



MINISTERO DELLO SVILUPPO ECONOMICO
DIREZIONE GENERALE PER LA TUTELA DELLA PROPRIETÀ INDUSTRIALE
UFFICIO ITALIANO BREVETTI E MARCHI

UIBM

DOMANDA NUMERO	101994900369137
Data Deposito	24/05/1994
Data Pubblicazione	24/11/1995

Priorità	9310756.3
Nazione Priorità	GB
Data Deposito Priorità	

Sezione	Classe	Sottoclasse	Gruppo	Sottogruppo
A	61	K		

Titolo

"COMPOSIZIONE FARMACEUTICA CONTENENTE CARBAZOLONE PER IL TRATTAMENTO DI EMICRANIA E DISTURBI PSICOTICI E RELATIVO METODO DI PREPARAZIONE ED APPLICAZIONE".

SIB 90438

112SN/IT

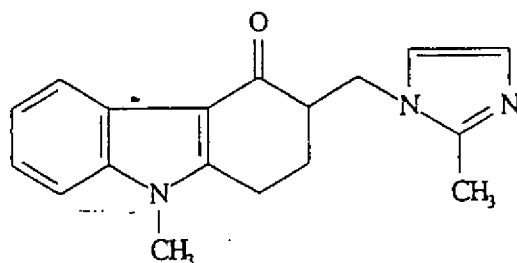
DESCRIZIONE dell'invenzione industriale dal
titolo: "COMPOSIZIONE FARMACEUTICA CONTENENTE
CARBAZOLONE PER IL TRATTAMENTO DI EMICRANIA E
DISTURBI PSICOTICI E RELATIVO METODO DI
PREPARAZIONE ED APPLICAZIONE"

della ditta francese LABORATOIRES GLAXO SA
con sede in PARIS (FRANCIA)

— — —
DESCRIZIONE

La presente invenzione si riferisce ad una
composizione farmaceutica contenente, come
ingrediente attivo 1,2,3,9-tetraidro-9-metil-3-
[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-carbazol-4-
one, in particolare una composizione per
somministrazione rettale.

1,2,3,9-tetraidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-
imidazol-1-il)-metil]-4H-carbazol-4-one, che può
essere rappresentato dalla formula (I)



e suoi sali e solvati fisiologicamente accettabili

sono illustrati in GB2153821. Il composto di formula (I) è descritto come potente e selettivo antagonista di 5-idrossitriptamina (5-HT) in corrispondenza di recettori 5-HT "neuronali" del tipo collocati su terminali di nervi afferenti primari. Recettori di questo tipo vengono ora indicati come recettori di 5-HT₃ e sono anche presenti nel sistema nervoso centrale. 5-HT è presente largamente nei percorsi neuronali nel sistema nervoso centrale ed il disturbo di questi percorsi contenenti 5-HT è noto altera sindromi di comportamento come umore, attività psicomotoria, appetito e memoria.

IL composto è descritto come di impiego nel trattamento di un soggetto umano oppure animale che soffra di una condizione provocata da un disturbo della funzione 5-HT neuronale, per esempio nel trattamento di un soggetto umano che soffra di dolore da emicrania oppure di un disturbo psicotico quale schizofrenia. E' detto anche che il composto può essere utile nel trattamento di condizioni come ansietà, obesità e mania.

Domande di brevetto successivamente pubblicate illustrano l'impiego del composto di

formula (I) e di altri antagonisti di $5-HT_3$ per il trattamento di numerose altre condizioni come demenza, disturbi della conoscenza ed emesi.

Numerosi studi clinici hanno dimostrato la efficacia del composto di formula (I) per il trattamento di emesi, particolarmente di nausea e vomito associati con chemioterapia e radioterapia di cancro e che si verificano dopo una operazione. Finora, il farmaco è stato sempre somministrato sotto forma di un sale, in particolare sotto forma di suo sale cloridrato biidrato, mediante iniezione oppure per via orale.

