

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 879 675**

51 Int. Cl.:

A61K 9/20 (2006.01)

A61K 31/496 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **29.09.2017** **PCT/IB2017/056009**

87 Fecha y número de publicación internacional: **12.04.2018** **WO18065869**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **29.09.2017** **E 17794060 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **28.04.2021** **EP 3518905**

54 Título: **Composición farmacéutica de antagonista de 5-HT6**

30 Prioridad:

03.10.2016 IN 201641033741

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

22.11.2021

73 Titular/es:

SUVEN LIFE SCIENCES LIMITED (100.0%)
5th Floor Serene Chambers, Road No. 5, Off
Avenue 7, Banjara Hills
Hyderabad, Telangana 500034, IN

72 Inventor/es:

NIROGI, RAMAKRISHNA;
MUDIGONDA, KOTESHWARA;
DOGIPARTI, DHANUNJAY KUMAR y
JASTI, VENKATESWARLU

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

Observaciones:

Véase nota informativa (Remarks, Remarques o Bemerkungen) en el folleto original publicado por la Oficina Europea de Patentes

ES 2 879 675 T3

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

DESCRIPCIÓN

Composición farmacéutica de antagonista de 5-HT₆

Campo de la invención

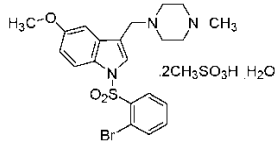
5 La presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas de liberación inmediata (IR) que comprenden 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una(s) sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) del mismo, como un ingrediente activo, y uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables y a métodos de preparación de dichas composiciones.

Antecedente de la invención

10 La enfermedad de Alzheimer (AD) es a nivel mundial la causa más común de demencia. Se anticipa que el aumento exponencial en el número de casos de AD en el pasado y la proyección futura durante las próximas pocas décadas, dará como resultado una gran presión en los sistemas social y de cuidado de la salud de las economías desarrolladas, y de modo similar de las economías en desarrollo. La AD impone también una tremenda carga emocional y financiera a la familia del paciente y a la comunidad.

15 El compuesto de la presente invención es un antagonista de receptor de 5-hidroxitriptamina 6 (5-HT₆R) puro con elevada afinidad y muy alta selectividad sobre subtipos cercanamente relacionados con receptor de serotonina, y mejora el aprendizaje y la memoria en animales. El antagonista de 5-HT₆R, 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o sal(es) farmacéuticamente aceptable(s) del mismo, es descrito en el documento US7875605, que es incorporado como referencia.

20 El monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato (denominado en lo sucesivo como Compuesto 1), que tiene la estructura química



25 es un agente farmacéutico activo prometedor, destinado al tratamiento sintomático de enfermedad de Alzheimer y otros desórdenes de la memoria y conocimiento, como hiperactividad por deficiencia de atención, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular o demencia frontotemporal. En el documento WO2015083179A1 se describe el proceso para la preparación del Compuesto 1 a gran escala.

30 Existe una necesidad por el desarrollo de una forma adecuada de dosificación del Compuesto 1, para tratar los pacientes con AD y otros desórdenes de memoria y conocimiento como hiperactividad por deficiencia de atención, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular o demencia frontotemporal. en la presente invención, se desarrollaron composiciones farmacéuticas IR de Compuesto 1 que tienen (1) excelentes propiedades de formación de comprimido, (2) excelentes propiedades de humectación, desintegración, liberación rápida y completa del fármaco, (3) buen perfil de pureza y (4) formulación estable para el tratamiento de AD y otros desórdenes de memoria y conocimiento como hiperactividad por deficiencia de atención, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular o demencia frontotemporal.

35 Resumen de la invención

En un aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación inmediata que, sobre un total de 100% en peso, comprende:

- a) de 2 % a 60 % de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
- 40 b) de 36 % a 97 % de diluyente o un total de dos diluyentes; en donde el diluyente es seleccionado de entre el grupo que consiste en celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, fosfato dibásico de calcio, lactosa, hidrato de lactosa, anhidrato de lactosa, manitol, almidón e isomaltol;
- c) de 0.5 % a 2 % de lubricante; en donde el lubricante es estearato de magnesio;
- d) de 0.5 % a 1 % de agente de deslizamiento; en donde el agente de deslizamiento es dióxido de silicio coloidal;
- 45 e) 0 % a 10 % de aglutinante; en donde el aglutinante es seleccionado de entre el grupo que consiste en povidona o hidroxipropil metilcelulosa;

f) 0 % a 5 % de agente de desintegración; en donde el agente de desintegración es seleccionado de entre crospovidona, glicolato de almidón de sodio y croscarmelosa de sodio; y

g) 0 % a 2 % de agente de acidificación; en donde el agente de acidificación es ácido cítrico.

5 En otro aspecto, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación inmediata como se definió anteriormente, que comprende monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato.

10 En otro aspecto, la presente invención se refiere a la anterior composición farmacéutica de liberación inmediata, que comprende monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato, en donde la composición farmacéutica comprende aglutinante, diluyente, lubricante, agente de deslizamiento, agente de desintegración y agente de acidificación.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a la anterior composición farmacéutica de liberación inmediata de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato, en donde dicha composición comprende, sobre un total de 100 % en peso:

15 (a) de 2 % a aproximadamente 3 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato;

(b) aproximadamente 95 % a 97 % de diluyente;

(c) aproximadamente 1 % de lubricante; y

(d) 0.5 % de agente de deslizamiento.

20 En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a la anterior composición farmacéutica de liberación inmediata de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato, en donde dicha composición comprende, sobre un total de 100 % en peso:

(a) de aproximadamente 11 % a aproximadamente 38 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato;

(b) de aproximadamente 61 % a aproximadamente 87 % de un diluyente o un total de dos diluyentes;

25 (c) aproximadamente 1 % de lubricante;

(d) 0.5 % de agente de deslizamiento;

(e) aproximadamente 2 % de agente de desintegración; y

(f) aproximadamente 1 % de agente de acidificación.

30 En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a la anterior composición farmacéutica de liberación inmediata de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato, en donde dicha composición comprende, sobre un total de 100 % en peso:

(a) de aproximadamente 24 % a aproximadamente 38 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato;

(b) de aproximadamente 61 % a aproximadamente 72 % de un diluyente o un total de dos diluyentes;

35 (c) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 1.25 % de lubricante;

(d) 0.5 % de agente de deslizamiento; y

(e) aproximadamente 2 % de agente de desintegración.

