1% смазывающего вещества, (d) около 0,5% глиданта и (e) около 2% разрыхлителя; и

6) (a) от около 11% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата; (b) от около 61% до около 72% разбавителя; (c) от около 2% до около 5% связывающего вещества; (d) около 1% смазывающего вещества; (d) около 0,5% глиданта и (e) от около 2% до около 4% разрыхлителя.

5. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением

по любому из п.п.1-4, где доза 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 5 мг до около 200 мг.

6. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-5, где композиция находится в форме таблетки или капсулы.

7. Способ получения фармацевтической композиции с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-5, где способ включает:

a) взвешивание активного ингредиента и одного или двух разбавителя(ей) и просеивание через сито номер 40;

b) смешивание просеянного активного ингредиента и одного или двух разбавителя(ей);

c) взвешивание смазывающего вещества, глиданта, разрыхлителя и подкисляющего агента и просеивания через сито номер 40;

d) добавление смеси, полученной на стадии (c), на стадию (b) и перемешивание смеси в течение 5-20 минут с образованием однородной смеси;

e) прессование смеси со смазывающим веществом с получением композиции с немедленным высвобождением; и

f) необязательно покрытие полимерами, растворителями и красителями.

8. Способ получения фармацевтической композиции с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-5, где способ включает:

a) взвешивание активного ингредиента, разбавителей и суперразрыхлителя;

b) просеивание взвешенных материалов через сито номер 40;

c) смешивание просеянного активного ингредиента, разбавителей и суперразрыхлителя в течение 10 минут в восьмиугольном смесителе;

d) взвешивание связывающего вещества и растворение в необходимом количестве очищенной воды;

e) перенос активного ингредиента, разбавителей и

суперразрыхлителя в RMG;

f) добавление связующего раствора по каплям в RMG для образования когезионной массы;

g) сушку смеси в полочной сушилке при 50°C;

h) пропускание смеси через сито # 18 меш для образования гранул;

i) взвешивание смазывающего вещества и глиданта и пропускание через сито номер 40;

j) добавление смеси, полученной на стадии (h), в стадию (i) и перемешивание в течение 10 минут в восьмиугольном смесителе;

k) прессование смеси со смазывающим веществом с получением композиции с немедленным высвобождением; и

l) необязательно покрытие полимерами, растворителями и красителями.

9. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-4, где разбавитель выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, дикальций фосфат дигидрата, двухосновного фосфата кальция, сульфата кальция, лактозы, гидрата лактозы, ангидрата лактозы, сахарозы, декстрозы, декстрозы моногидрата, эритрита, лактилола, ксилита, сорбитола, маннитола, мальтитола, крахмала, прежелатинизированного крахмала и galenIQ-721.

10. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-4, где смазывающее вещество представляет собой стеарат магния.

11. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-4, где глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния и связывающее вещество представляет собой повидон и гидроксипропилметилцеллюлозу.

12. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-4, где разрыхлитель представляет собой кросповидон, натрия крахмала гликолят и кроскармеллозу натрия.

13. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-4, где подкисляющий агент

представляет собой лимонную кислоту.

14. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-4, где композиция имеет:

- i) менее 0,5% примеси хлора;
- ii) менее 0,5% неизвестной примеси;
- iii) менее 1% общей примеси.

15. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-4, где чистота 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата составляет около 99,3%.

16. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-4, где композиция имеет:

- i) около 99,3% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;
- ii) менее 0,5% примеси хлора;
- iii) менее 0,5% неизвестной примеси;
- iv) менее 1% общей примеси.

17. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-4, где 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрат высвобождается от около 85% до около 100% в течение 30 минут.

18. Композиция таблетки с немедленным высвобождением, включающая:

(a) от около 2% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 36% до около 97% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей;

(c) от около 0,5% до около 2% смазывающего вещества;

(d) от около 0,5% до около 1% глиданта;

(e) 0% до около 10% связывающего вещества;

(f) 0% до около 5% разрыхлителя; и

(g) 0% до около 2% подкисляющего агента.

19. Композиция таблетки с немедленным высвобождением по п.18, где композиция включает:

(a) от около 2% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 36% до около 97% микрокристаллической целлюлозы;

(c) от около 0,5% до около 2% стеарата магния;

(d) от около 0,5% до около 1% коллоидного диоксида кремния;

(e) 0% до около 5% повидона;

(f) 0% до около 4% кросповидона; и

(g) 0% до около 2% лимонной кислоты.

20. Композиция таблетки с немедленным высвобождением по п.16 или п.17, где общая масса таблетки с немедленным высвобождением составляет от около 100 мг до 600 мг.

По доверенности

**ИЗМЕНЕННАЯ ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ,
ПРЕДЛОЖЕННАЯ ЗАЯВИТЕЛЕМ ДЛЯ РАССМОТРЕНИЯ**

1. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением, которая включает в расчете на общую массу композиции, составляющую 100%:

a) от около 2% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли;

b) от около 36% до около 97% разбавителя или в общей сложности двух разбавителей; где разбавитель выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, двухосновного фосфата кальция, лактозы, гидрата лактозы, ангидрата лактозы, маннитола, крахмала, и изомальта;

c) от около 0,5% до около 2% смазывающего вещества; где смазывающее вещество представляет собой стеарат магния;

d) от около 0,5% до около 1% глиданта; где глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния;

e) от 0% до около 10% связывающего вещества; где связывающее вещество выбрано из группы, состоящей из повидона или гидроксипропилметилцеллюлозы;

f) от 0% до около 5% разрыхлителя; где разрыхлитель выбран из кросповидона, натрий крахмал гликолята и кроскармеллозы натрия и

g) от 0% до около 2% подкисляющего агента; где подкисляющий агент представляет собой лимонную кислоту.

2. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по п.1, где указанная композиция включает в расчете на общую массу композиции, составляющую 100%:

(a) от около 2% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 36% до около 97% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей; где разбавитель выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, двухосновного фосфата кальция, лактозы, гидрата лактозы, ангидрата лактозы, маннитола, крахмала, и изомальта;

(с) от около 0,5% до около 2% смазывающего вещества; где смазывающее вещество представляет собой стеарат магния;

(d) от около 0,5% до около 1% глиданта; где глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния;

(e) 0% до около 10% связывающего вещества; где связывающее вещество выбрано из группы, состоящей из повидона или гидроксипропилметилцеллюлозы;

(f) от 0% до около 5% разрыхлителя, где разрыхлитель выбран из кросповидона, натрий крахмал гликолята и кроскармеллозы натрия; и

(g) от 0% до около 2% подкисляющего агента; где подкисляющий агент представляет собой лимонную кислоту.

3. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по п.1 или 2, где композиция, составленная в расчете на общую массу композиции, равную 100%, выбрана из группы, состоящей из:

1) (a) от около 2% до около 3% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата, (b) от около 95% до около 97% разбавителя, (с) около 1% смазывающего вещества и (d) около 0,5% глиданта;

2) (a) от около 11% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата, (b) от около 61% до около 87% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей, (с) около 1% смазывающего вещества, (d) около 0,5% глиданта, (e) около 2% разрыхлителя и (f) около 1% подкисляющего агента;

3) (a) от около 24% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата (b) от около 61% до около 72% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей, (с) от около 1% до около 1,25% смазывающего вещества, (d) около 0,5% глиданта и (e) около 2% разрыхлителя;

4) (a) от около 37% до около 51% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1H-индол димезилат моногидрата, (b) от около 45% до около 60% разбавителя, (с) около 1% смазывающего вещества, (d) около 0,5% глиданта, (e) около 2% разрыхлителя и (f) около 1% подкисляющего

агента;

5) (a) от около 36% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата, (b) от около 36% до около 62% разбавителя, (c) от около 0,5% до около 1% смазывающего вещества, (d) около 0,5% глиданта и (e) около 2% разрыхлителя; и

6) (a) от около 11% до около 38% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата; (b) от около 61% до около 72% разбавителя; (c) от около 2% до около 5% связывающего вещества; (d) около 1% смазывающего вещества; (e) около 0,5% глиданта и (e) от около 2% до около 4% разрыхлителя.

4. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-3, где доза 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индола или его фармацевтически приемлемой соли составляет около 5 мг до около 200 мг.

5. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-4, где композиция находится в форме таблетки или капсулы.

6. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-3, где композиция содержит:

- i) менее 0,5% примеси хлора;
- ii) менее 0,5% неизвестной примеси;
- iii) менее 1% общей примеси.

7. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-3, где степень чистоты 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата составляет около 99,3%.

8. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-3, где композиция содержит:

- i) около 99,3% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;
- ii) менее 0,5% примеси хлора;
- iii) менее 0,5% неизвестной примеси;
- iv) менее 1% общей примеси.

9. Фармацевтическая композиция с немедленным высвобождением по любому из п.п.1-3, где от около 85% до около 100% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата высвобождается в течение 30 минут при испытании с вращающейся лопастью при 100 об/мин с 900 мл среды для растворения, 0,1н хлористоводородной кислоты или воды при 37°C.

10. Композиция с немедленным высвобождением по п.1, составленная в форме таблетки, где указанная композиция включает в расчете на общую массу композиции, равную 100%:

(а) от около 2% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат моногидрата;

(b) от около 36% до около 97% одного разбавителя или в общей сложности двух разбавителей; где разбавитель выбран из группы, состоящей из микрокристаллической целлюлозы, моногидрата лактозы, двухосновного фосфата кальция, лактозы, гидрата лактозы, ангидрата лактозы, маннитола, крахмала, и изомальта;

(с) от около 0,5% до около 2% смазывающего вещества; где смазывающее вещество представляет собой стеарат магния;

(d) от около 0,5% до около 1% глиданта; где глидант представляет собой коллоидный диоксид кремния;

(е) от 0% до около 10% связывающего вещества; где связывающее вещество выбрано из группы, состоящей из повидона или гидроксипропилметилцеллюлозы;

(f) от 0% до около 5% разрыхлителя; где разрыхлитель выбран из кросповидона, натрий крахмал гликолята и кроскармеллозы натрия; и

(g) от 0% до около 2% подкисляющего агента; где подкисляющий агент представляет собой лимонную кислоту.

11. Композиция с немедленным высвобождением в форме таблетки по п.10, где указанная композиция включает в расчете на общую массу композиции, равную 100%:

(а) от около 2% до около 60% 1-[(2-бромфенил)сульфонил]-5-метокси-3-[(4-метил-1-пиперазинил)метил]-1Н-индол димезилат

моногидрата;

(b) от около 36% до около 97% микрокристаллической целлюлозы;

(c) от около 0,5% до около 2% стеарата магния;

(d) от около 0,5% до около 1% коллоидного диоксида кремния;

(e) 0% до около 5% повидона;

(f) 0% до около 4% кросповидона; и

(g) 0% до около 2% лимонной кислоты.

12. Композиция с немедленным высвобождением в форме таблетки по п.10 или 11, где общая масса таблетки с немедленным высвобождением составляет от около 100 мг до 600 мг.