La somministrazione orale costituisce la via generalmente preferita di somministrazione di sostanze farmaceutiche poiché questa via è particolarmente conveniente ed accettabile ai pazienti. Sfortunatamente composizioni orali possono essere associate con taluni inconvenienti, particolarmente nel trattamento di condizioni accompagnate da nausea e, oppure vomito. E' molto desiderabile, particolarmente nel trattamento di condizioni acute, che le composizioni farmaceutiche abbiano un inizio di azione rapido e costante combinato con attività prolungata e buona biodisponibilità. Un assorbimento rapido può

venire ottenuto mediante iniezione parenterale ma questo è inaccettabile da parte di alcuni pazienti, particolarmente se il farmaco deve venire somministrato senza supervisione medica diretta, cioè debba venire autosomministrato.

Altre vie per la somministrazione del composto di formula (I) sono proposte in GB2153821 compresa la somministrazione rettale. GB2153821 illustra specificamente un numero di formulazioni farmaceutiche contenenti 1,2,3,9-tetraidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-carbazol-4-one cloridrato biidrato come ingrediente attivo ed una formulazione suppositoria specifica per somministrazione rettale contenente questo ingrediente attivo è stata illustrata ad esempio in EP-0278161.

La presente invenzione fornisce una formulazione farmaceutica particolarmente vantaggiosa, finora non specificamente illustrata, che è adatta per la somministrazione rettale del composto di formula (I).

Viene così fornita secondo la invenzione una composizione farmaceutica per somministrazione rettale la quale comprende 1,2,3,9-tetraidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazolo-1-il)-metil]-4H-

carbazol-4-one sotto forma di sua base libera oppure di un suo solvato farmaceuticamente accettabile come ingrediente attivo insieme con uno o più veicoli ed eccipienti farmaceuticamente accettabili.

Dissimilmente da composizione della tecnica antecedente, le composizioni secondo la invenzione contengono l'ingrediente attivo sotto forma di sua base libera oppure di un suo solvato farmaceuticamente accettabile. I Richiedenti hanno trovato che l'impiego della fase libera piuttosto che del sale cloridrato del composto di formula (I) è sorprendentemente vantaggioso quando l'ingrediente attivo venga somministrato per via rettale.

Le composizioni secondo la invenzione possono essere sotto forma di clisteri di ritenuta, forme di dosaggio solide come supposte o capsule di gelatina molle, oppure forme di dosaggio semisolide come gel rettale o crema. Preferibilmente le composizioni vengono formulate come forme di dosaggio unitarie solide opportunamente sagomate, per esempio a forma conica, cilindrica oppure di siluro, per la somministrazione rettale. Le forme di dosaggio

100-100000

solide possono fondersi a temperatura corporea oppure sciogliersi o disperdersi nei secreti mucosi della cavità.

Veicoli convenzionali che possono venire impiegate nelle composizioni secondo la invenzione comprendono olio di teobroma, grassi duri, gliceridi di acidi grassi, basi di glicerolo-gelatina, macrogol (polietilen glicoli) e loro miscugli. Composizioni preferite comprendono basi di grassi duri come oli vegetali esterificati, idrogenati oppure frazionati e miscugli di trigliceridi sintetici prodotti con il nome di "adepts solidus".

Basi di grassi duri preferite sono grassi duri contenenti un miscuglio di mono-, di- e trigliceridi di acidi grassi C_{9-18} saturi. Preferibilmente la base di grasso duro comprende grassi duri ottenuti mediante esterificazione di acidi grassi di origine vegetale con glicerolo, un etere di macrogol contenente 20 fino a 24 gruppi di ossietilene nella catena poliossietilenica, per esempio etere poliossietil-20-cetostearilico, e gliceridi, per esempio gliceril ricinoleato. Preferibilmente la base di grasso duro ha un numero di ossidrile elevato (prova chimica USP),



per esempio un numero di ossidrile fra 20 e 100,
quale fra 40 ed 80, in particolare fra 60 e 70.

Forme di dosaggio solide come supposte possono venire preparate in maniera convenzionale ad esempio mescolando intimamente l'ingrediente attivo con il veicolo, preferibilmente il veicolo fuso. Preferibilmente l'ingrediente attivo viene macinato oppure vagliato prima dell'incorporamento nel veicolo fuso. La composizione fusa può poi venire versata in stampi adatti, per esempio stampi di PVC, polietilene oppure alluminio. Facoltativamente le supposte possono venire ricoperte, prima del confezionamento, per esempio con alcool cetilico, macrogol oppure alcool polivinilico e polisorbati per aumentare il tempo di disintegrazione oppure la lubrificazione oppure per ridurre la adesione nell'immagazzinamento.