40 En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a la anterior composición farmacéutica de liberación inmediata de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato, en donde dicha composición comprende, sobre un total de 100 % en peso:

(a) de aproximadamente 37 % a aproximadamente 51 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato;

(b) de aproximadamente 45 % a aproximadamente 60 % de diluyente;

(c) aproximadamente 1 % de lubricante;

45 (d) 0.5 % de agente de deslizamiento;

(e) aproximadamente 2 % de agente de desintegración; y

(f) aproximadamente 1 % de agente de acidificación.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a la anterior composición farmacéutica de liberación inmediata de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato, en donde dicha composición comprende, sobre un total de 100 % en peso:

(a) de aproximadamente 36 % a aproximadamente 60 % de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato monohidrato;

(b) de aproximadamente 36 % a aproximadamente 62 % de diluyente;

(c) de 0.5 % a aproximadamente 1 % de lubricante;

(d) 0.5 % de agente de deslizamiento; y

(e) aproximadamente 2 % de agente de desintegración.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a la anterior composición farmacéutica de liberación inmediata de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato, en donde dicha composición comprende, sobre un total de 100 % en peso:

(a) de aproximadamente 11 % a aproximadamente 38 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato;

(b) de aproximadamente 61 % a aproximadamente 72 % de diluyente;

(c) aproximadamente 1 % de lubricante;

(d) de aproximadamente 2 % a 10 % de aglutinante;

(e) 0.5 % de agente de deslizamiento; y

(f) de aproximadamente 2 % a 5 % de agente de desintegración.

La presente divulgación también se refiere a métodos de preparación de composiciones farmacéuticas de liberación inmediata.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a un comprimido de liberación inmediata, en donde dicho comprimido comprende, sobre un total de 100 % en peso:

(a) de 2 % a 60 % de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato monohidrato;

(b) 36 % de 97 % de un diluyente o un total de dos diluyentes como se definió anteriormente;

(c) 0 % a 10 % de aglutinante como se definió anteriormente;

(d) de 0.5 % a 2 % de lubricante como se definió anteriormente;

(e) de 0.5 % a 1 % de agente de deslizamiento como se definió anteriormente;

(f) 0 % a 5 % de agente de desintegración como se definió anteriormente; y

(g) 0 % de 2 % de agente de acidificación como se definió anteriormente.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere al anterior comprimido de liberación inmediata, en donde dicho comprimido comprende, sobre un total de 100 % en peso:

(a) de 2 % a aproximadamente 3 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato;

(b) aproximadamente 95 % a 97 % de diluyente;

(c) aproximadamente 1 % de lubricante; y

(d) 0.5 % de agente de deslizamiento.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere al anterior comprimido de liberación inmediata, en donde el dicho comprimido comprende, sobre un total de 100 % en peso:

- 5 (a) de aproximadamente 11 % a aproximadamente 38 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato;
- (b) de aproximadamente 61 % a aproximadamente 87 % de un diluyente o un total de dos diluyentes;
- (c) aproximadamente 1 % de lubricante;
- (d) 0.5 % de agente de deslizamiento;
- (e) aproximadamente 2 % de agente de desintegración; y
- 10 (f) aproximadamente 1 % de agente de acidificación.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere al anterior comprimido de liberación inmediata, en donde el dicho comprimido comprende, sobre un total de 100 % en peso:

- (a) de aproximadamente 24 % a aproximadamente 38 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato;
- 15 (b) de aproximadamente 61 % a aproximadamente 72 % de un diluyente o un total de dos diluyentes;
- (c) de aproximadamente 1 % a aproximadamente 1.25 % de lubricante;
- (d) 0.5 % de agente de deslizamiento; y
- (e) aproximadamente 2 % de agente de desintegración.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere al anterior comprimido de liberación inmediata, en donde el dicho comprimido comprende, sobre un total de 100 % en peso:

- (a) de aproximadamente 37 % a aproximadamente 51 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato;
- (b) de aproximadamente 45 % a aproximadamente 60 % de diluyente;
- (c) aproximadamente 1 % de lubricante;
- 25 (d) 0.5 % de agente de deslizamiento;
- (e) aproximadamente 2 % de agente de desintegración; y
- (f) aproximadamente 1 % de agente de acidificación.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere al anterior comprimido de liberación inmediata, en donde el dicho comprimido comprende, sobre un total de 100 % en peso:

- 30 (a) de aproximadamente 36 % a aproximadamente 60 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato;
- (b) de 36 % a aproximadamente 62 % de diluyente;
- (c) de 0.5 % a aproximadamente 1 % de lubricante;
- (d) 0.5 % de agente de deslizamiento; y
- 35 (e) aproximadamente 2 % de agente de desintegración.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere al anterior comprimido de liberación inmediata, en donde el dicho comprimido comprende, sobre un total de 100 % en peso:

- (a) de aproximadamente 11 % a aproximadamente 38 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato;
- 40 (b) de aproximadamente 61 % a aproximadamente 72 % de diluyente;
- (c) aproximadamente 1 % de lubricante;

(d) de aproximadamente 2 % a 10 % de aglutinante;

(e) 0.5 % de agente de deslizamiento; y

(f) de aproximadamente 2 % a 5 % de agente de desintegración.

5 En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata, de intervalos de dosificación de aproximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata, en donde el peso total del comprimido de liberación inmediata es de aproximadamente 100 mg a aproximadamente 600 mg.

10 En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata, en donde la composición farmacéutica de liberación inmediata comprende,

i) menos de 0.5 % de impureza de cloro;

ii) menos de 0.5 % de impureza desconocida;

iii) menos de 1 % de impureza total.

15 En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata, en donde la pureza del monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato es aproximadamente 99.3 %.

En todavía otro aspecto, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata, en donde el monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato es liberado aproximadamente 85 % a aproximadamente 100 % en un periodo de 30 minutos.

20 Descripción detallada de la invención

A menos que se declare de otro modo, los siguientes términos usados en la especificación y reivindicaciones tienen los significados dados abajo:

25 El término "excipientes farmacéuticamente aceptables", como es usado en esta memoria, se refiere a diluyentes, agentes de desintegración, aglutinantes, lubricantes, agentes de deslizamiento, polímeros, agentes de recubrimiento, solventes, cosolventes, conservantes, agentes humectantes, agentes espesantes, agentes antiespumantes, agentes edulcorantes, agentes saborizantes, antioxidantes, colorantes, agentes de solubilidad, plastificantes o agentes dispersantes, y similares. Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden ser formuladas de una manera convencional, usando uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables.

30 El "aglutinante" empleado en una composición de la presente invención es capaz de retener los ingredientes juntos y formar los gránulos con la fortaleza mecánica requerida. El ejemplo de aglutinantes incluye, sin limitación, polivinilpirrolidona (povidona (PVPK30)), polietilen glicol (PEG), sacáridos, gelatinas, almidones pregelatinizados, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropil metilcelulosa (HPMC) y éteres de celulosa. En la composición de la invención, el aglutinante es seleccionado de entre povidona o hidroxipropil metilcelulosa.

35 El "diluyente" empleado en una composición de la presente invención es capaz de suministrar volumen para obtener una composición farmacéutica deseada de liberación inmediata. Los diluyentes preferidos son fosfato dibásico de calcio, lactosa, hidrato de lactosa, monohidrato de lactosa, anhidrato de lactosa, manitol, celulosa microcristalina; Avicel, Avicel PH 101, Avicel PH 102 o Avicel PH 103, almidón de maíz, Starcap-1500, Starlac e isomaltol.

