



MINISTERE DES AFFAIRES ECONOMIQUES

NUMERO DE PUBLICATION : 1007158A3

NUMERO DE DEPOT : 09400528

Classif. Internat. : A61K

Date de délivrance le : 11 Avril 1995

Le Ministre des Affaires Economiques,

Vu la Convention de Paris du 20 Mars 1883 pour la Protection de la propriété industrielle;

Vu la loi du 28 Mars 1984 sur les brevets d'invention, notamment l'article 22;

Vu l'arrêté royal du 2 Décembre 1986 relatif à la demande, à la délivrance et au maintien en vigueur des brevets d'invention, notamment l'article 28;

Vu le procès verbal dressé le 24 Mai 1994 à 14H10 à l'Office de la Propriété Industrielle

ARRETE :

ARTICLE 1.- Il est délivré à : LABORATOIRES GLAXO S.A.
rue Vaineuse 43, PARIS(FRANCE)

représenté(e)s par : DE PALMENAER Roger, BUREAU VANDER HAEGHEN - K.O.B. S.A., Rue Colonel Bourg 108A,- B 1040 BRUXELLES.

un brevet d'invention d'une durée de 20 ans, sous réserve du paiement des taxes annuelles, pour : COMPOSITION PHARMACEUTIQUE A BASE D'UNE IMIDAZOLYL CARBAZOLONE DESTINEE A L'ADMINISTRATION RECTALE.

INVENTEUR(S) : Thielemans Isabelle et Richard Isabelle: tous deux c/o Laboratoires Glaxo S.A., rue Lavoisier 23, Evreux (FR)

PRIORITE(S) 25.05.93 GB GBA 9310756

ARTICLE 2.- Ce brevet est délivré sans examen préalable de la brevetabilité de l'invention, sans garantie du mérite de l'invention ou de l'exactitude de la description de celle-ci et aux risques et périls du(des) demandeurs(s).

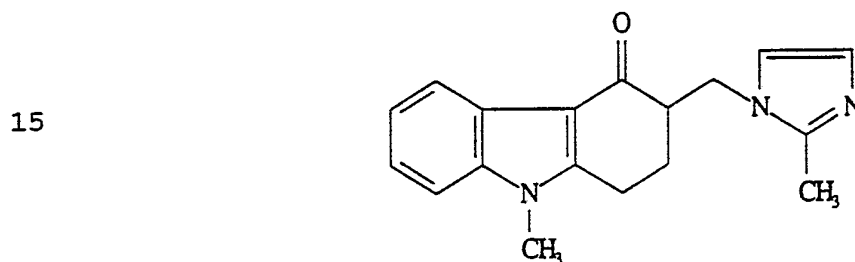
Bruxelles, le 11 Avril 1995
PAR DELEGATION SPECIALE :


G. DE CUYPERE
Secrétaire d'administration

Composition pharmaceutique à base d'une imidazolylcarbazolone destinée à l'administration rectale

La présente invention concerne une composition pharmaceutique qui contient, à titre d'ingrédient actif, la 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazole-1-yl)-méthyl]-4H-carbazole-4-one, plus spécialement, une composition destinée à l'administration rectale.

La 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazole-1-yl)-méthyl]-4H-carbazole-4-one, que l'on peut représenter par la formule ci-dessous :



20 et ses solvates et sels physiologiquement acceptables sont décrits dans le brevet GB-2 153 821. On y décrit le composé de la formule susmentionnée comme constituant un antagoniste puissant et sélectif de la 5-hydroxytryptamine (5-HT) aux récepteurs 5-HT "neuronaux" du type
25 situé sur les terminaisons des nerfs afférents primaires. Les récepteurs de ce type sont actuellement appelés récepteurs 5-HT₃, et sont présents dans le système nerveux central. La 5-HT se manifeste largement dans les trajets neuronaux dans le système nerveux central et on sait que
30 la perturbation de ces trajets contenant la 5-HT altère des syndromes de comportement, comme l'humeur, l'activité psychomotrice, l'appétit et la mémoire.

Le composé est décrit comme étant utile pour le traitement d'un sujet humain ou animal souffrant d'un
35 état provoqué par une perturbation de la fonction 5-HT

neuronale, par exemple pour le traitement d'un sujet
humain souffrant de douleurs migraineuses ou de désordres
psychotiques, comme la schizophrénie. Il est également
mentionné que le composé peut être intéressant pour le
5 traitement d'états, comme l'anxiété, l'obésité et les
manies.