Preferibilmente il peso totale della forma di dosaggio solida è circa 1 oppure 2 grammi e l'in-
gradiente attivo può comprendere 0,05 fino a 20%
in peso della composizione, preferibilmente 0,1
fino a 20% in peso della composizione, ancora
preferibilmente 0,2 fino a 5% in peso della
composizione, ad esempio 0,4 fino a 3,2%.

100

La quantità di 1,2,3,9-tetraidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-carbazol-4-one base libera impiegata nella composizione della invenzione sarà preferibilmente nel campo da circa 0,1 mg a circa 100 mg, preferibilmente circa 1 mg fino a circa 50 mg, quale circa 2 mg fino a circa 35 mg, per esempio circa 5 mg fino a circa 20 mg.

Un altro aspetto della invenzione fornisce un metodo per trattare un mammifero, compreso l'uomo, che soffra o sia sensibile ad una condizione mediata dall'azione di 5-idrossitriptamina in corrispondenza di recettori di 5-HT₃ il quale comprende la somministrazione rettale di una composizione farmaceutica contenente 1,2,3,9-tetraidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-carbazol-4-one sotto forma di sua base libera oppure di un suo solvato farmaceuticamente accettabile come ingrediente attivo, insieme con uno o più veicoli od eccipienti farmaceuticamente accettabili. Si apprezzerà che il riferimento al trattamento va inteso comprendere profilassi nonché alleviazione di sintomi stabiliti.

Condizioni mediate tramite l'effetto di 5-HT in corrispondenza di recettori di 5-HT₃ comprendono disturbi della conoscenza come demenza,

particolarmente demenza degenerativa (compresa demenza senile, malattia di Alzheimer, malattia di Pick, corea di Huntington, morbo di Parkinson e malattia di Creutzfeld-Jakob) e demenza vascolare (compresa demenza da più infarti) nonché demenza associata con lesioni che interessano lo spazio intracranico, trauma, infezioni e condizioni affini (compresa infezione da HIV), metabolismo, tossine, anossia e carenza di vitamine; e riduzione blanda della conoscenza associata ad invecchiamento, particolarmente riduzione della memoria associata all'età; disturbi psicotici come schizofrenia e mania; disturbi da ansietà compreso disturbo da panico, agorafobia, fobia sociale, fobia semplice, disturbi ossessivi-
disturbo da stress post-traumatico, ansietà e depressione miste e disturbo da ansietà generalizzato; nausea e vomito, particolarmente quello associato a chemioterapia e radioterapia di cancro ed anche che si verifica dopo una operazione; sindrome di intestino irritabile e dipendenza da farmaci e sostanze di abuso. Altre condizioni mediate in questa maniera comprendono stasi gastrica, sintomi di disfunzione gastrointestinale come si verificano con ulcera

peptica, esofagite da reflusso, flatulenza e dispepsia; emicrania, obesità e condizioni come bulimia, dolore e depressione.

Le composizioni farmaceutiche secondo la invenzione hanno particolare utilità per il trattamento di nausea e vomito, particolarmente quello associato con chemioterapia e radioterapia di cancro, ma anche quello che si verifica dopo una operazione.

Si apprezzerà che la dose terapeutica esatta dell'ingrediente attivo dipenderà dall'età e condizione del paziente e dalla natura e condizione da trattare e sarà alla discrezione finale del medico curante.

Tuttavia, in generale, dosi efficaci per il trattamento di condizioni mediate dall'azione di 5-idrossitriptamina in corrispondenza di recettori di $5-HT_3$, per esempio nausea e vomito dopo una operazione saranno nel campo da 0,1 a 200 mg, preferibilmente da 0,5 a 100 mg, molto preferibilmente da 1 e 50 mg, per esempio 4, 8, 16 o 32 mg dell'ingrediente attivo per dose unitaria che potrebbe venire somministrata in dosi singole oppure suddivise, per esempio 1 fino a 4 volte per giorno.