40 El "agente de desintegración" empleado en una composición de la presente invención es capaz de facilitar la ruptura de una composición farmacéutica de liberación inmediata preparada a partir de la composición, cuando es colocada en contacto con un medio acuoso. Los agentes preferidos de desintegración son crospovidona (homopolímero entrecruzado de N-vinil-2-pirrolidinona, es decir, 1-etenil-2-pirrolidinona entrecruzada); y glicolato de almidón de sodio.

45 El "lubricante" empleado en una composición de la presente invención es capaz de prevenir la aglomeración de los ingredientes y la adherencia al aparato sobre el cual se forma, por ejemplo, prevenir la adherencia a la cara del punzón superior (punción) o punzón inferior (adhesión) de una máquina de compresión. El lubricante es estearato de magnesio.

El "agente de deslizamiento" empleado en una composición de la presente invención es capaz de incrementar el flujo, y es dióxido de silicio coloidal (Aerosil).

El "agente de acidificación" empleado en una composición de la presente invención es capaz de incrementar la acidez, y es ácido cítrico.

El "agente colorante" (o "colorante") empleado en una composición de la presente invención puede ser uno o más compuestos que imparten un color deseado a la composición. Puede usarse la adición de un agente colorante, por ejemplo, de modo que comprimidos de diferentes potencias puedan ser distinguidos fácilmente. Ejemplos de agente colorante incluyen, pero no están limitados a betacaroteno, índigo carmín, amarillo ocazo FCF, tartrazina, azul brillante FCF, dióxido de titanio, amarillo de quinolina, rojo Alura AC, verde de quinizarina SS y óxidos de hierro, que son aceptados universalmente.

El "ingrediente activo" definido en esta invención es monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato.

El término "aproximadamente", como es usado en esta memoria, se refiere a un intervalo definido por el valor en ± 10 %. Por ejemplo, aproximadamente 2 % indica 1.8 % a 2.2 %, aproximadamente 5 % indica 4.5 % a 5.5 %, aproximadamente 10 % indica 9 % a 11 % y aproximadamente 40 % indica 36 % a 44 %.

El término "sal farmacéuticamente aceptable", como es usado en esta memoria, se refiere a sales del ingrediente activo y son preparadas mediante reacción con el ácido o derivado de ácido apropiado, dependiendo de los sustituyentes particulares encontrados en los compuestos descritos en esta memoria. La sal farmacéuticamente aceptable incluye, pero no está limitada a sal de monohidrato de dimesilato, sal de diclorhidrato, sal de oxalato, sal de tartrato y similares. Preferiblemente, una sal farmacéuticamente aceptable es sal de monohidrato de dimesilato y sal de diclorhidrato. Más preferiblemente, la sal farmacéuticamente aceptable es sal de monohidrato de dimesilato.

El término "paciente", como es usado en esta memoria, se refiere a un animal. Preferiblemente, el término "paciente" se refiere a un mamífero. El término mamífero incluye animales tales como ratones, ratas, perros, conejos, cerdos, monos, caballos y humanos. Más preferiblemente, el paciente es humano.

El término "composición de liberación inmediata" se refiere a una composición de un ingrediente activo, que se desintegra rápidamente y libera más de 85 % a 30 minutos.

Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata de la presente invención pueden ser usadas para el tratamiento o prevención de la enfermedad de Alzheimer y otros desórdenes de memoria y conocimiento, como hiperactividad por deficiencia de atención, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular o demencia frontotemporal. La composición farmacéutica de liberación inmediata de la presente invención puede ser administrada oralmente, en una cantidad efectiva, a un sujeto mamífero (especialmente humano), para tratar o prevenir los desórdenes mencionados anteriormente.

La dosificación efectiva de la composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato es aproximadamente 5 mg a aproximadamente 200 mg. La composición farmacéutica de liberación inmediata puede ser administrada 1 a 3 veces por día, sobre la base de la condición de los pacientes. El peso total de la composición farmacéutica de liberación inmediata de la presente invención es de aproximadamente 100 mg a 600 mg.

El Compuesto 1 pertenece a la clase I según la clasificación BCS, basada en los resultados experimentales, y por ello el tamaño de la partícula del Compuesto 1 no afecta el tratamiento del paciente.

En una realización, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata, que comprende:

Ingrediente	Intervalo (% p/p)	Intervalo preferido (% p/p)
Compuesto 1 (Ingrediente activo)	2 - 60	10-50
Diluyente	36 - 97	40 - 90
Aglutinante	0 - 10	3 - 5
Agente de desintegración	0 - 5	2 - 4
Lubricante	0.5 - 2	0.5 - 1
Agente de deslizamiento	0.5 - 1	0.5 - 1
Agente de acidificación	0 - 2	0 - 1

En todavía otra realización, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende de 2 % a aproximadamente 3 % en peso de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato.

- 5 En todavía otra realización, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende de aproximadamente 10 % a aproximadamente 40 % en peso de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato.

En todavía otra realización, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % en peso de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato.

- 10 En todavía otra realización, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende de aproximadamente 30 % a aproximadamente 50 % en peso de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato.

- 15 En todavía otra realización, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende de aproximadamente 30 % a aproximadamente 60 % en peso de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato.

En todavía otra realización, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende de aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 % en peso de diluyente.

En todavía otra realización, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 % en peso de diluyente.

- 20 En todavía otra realización, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % en peso de diluyente.

En todavía otra realización, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica de liberación inmediata en la forma de comprimido o cápsula.

- 25 En todavía otra realización, la presente invención se refiere a un comprimido de liberación inmediata, en donde el comprimido comprende,

(a) de 2 % a 60 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato;

(b) de 36 % a 97 % de celulosa microcristalina;

(c) de 0.5 % a 2 % de estearato de magnesio;

- 30 (d) de 0.5 % a 1 % de dióxido de silicio coloidal;

(e) 0 % a 5 % de crospovidona; y

(f) 0 % a 2 % de ácido cítrico.

En todavía otra realización, la presente invención se refiere a un comprimido de liberación inmediata, en donde el comprimido comprende,

- 35 (a) de 2 % a 60 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato;

(b) de 36 % a 97 % de celulosa microcristalina;

(c) de 0.5 % a 2 % de estearato de magnesio;

(d) de 0.5 % a 1 % de dióxido de silicio coloidal;

- 40 (e) 0 % a 10 % de povidona;

(f) 0 % a 5 % de crospovidona; y

(g) 0 % a 2 % de ácido cítrico.

En todavía otra realización, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende de aproximadamente 40 % a aproximadamente 80 % en peso de celulosa microcristalina.

En todavía otra realización, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende de aproximadamente 70 % a aproximadamente 90 % en peso de celulosa microcristalina.

En todavía otra realización, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende de aproximadamente 20 % a aproximadamente 40 % en peso de celulosa microcristalina.

- 5 En todavía otra realización, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende aproximadamente 2 % en peso de crospovidona.

En todavía otra realización, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende aproximadamente 1 % en peso de ácido cítrico.

- 10 En todavía otra realización, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende aproximadamente 4 % en peso de povidona.

En otro aspecto, la presente invención se refiere a la composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, para uso en el tratamiento de enfermedad de Alzheimer, desórdenes de memoria y conocimiento, seleccionados de entre desorden de hiperactividad por deficiencia de atención, enfermedad de Parkinson, esquizofrenia, demencia por cuerpos de Lewy, demencia vascular o demencia frontotemporal

15

Métodos de preparación de la composición farmacéutica de liberación inmediata

También se divulga el proceso para la preparación de la composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo.

- 20 La preparación de la composición farmacéutica de liberación inmediata incluye dos métodos, a) método de compresión directa y b) método de granulación en húmedo.

En un proceso, la preparación de la composición farmacéutica de liberación inmediata usando el método de compresión directa comprende los siguientes pasos:

a) pesaje del ingrediente activo y uno o dos diluyente(s) y cribado a través de una criba número 40;

- 25 b) mezcla del ingrediente activo cribado y uno o dos diluyente(s);

c) pesaje del lubricante, agente de deslizamiento, agente de desintegración y agente de acidificación y cribado a través de una criba número 40;

d) adición de la mezcla obtenida en el paso (c) dentro del paso (b) y mezcla de la mezcla durante 5-20 minutos para formar una mezcla homogénea; y

- 30 e) compresión de la mezcla lubricada para obtener la forma requerida de dosificación.

Las formas de dosificación obtenidas anteriormente pueden ser opcionalmente recubiertas con polímeros, solventes y agentes colorantes mediante métodos conocidos en la técnica

En otro proceso, la preparación de la composición farmacéutica de liberación inmediata usando el método de granulación en húmedo comprende los siguientes pasos:

- 35 a) pesaje del ingrediente activo, diluyentes y superagente de desintegración;

b) cribado de los materiales pesados a través de una criba número 40;

c) mezcla del ingrediente activo cribado, diluyentes y superagente de desintegración, durante 10 minutos en un mezclador octagonal;

d) pesaje del aglutinante y disolución en la cantidad requerida de agua purificada;

- 40 e) transferencia del ingrediente activo, diluyentes y superagente de desintegración al RMG;

f) adición gota a gota de la solución de aglutinante al RMG para formar una masa cohesiva;

g) secado de la mezcla en un secador de bandeja a 50 °C;

h) paso de la mezcla a través de malla # 18, para formar gránulos;

i) pesaje del lubricante y agente de deslizamiento y paso a través de la criba número 40;

- 45 j) adición de la mezcla obtenida en el paso (h) al paso (i) y mezcla durante 10 minutos en un mezclador octagonal; y

k) compresión de la mezcla lubricada para obtener la forma requerida de dosificación.

Las formas anteriores de dosificación obtenidas pueden ser opcionalmente recubiertas con polímeros, solventes y agentes colorantes mediante métodos conocidos en la técnica.

Abreviaciones:

5 AUC: área bajo la curva

$C_{máx}$: Concentración máxima en plasma

HDPE: polietileno de alta densidad

HPMC: hidroxipropil metilcelulosa

HPLC: cromatografía líquida de alto desempeño

10 kg: kilogramo

LC-MS/MS: cromatografía líquida/ tandem de espectrometría de masas

mg: miligramo

ml: mililitro

ng: nanogramo

15 N: normalidad

rpm: rotación por minuto

RMG: granulador mezclador rápido

$T_{máx}$: tiempo de máxima concentración en plasma

$T_{1/2}$: semivida

20 ° C: grado Celsius

% de p/p: porcentaje en peso/peso

UV: ultravioleta

Ejemplos

25 Se suministran los siguientes Ejemplos para ilustrar realizaciones preferidas de la invención, y no se pretende que limiten el alcance de la presente invención.

Ejemplo 1: Composición farmacéutica de Comprimidos IR de compuesto 1.

Mediante el uso del intervalo de ingredientes (% p/p) en la tabla mencionada abajo y los procedimientos explicados en los métodos de preparación mencionados anteriormente, se preparan los comprimidos IR de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato.

Ingrediente	Intervalo (% p/p)
Compuesto 1	2 - 60
Aglutinante	0 - 5
Diluyente	36 - 97
Agente de desintegración	0 - 4
Lubricante	0.5 - 2
Agente de deslizamiento	0.5 - 1

ES 2 879 675 T3

Ingrediente	Intervalo (% p/p)
Agente de acidificación	0 - 2

Ejemplo 2:

Preparación de comprimido IR usando el método de compresión directa:

Composición de comprimido IR con dosificación de 5 mg:

Ingrediente	% de p/p	mg/comprimido
Compuesto 1	2.47	7.41 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	96.03	288.09
Estearato de magnesio	1	3
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.5
Total	100	300
[#] equivalente a 5 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol (compuesto base libre).		

5

Método de preparación de comprimido de IR:

Se pesaron exactamente todos los ingredientes (Compuesto 1 de 2.47 %, Avicel PH 102 de 96.03 %) y se cribaron usando la criba número 40. Se mezclaron el Compuesto 1 y Avicel PH 102 cribados, durante 10 minutos en un mezclador octagonal. Se añadió la mezcla obtenida a estearato de magnesio (1%) y aerosil (0.5 %) y se mezcló durante 10 minutos en un mezclador octagonal. Se comprimió la mezcla lubricada, usando punzones y troqueles cóncavos redondos de 9 mm en una máquina rotativa de compresión para obtener comprimidos de 300 mg.

10

Se preparan los ejemplos 3 a 52 siguiendo el método de preparación del ejemplo 2, usando la cantidad apropiada de ingrediente activo, diluyente(s), agente de desintegración, lubricante y con/sin agente de acidificación.