La invenzione è illustrato ulteriormente dagli esempi non limitanti che seguono:

Esempio 1

Supposta per somministrazione rettale

Formula unitaria
(per supposta)

1,2,3,9-tetraidro-9-metil-3-
[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-
metil]-4H-carbazol-4-one 8 mg
(base libera vagliata)

Miscuglio di grassi duri NF17,
etere poliossi-20-cetostearilico
NF17 e gliceril ricinoleato
(venduto sotto il nome di
commercio Witepsol S58)

Numero di ossidrile 60 fino a 70 fino a 1 g

Una sospensione dell'ingrediente attivo in base fusa è stata preparata ed introdotta in maniera convenzionale in stampi per supposte di grandezza 1 g.

Esempi 2, 3, 4 e 5

Supposte contenenti 1, 2, 4 oppure 16 mg di
1,2,3,9-tetraidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-

1-il)-metil]-4H-carbazol-4-one (base libera vagliata) sono state preparate come descritto per le supposte dell'esempio 1.

Esempio 6

Supposta per somministrazione rettale

Formula unitaria
(per supposta)

1,2,3,9-tetraidro-9-metil-3-
[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-
metil]-4H-carbazol-4-one 16 mg
(base libera vagliata)

Miscuglio di grassi duri NF17,
etere poliossi-20-cetostearilico
NF17 e gliceril ricinoleato
(venduto sotto il nome di
commercio Witepsol S58)

Numero di ossidrile 60 fino a 70 fino a 2 g

Viene preparata una sospensione dell'ingrediente attivo in base fusa ed introdotta in maniera convenzionale in stampi per supposte della grandezza 2 g.

Esempi 7 ed 8

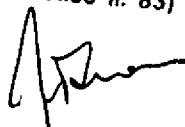
Supposte contenenti 8 oppure 32 mg^{di} 1,2,3,9-

tetraidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-carbazol-4-one (base libera vagliata) sono state preparate come descritto per le supposte dell'esempio 6.

Esempio 9

Supposte contenenti 4 mg 1,2,3,9-tetraidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-carbazol-4-one (base libera vagliata) vengono preparate come descritto per le supposte dell'esempio 6.

Gilberto Tonon
(Iscri. Albo n. 83)



RIVENDICAZIONI

1. Composizione farmaceutica per somministrazione rettale comprendente 1,2,3,9-tetraidro-9-metil-3 - [(2-metil-1H-imidazol-1-il)-metil]-4H-carbazol-4-one sotto forma di sua base libera oppure di un suo solvato farmaceuticamente accettabile come ingrediente attivo, insieme con uno o più veicoli ed eccipienti farmaceuticamente accettabili.

2. Composizione farmaceutica come rivendicata nella rivendicazione 1 in una forma di dose solida.

3. Composizione farmaceutica come rivendicata nelle rivendicazioni 1 oppure 2 sotto forma di una supposta.

4. Composizione farmaceutica come rivendicata in qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 3 in cui il veicolo farmaceutico comprende basi di grassi duri.

5. Composizione farmaceutica come rivendicata nella rivendicazione 4, in cui la base di grasso duro ha un numero di ossidrile fra 20 e 100.

6. Composizione farmaceutica come rivendicata in qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 5, la quale contiene 0,05 fino a 20% in peso di

ingrediente attivo.

7. Composizione farmaceutica come rivendicata in qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 6, la quale contiene 0,1 fino a 100 mg di ingrediente attivo.

8. Metodo di produzione di una composizione farmaceutica come rivendicata in qualsiasi delle rivendicazioni da 1 a 7, il quale comprende mescolare intimamente l'ingrediente attivo con il veicolo.

9. Metodo di trattamento di un mammifero, compreso l'uomo, che soffra o sia sensibile ad una condizione mediata dall'azione di 5-idrossitriptamina in corrispondenza dei recettori di 5-HT₃ il quale comprende la somministrazione rettale di una composizione farmaceutica contenente 1,2,3,9-tetraidro-9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil]-4H-carbazol-4-one sotto forma di sua base libera oppure di un suo solvato farmaceuticamente accettabile come ingrediente attivo, insieme con uno o più veicoli od eccipienti farmaceuticamente accettabili.

10. Metodo secondo la rivendicazione 9, in cui la condizione è nausea e vomito.
p.p.LABORATOIRES GLAXO SA

Gilberto Tonon
(iscr. Albo n. 23)