Ejemplos 3 a 16:

15 Composiciones de comprimidos IR de 25 mg de dosificación:

	Ejemplo 3		Ejemplo 4	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	12.34	37.02 [#]	14.81	37.02 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	86.16	258.48	83.69	209.23
Estearato de magnesio	1	3	1	2.5
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.5	0.5	1.25
Total	100	300	100	250

ES 2 879 675 T3

	Ejemplo 3		Ejemplo 4	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
# equivalente a 25 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 5		Ejemplo 6	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	37.03	37.03 [#]	12.42	37.26 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	61.47	61.47	84.08	252.24
Estearato de magnesio	1	1	1	3
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	0.5	0.5	1.5
Crospovidona	-	-	2	6
Total	100	100	100	300
# equivalente a 25 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 7		Ejemplo 8	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	16.93	37.25 [#]	16.93	37.25 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	79.57	175.05	81.57	179.45
Estearato de magnesio	1	2.2	1	2.2
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.1	0.5	1.1
Crospovidona	2	4.4	-	-
Total	100	220	100	220
# equivalente a 25 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

ES 2 879 675 T3

	Ejemplo 9		Ejemplo 10	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	16.93	37.25 [#]	16.93	37.25 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	40.78	89.72	-	-
Monohidrato de lactosa	40.79	89.73	-	-
Fosfato dibásico de calcio dihidrato	-	-	81.57	179.45
Estearato de magnesio	1	2.2	1	2.2
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.1	0.5	1.1
Total	100	220	100	220
[#] equivalente a 25 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 11		Ejemplo 12	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	16.93	37.25 [#]	16.93	37.25 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	40.78	89.72	40.78	89.72
Monohidrato de lactosa	-	-	40.79	89.73
Almidón (Starlac)	40.79	89.73	-	-
Estearato de magnesio	1	2.2	1	2.2
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.1	0.5	1.1
Total	100	220	100	220
[#] equivalente a 25 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1 piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 13		Ejemplo 14	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	16.93	37.25 [#]	16.93	37.25 [#]

ES 2 879 675 T3

	Ejemplo 13		Ejemplo 14	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	40.78	89.72	81.57	179.45
Almidón (Starlac)	40.79	89.73	-	-
Estearato de magnesio	1	2.2	1	2.2
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.1	0.5	1.1
Total	100	220	100	220
# equivalente a 25 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 15		Ejemplo 16	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	16.93	37.25 [#]	16.93	37.25 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	-	-	80.57	177.25
Almidón (Starlac)	81.57	179.45	-	-
Estearato de magnesio	1	2.2	1	2.2
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.1	0.5	1.1
Ácido cítrico	-	-	1	2.2
Total	100	220	100	220
# equivalente a 25 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonyl]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

Ejemplos 17 a 38:

Composiciones de comprimidos IR de 50 mg de dosificación:

	Ejemplo 17		Ejemplo 18	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	29.62	74.05 [#]	29.62	74.05 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	66.63	166.58	-	-

ES 2 879 675 T3

	Ejemplo 17		Ejemplo 18	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Isomaltol	-	-	68.88	172.2
Estearato de magnesio	1.25	3.12	1	2.5
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.25	0.5	1.25
Crospovidona	2	5	-	-
Total	100	250	100	250
# equivalente a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 19		Ejemplo 20	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	29.62	74.05 [#]	28.8	72 [#]
Almidón (Starlac)	68.88	172.2	-	-
Celulosa microcristalina (Avicel PH 113)	-	-	69.45	173.63
Estearato de magnesio	1	2.5	1.25	3.12
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.25	0.5	1.25
Total	100	250	100	250
# equivalente a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 21		Ejemplo 22	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	28.8	72 [#]	29.62	74.05 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	69.45	173.63	-	-
Monohidrato de lactosa	-	-	68.63	171.58
Estearato de magnesio	1.25	3.12	1.25	3.12
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.25	0.5	1.25

ES 2 879 675 T3

	Ejemplo 21		Ejemplo 22	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Total	100	250	100	250
# equivalente a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 23		Ejemplo 24	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	29.62	74.05 [#]	28.8	72 [#]
Almidón (Starcap 1500)	68.63	171.58	-	-
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	-	-	69.45	173.63
Estearato de magnesio	1.25	3.12	1.25	3.12
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.25	0.5	1.25
Total	100	250	100	250
# equivalente a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 25		Ejemplo 26	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	29.62	74.05 [#]	29.62	74.05 [#]
Monohidrato de dextrosa	68.88	172.2	-	-
Manitol	-	-	68.88	172.2
Estearato de magnesio	1	2.5	1	2.5
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.25	0.5	1.25
Total	100	250	100	250
# equivalente a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

ES 2 879 675 T3

	Ejemplo 27		Ejemplo 28	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	37.03	74.06 [#]	29.62	74.05 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	61.47	122.94	-	-
Dihidrato de fosfato de dicalcio	-	-	68.63	171.58
Estearato de magnesio	1	2	1.25	3.12
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1	0.5	1.25
Total	100	200	100	250
[#] equivalente a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 29		Ejemplo 30	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	29.62	74.05 [#]	29.62	74.05 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 101)	68.63	171.58	-	-
Monohidrato de lactosa	-	-	66.63	166.58
Estearato de magnesio	1.25	3.12	1.25	3.12
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.25	0.5	1.25
Crospovidona	-	-	2	5
Total	100	250	100	250
[#] equivalente a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 31		Ejemplo 32	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	29.62	74.05 [#]	29.62	74.05 [#]
Almidón (Starcap 1500)	-	-	66.63	166.58
Dihidrato de fosfato de dicalcio	66.63	166.58	-	-

ES 2 879 675 T3

	Ejemplo 31		Ejemplo 32	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Estearato de magnesio	1.25	3.12	1.25	3.12
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.25	0.5	1.25
Crospovidona	2	5	2	5
Total	100	250	100	250
# equivalente a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 33		Ejemplo 34	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	29.62	74.05 [#]	29.62	74.05 [#]
Monohidrato de lactosa	66.63	166.58	-	-
Celulosa microcristalina (Avicel 101)	-	-	66.63	166.58
Estearato de magnesio	1.25	3.12	1.25	3.12
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.25	0.5	1.25
Crospovidona	2	5	2	5
Total	100	250	100	250
# equivalente a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 35		Ejemplo 36	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	24.83	74.5 [#]	33.86	74.5 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	71.67	215	62.64	137.8
Estearato de magnesio	1	3	1	2.2
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.5	0.5	1.1

ES 2 879 675 T3

	Ejemplo 35		Ejemplo 36	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Crospovidona	2	6	2	4.4
Total	100	300	100	220
# equivalente a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 37		Ejemplo 38	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	12.35	74.1 [#]	49.67	74.51 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	84.15	504.9	49.83	70.24
Estearato de magnesio	1	6	1	1.5
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	3	0.5	0.75
Crospovidona	2	12	2	3
Total	100	600	100	150
# equivalente a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

Ejemplos 39 a 43:

Composición de comprimidos IR de 75 mg de dosificación:

	Ejemplo 39		Ejemplo 40	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	37.25	111.75 [#]	50.79	111.74 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	59.25	177.75	45.71	100.56
Estearato de magnesio	1	3	1	2.2
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.5	0.5	1.1
Crospovidona	2	6	2	4.4
Total	100	300	100	220

ES 2 879 675 T3

	Ejemplo 39		Ejemplo 40	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
# equivalente a 75 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 41		Ejemplo 42	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	50.8	111.76 [#]	50.8	111.76 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	46.7	102.74	47.7	104.94
Estearato de magnesio	1	2.2	1	2.2
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.1	0.5	1.1
Ácido cítrico	1	2.2	-	-
Total	100	220	100	220
# equivalente a 75 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 43	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	50.8	111.76 [#]
Almidón (Starlac)	47.7	104.98
Estearato de magnesio	1	2.2
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.1
Total	100	220
# equivalente a 75 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)		

Ejemplos 44 a 50:

ES 2 879 675 T3

Composición de comprimidos IR de 100 mg de dosificación:

	Ejemplo 44		Ejemplo 45	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	49.36	148.08 [#]	49.37	148.11 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	49.14	147.42	49.13	147.39
Estearato de magnesio	1	3	1	3
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.5	0.5	1.5
Total	100	300	100	300
[#] equivalente a 100 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 46		Ejemplo 47	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	59.24	148.1 [#]	37.03	148.12 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	39.26	98.15	61.47	245.88
Estearato de magnesio	1	2.5	1	4
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.25	0.5	2
Total	100	250	100	400
[#] equivalente a 100 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 48		Ejemplo 49	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	49.67	149.01 [#]	59.6	149 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	47.33	141.99	36.9	92.25
Estearato de magnesio	0.5	1.5	1	2.5
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.5	0.5	1.25

ES 2 879 675 T3

	Ejemplo 48		Ejemplo 49	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Crospovidona	2	6	2	5
Total	100	300	100	250
# equivalente a 100 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

	Ejemplo 50	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	24.7	148.2 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	71.8	430.8
Estearato de magnesio	1	6
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	3
Crospovidona	2	12
Total	100	600
# equivalente a 100 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)		

Ejemplos 51-52:

Composición de comprimidos IR de 150 mg y 200 mg de dosificación:

	Ejemplo 51		Ejemplo 52	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	49.67	223.52 [*]	49.67	298.02 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	46.83	210.73	46.83	280.98
Estearato de magnesio	1	4.5	1	6
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	2.25	0.5	3
Crospovidona	2	9	2	12
Total	100	450	100	600

	Ejemplo 51		Ejemplo 52	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
* equivalente a 150 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				
# equivalente a 200 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

Ejemplo 53:

Preparación de comprimido IR usando el método de granulación en húmedo

Composición de comprimido IR de 50 mg:

Ingrediente	% de p/p	mg/comprimido
Compuesto 1	24.67	74 [#]
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	66.83	200.5
Povidona	4.0	12
Crospovidona	3.0	9
Estearato de magnesio	1.0	3
Dióxido de silicio coloidal (Aerosil®)	0.5	1.5
Total	100	300
[#] equivalente a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)		

5

Método de preparación de comprimido IR:

Se pesaron exactamente todos los ingredientes (Compuesto 1 de 24.67%, Avicel PH 102 de 66.83% y crospovidona de 3%) y se cribaron usando criba número 40. Se mezclaron durante 10 minutos en un mezclador octagonal Compuesto 1, Avicel PH 102 y crospovidona cribados. Se transfirió la mezcla al RMG y se añadió gota a gota solución aglutinante de povidona (se disolvió povidona (4 %) en agua purificada) al RMG para formar una masa cohesiva. La mezcla obtenida fue secada en un secador de bandeja a 50 °C. Se pasó la mezcla seca a través de malla # 18, para formar gránulos. Se mezclaron con estearato de magnesio y aerosil los gránulos obtenidos y se mezcló la mezcla durante 10 minutos en un mezclador octagonal. La mezcla lubricada fue comprimida usando punzones y troqueles cóncavos redondos de 9 mm sobre una máquina rotativa de compresión para obtener comprimidos de 300 mg.

15 Ejemplos 54-55:

Se preparan los siguientes Ejemplos siguiendo el método de preparación del Ejemplo 53.

Composición de comprimidos IR de 50 mg:

	Ejemplo 54		Ejemplo 55	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Compuesto 1	24.67	74 [#]	24.67	74 [#]

	Ejemplo 54		Ejemplo 55	
Ingrediente	(% p/p)	mg/comprimido	(% p/p)	mg/comprimido
Celulosa microcristalina (Avicel PH 102)	65.83	197.5	64.83	194.5
Povidona (PVP K30)	4.0	12	-	-
HPMC	-	-	5.0	15
Glicolato de almidón de sodio	4.0	12	-	-
Croscarmelosa de sodio	-	-	4.0	12
Estearato de magnesio	1	3	1	3
Aerosil	0.5	1.5	0.5	1.5
Total	100	300	100	300
# equivalente a 50 mg de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol (compuesto base libre)				

Ejemplo 56:

Estudios de disolución de comprimidos IR

5 Se condujeron los estudios de disolución para los comprimidos de liberación inmediata de la presente invención, para demostrar el % de liberación de ingrediente activo en diferentes intervalos de tiempo. Protocolo:

10 La disolución fue llevada a cabo de acuerdo con los procedimientos generales de la Farmacopea de los Estados Unidos, usando el aparato II de disolución (método de paleta). Se colocó el comprimido IR en 900 ml de fluido gástrico simulado (pH 1.2), ácido clorhídrico 0.1N o agua a 37 °C con una velocidad de paleta de 50 rpm/ 100 rpm y midiendo la cantidad de ingrediente activo disuelto (especialmente usando (a 255 nm o usando HPLC, longitud de onda de 220 nm) a 15 y 30 minutos. Resultado.

Abajo se tabulan los datos de estudios de disolución de los comprimidos IR.

M. No	Ejemplos	Tiempo (minutos)	% de liberación de ingrediente activo	M. No	Ejemplos	Tiempo (minutos)	% de liberación de ingrediente activo
1	Ejemplo 2	15	97	19	Ejemplo 25	15	98
		30	97			30	97
2	Ejemplo 3	15	108	20	Ejemplo 26	15	104
		30	105			30	103
3	Ejemplo 4	15	85	21	Ejemplo 27	15	102
		30	97			30	106
4		15	103	22		15	104

ES 2 879 675 T3

M. No	Ejemplos	Tiempo (minutos)	% de liberación de ingrediente activo	M. No	Ejemplos	Tiempo (minutos)	% de liberación de ingrediente activo
	Ejemplo 6	30	106		Ejemplo 30	30	104
5	Ejemplo 7	15	103	23	Ejemplo 32	15	98
		30	103			30	100
6	Ejemplo 12	15	103	24	Ejemplo 33	15	102
		30	104			30	101
7	Ejemplo 13	15	97	25	Ejemplo 37	15	98
						30	96
		30	100	26	Ejemplo 38	15	98
						30	102
8	Ejemplo 14	15	100	27	Ejemplo 40	15	101
		30	100			30	101
9	Ejemplo 15	15	102	28	Ejemplo 41	15	100
		30	102			30	100
10	Ejemplo 16	15	96	29	Ejemplo 42	15	100
		30	97			30	100
11	Ejemplo 17	15	102	30	Ejemplo 43	15	106
		30	101			30	108
12	Ejemplo 18	15	98	31	Ejemplo 47	15	82
		30	98			30	94
13	Ejemplo 19	15	100	32	Ejemplo 48	15	105
		30	99			30	105
14	Ejemplo 20	15	102	33	Ejemplo 50	15	101
						30	99
		30	107	34	Ejemplo 51	15	98
						30	96

M. No	Ejemplos	Tiempo (minutos)	% de liberación de ingrediente activo	M. No	Ejemplos	Tiempo (minutos)	% de liberación de ingrediente activo
15	Ejemplo 21	15	107	35	Ejemplo 52	15	99
						30	99
		30	106	33	Ejemplo 53	15	99
16	Ejemplo 22	15	101			30	99
		30	103	34	Ejemplo 54	15	100
17	Ejemplo 23	15	99			30	100
		30	99	35	Ejemplo 55	15	101
18	Ejemplo 24	15	105			30	101
		30	105				

Ejemplo 57:

Estudio de estabilidad de comprimidos IR

- 5 El estudio de estabilidad fue conducido para evaluar la estabilidad de los comprimidos de liberación inmediata y el perfil de impureza de la presente invención, bajo diferentes condiciones de almacenamiento.

Los estudios de estabilidad fueron llevados a cabo a temperatura ambiente, 40 °C / 75 % de HR y horno a 60 °C durante 6 meses.

Protocolo:

- 10 Se empaquen los comprimidos de liberación inmediata en botellas de HDPE con revestimientos de polietileno, con desecante durante un periodo de 6 meses a diferentes condiciones de almacenamiento. Usando HPLC, se analizó la pureza de las muestras.

Resultados:

Disolución:

- 15 Abajo se tabulan los datos de disolución de los Ejemplos para diferentes puntos de tiempo a condiciones de almacenamiento acelerado.

M. No	Ejemplos	Tiempo (minutos)	% de liberación de ingrediente activo			
			día 1	1 mes	3 meses	6 meses
1	Ejemplo 18	30	106	106	90	104
2	Ejemplo 20	30	91	99	89	97
3	Ejemplo 21	30	98	99	103	102
4	Ejemplo 22	30	99	100	103	99
5	Ejemplo 37	30	96	99	100	102

M. No	Ejemplos	Tiempo (minutos)	% de liberación de ingrediente activo			
			día 1	1 mes	3 meses	6 meses
6	Ejemplo 38	30	102	101	100	99
7	Ejemplo 50	30	99	99	99	99

Conclusión:

5 No se observó variación significativa en la disolución de los comprimidos IR después de almacenamiento durante 6 meses a condiciones de almacenamiento acelerado (es decir, temperatura 40 ± 2 °C a 75 ± 5 % de humedad relativa (HR)).

Pureza:

Abajo se tabula la pureza del comprimido IR en el día 1.

M. No	Número de Ejemplo	Dosificación (mg)	Pureza de ingrediente activo (%)	Impureza de cloro (%)	Máximo de impureza desconocida (%)	Otras impurezas desconocidas (%)	Total de impurezas (%)
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

10 Abajo se tabula la pureza de los comprimidos IR bajo diferentes condiciones de almacenamiento, al final de los 6 meses.

M. No	Número de Ejemplo	Dosificación (mg)	Condiciones de almacenamiento	Pureza (%)	Impureza de cloro (%)	Máximo de impureza desconocida (%)	Otras impurezas (%)	Total de impurezas (%)
1	18	75	Horno a 60 °C	99.38	0.21	0.09	0.32	0.62
2	18	75	40 °C / 75 % de HR	99.63	0.19	0.06	0.12	0.37
3	20	75	40 °C / 75 % de HR	99.64	0.19	0.06	0.11	0.36
4	22	75	Horno a 60 °C	99.37	0.20	0.08	0.35	0.63
5	22	75	40 °C / 75 % de HR	99.62	0.20	0.06	0.12	0.38

Conclusión:

15 No se observó variación significativa en la pureza del ingrediente activo bajo diferentes condiciones de almacenamiento. Como es evidente de los anteriores datos de estabilidad, el ingrediente activo en comprimidos de liberación inmediata de la presente invención es estable al menos seis meses bajo condición acelerada de almacenamiento.

Ejemplo 58:

Estudio farmacocinético *in-vivo* de comprimidos IR

Para confirmar los datos de disolución del Compuesto 1, se conduce el estudio farmacocinético en perros.

Procedimiento experimental para estudio farmacocinético en perros

- 5 Como animales experimentales se usaron perros beagle machos (10 ± 2 kg). Cada perro fue alojado en jaula individual. Los animales fueron sometidos a ayuno durante la noche previa a la dosificación oral (p.o) y se les admitió el consumo de pellas 2 horas después de la dosificación. A dos perros beagle se dosificaron oralmente comprimidos IR (~ 11 mg/kg) preparados mediante composiciones farmacéuticas divulgadas en el Ejemplo 48.
- 10 En cada punto de tiempo, se recolectó sangre (0.5 ml) a través de la vena cefálica. La sangre recolectada fue transferida a un tubo eppendorff etiquetado, que contenía 10 μ l de heparina como anticoagulante. Típicamente, las muestras de sangre fueron recolectadas en los siguientes puntos de tiempo: antes de la dosificación, 0.25, 0.5, 1, 1.5, 2, 3, 5, 7, 12, 24, 30 y 48 horas después de la dosificación (n=2). Se centrifugó la sangre a 4000 rpm durante 10 minutos. Se separó el plasma y se almacenó a -20 °C hasta el análisis. Se cuantificaron las concentraciones de ingrediente activo en plasma mediante método validado de LC-MS/MS, usando una técnica adecuada de extracción.
- 15 Se cuantificó el ingrediente activo en el intervalo de calibración alrededor de 0.2-200 ng/ml.

Se calcularon los parámetros farmacocinéticos C_{max} , T_{max} , AUC_{0-t} y $T_{1/2}$, usando el software modelo estándar no compartimental Phoenix WinNonlin versión 6.2.

Abajo se tabulan los resultados de este estudio.

Cepa/género	Dosificación (mg/kg)	Forma de dosificación	C_{max} (ng/ml)	T_{max} (horas)	AUC_{0-t} (ng.hora/ml)	$T_{1/2}$ (horas)
Perro Beagle	~ 11	Comprimido	60 ± 16	1.25 ± 0.35	251 ± 27	5.97 ± 0.40

REIVINDICACIONES

1. Una composición farmacéutica de liberación inmediata, que sobre un total de 100% en peso comprende:
 - a) de 2 % a 60 % de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo;
 - 5 b) de 36 % a 97 % de diluyente o un total de dos diluyentes; en donde el diluyente es seleccionado de entre el grupo que consiste en celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, fosfato dibásico de calcio, lactosa, hidrato de lactosa, anhidrato de lactosa, manitol, almidón e isomaltol;
 - c) de 0.5 % a 2 % de lubricante; en donde el lubricante es estearato de magnesio;
 - d) de 0.5 % a 1 % de agente de deslizamiento; en donde el agente de deslizamiento es dióxido de silicio coloidal;
 - 10 e) 0 % a 10 % de aglutinante; en donde el aglutinante es seleccionado de entre el grupo que consiste en povidona o hidroxipropil metilcelulosa;
 - f) 0 % a 5 % de agente de desintegración; en donde el agente de desintegración es seleccionado de entre crospovidona, glicolato de almidón de sodio y croscarmelosa de sodio; y
 - g) 0 % a 2 % de agente de acidificación; en donde el agente de acidificación es ácido cítrico.
- 15 2. La composición farmacéutica de liberación inmediata como se reivindica en la reivindicación 1, en donde dicha composición comprende sobre un total de 100 % en peso:
 - (a) de 2 % a 60 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato;
 - (b) de 36 % a 97 % de un diluyente o un total de dos diluyentes; en donde el diluyente es seleccionado de entre el grupo que consiste en celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, fosfato dibásico de calcio, lactosa, hidrato de lactosa, anhidrato de lactosa, manitol, almidón e isomaltol;
 - (c) de 0.5 % a 2 % de lubricante; en donde el lubricante es estearato de magnesio;
 - (d) de 0.5 % a 1 % de agente de deslizamiento; en donde el agente de deslizamiento es dióxido de silicio coloidal;
 - (e) 0 % a 10 % de aglutinante; en donde el aglutinante es seleccionado de entre el grupo que consiste en povidona o hidroxipropil metilcelulosa;
 - 25 (f) 0 % a 5 % de agente de desintegración; en donde el agente de desintegración es seleccionado de entre crospovidona, glicolato de almidón de sodio y croscarmelosa de sodio y
 - (g) 0 % a 2 % de agente de acidificación; en donde el agente de acidificación es ácido cítrico.
- 30 3. Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata como se reivindican en la reivindicación 1 o reivindicación 2, en donde sobre un total de 100 % en peso, la composición es seleccionada de entre el grupo que consiste en:
 - 1) (a) de 2 % a 3 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato, (b) de 95 % a 97 % de diluyente, (c) 1 % de lubricante y (d) 0.5 % de agente de deslizamiento;
 - 2) (a) de 11 % a 38 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato, (b) de 61 % a 87 % de un diluyente o un total de dos diluyentes, (c) 1% de lubricante, (d) 0.5 % de agente de deslizamiento, (e) 2 % de agente de desintegración y (f) 1 % de agente de acidificación;
 - 35 3) (a) de 24 % a 38 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato (b) de 61 % a 72 % de un diluyente o un total de dos diluyentes, (c) de 1 % a 1.25 % de lubricante, (d) 0.5 % de agente de deslizamiento y (e) 2 % de agente de desintegración;
 - 4) (a) de 37 % a 51 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato, (b) de 45 % a 60 % de diluyente, (c) 1 % de lubricante, (d) 0.5 % de agente de deslizamiento, (e) 2 % de agente de desintegración y (f) 1 % de agente de acidificación;
 - 40 5) (a) de 36 % a 60 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato, (b) de 36 % a 62 % de diluyente, (c) de 0.5 % a 1 % de lubricante, (d) 0.5 % de agente de deslizamiento y (e) 2 % de agente de desintegración; y
 - 45 6) (a) de 11 % a 38 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato; (b) de 61 % a 72 % de diluyente; (c) de 2 % a 5 % de aglutinante; (d) 1 % de lubricante; (e) 0.5 % de agente de deslizamiento y (f) de 2 % a 4 % de agente de desintegración.

4. La composición farmacéutica de liberación inmediata como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la dosificación de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol o una sal farmacéuticamente aceptable del mismo, es de 5 mg a 200 mg.
- 5 5. La composición farmacéutica de liberación inmediata como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en donde la composición está en la forma de comprimido o cápsula.
6. La composición farmacéutica de liberación inmediata como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición tiene:
 - i) menos de 0.5 % de impureza de cloro;
 - ii) menos de 0.5 % de impureza desconocida;
 - 10 iii) menos de 1 % de impureza total.
7. La composición farmacéutica de liberación inmediata como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la pureza del monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato es 99.3 %.
- 15 8. La composición farmacéutica de liberación inmediata como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la composición tiene:
 - i) 99.3 % de pureza de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato;
 - ii) menos de 0.5 % de impureza de cloro;
 - iii) menos de 0.5 % de impureza desconocida;
 - 20 iv) menos de 1 % de impureza total.
9. La composición farmacéutica de liberación inmediata como se reivindica en una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil) metil]-1H-indol dimesilato es liberado de 85 % a 100 % dentro de un periodo de 30 minutos, cuando es probado con la paleta rotativa a 100 rpm con 900 ml de medio de disolución, ácido clorhídrico 0.1 N o agua a 37 °C.
- 25 10. La composición farmacéutica de liberación inmediata como se reivindica en la reivindicación 5, en donde sobre un total de 100% en peso, dicha composición comprende:
 - (a) de 2 % a 60 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato;
 - (b) de 36 % a 97 % de un diluyente o un total de dos diluyentes; en donde el diluyente es seleccionado de entre el grupo que consiste en celulosa microcristalina, monohidrato de lactosa, fosfato dibásico de calcio, lactosa, hidrato de lactosa, anhidrato de lactosa, manitol, almidón e isomaltol;
 - 30 (c) de 0.5 % a 2 % de lubricante; en donde el lubricante es estearato de magnesio;
 - (d) de 0.5 % a 1 % de agente de deslizamiento; en donde el agente de deslizamiento es dióxido de silicio coloidal;
 - (e) 0 % a 10 % de aglutinante; en donde el aglutinante es seleccionado de entre el grupo que consiste en povidona o hidroxipropil metilcelulosa;
 - 35 (f) 0 % a 5 % de agente de desintegración; en donde el agente de desintegración es seleccionado de entre crospovidona, glicolato de almidón de sodio y croscarmelosa de sodio; y
 - (g) 0 % a 2 % de agente de acidificación; en donde el agente de acidificación es ácido cítrico.
11. La composición farmacéutica de liberación inmediata como se reivindica en la reivindicación 10, en donde sobre un total de 100% en peso, dicha composición comprende:
 - (a) de 2 % a 60 % de monohidrato de 1-[(2-bromofenil)sulfonil]-5-metoxi-3-[(4-metil-1-piperazinil)metil]-1H-indol dimesilato;
 - (b) de 36 % a 97 % de celulosa microcristalina;
 - (c) de 0.5 % a 2 % de estearato de magnesio;
 - 45 (d) de 0.5 % a 1 % de dióxido de silicio coloidal;

(e) 0 % a 5 % de povidona;

(f) 0 % a 4 % de crospovidona; y

(g) 0 % a 2 % de ácido cítrico.

- 5 12. La composición farmacéutica de liberación inmediata como se reivindica en la reivindicación 10 o reivindicación 11, en donde el peso total de composición de liberación inmediata es de 100 mg a 600 mg.