Des demandes de brevet ultérieurement publiées
décrivent l'utilisation du composé de la formule susmen-
tionnée et d'autres antagonistes de la 5-HT₃ pour le
10 traitement d'un certain nombre d'autres états, comme la
démence, les troubles cognitifs et les états émétiques.

De nombreuses études cliniques ont démontré
l'efficacité du composé de la formule susmentionnée pour
le traitement d'états émétiques, plus spécialement les
15 nausées et les vomissements associés à la radiothérapie
et à la chimiothérapie du cancer et à ceux postopé-
ratoires. Jusqu'à présent, cette substance médicamenteuse
a toujours été administrée sous forme d'un sel, plus spé-
cialement sous la forme de son sel du type chlorhydrate
20 dihydraté, que ce soit par injection ou par la voie buc-
cale.

L'administration orale constitue le mode d'ad-
ministration généralement préféré de produits pharmaceu-
tiques, étant donné qu'elle est particulièrement commode
25 et acceptable pour les patients. Malheureusement, les
compositions orales peuvent être tributaires de certains
désavantages, plus spécialement pour le traitement
d'états qui s'accompagnent de nausées et/ou de vomisse-
ments. Il est extrêmement souhaitable, plus spécialement
30 pour le traitement d'états aigus, que les compositions
pharmaceutiques aient un début d'action rapide et effi-
cace ou uniforme, allié à une activité soutenue et une
bonne biodisponibilité. Une absorption rapide peut être
atteinte par l'injection parentérale, mais elle est inac-
35 ceptable pour certains patients, en particulier lorsque

le médicament doit être administré sans surveillance médicale directe, c'est-à-dire qu'il doit être autoadministré.

D'autres modes d'administration du composé de la formule susmentionnée sont proposés dans le brevet GB-2 153 821, y compris l'administration rectale. Le brevet GB-2 153 821 décrit, de manière spécifique, un certain nombre de compositions pharmaceutiques contenant le chlorhydrate dihydraté de la 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazole-1-yl)-méthyl]-4H-carbazole-4-one à titre d'ingrédient actif et une composition de suppositoires spécifique pour l'administration rectale contenant cet ingrédient actif a été décrite, par exemple, dans le brevet EP-0278161.

La présente invention a plus particulièrement pour objet une composition pharmaceutique particulièrement avantageuse, non encore spécifiquement décrite jusqu'à ce jour, qui convient à l'administration rectale du composé de la formule susmentionnée.

Par conséquent, la présente invention a pour objet une composition pharmaceutique destinée à l'administration rectale, qui comprend de la 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazole-1-yl)-méthyl]-4H-carbazole-4-one, sous la forme de sa base libre ou d'un solvate pharmaceutiquement acceptable de ce composé à titre d'ingrédient actif, ainsi qu'un ou plusieurs excipients ou véhicules pharmaceutiquement acceptables.

Contrairement aux compositions de la technique antérieure, les préparations conformes à l'invention contiennent l'ingrédient actif sous la forme de sa base libre ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celle-ci. La Demanderesse a découvert que l'emploi de la base libre plutôt que du sel du type chlorhydrate du composé de la formule susmentionnée était étonnamment avantageux lorsque l'ingrédient actif s'administrait par la voie

rectale.

Les compositions conformes à la présente invention peuvent se présenter sous la forme de lavements à rétention, de formes de dosage solides, comme des suppositoires, ou des gélules en gélatine molle, ou sous des formes de dosage semi-solides, comme une crème ou un gel rectal. De préférence, les compositions sont façonnées en doses unitaires solides de forme appropriée, par exemple conique, cylindrique ou en torpille, en vue de l'administration rectale. Les formes de dosage solides peuvent soit fondre à la température corporelle, soit se dissoudre ou se disperser dans les mucosités de la cavité rectale.

Des véhicules classiques que l'on peut utiliser dans les compositions conformes à la présente invention, comprennent l'huile de théobroma, des graisses dures, des glycérides d'acides gras, des bases de glycérol-gélatine, des macrogols (polyéthylène glycols) et leurs mélanges. Les compositions préférées comprennent des bases de graisses dures, comme des huiles végétales estérifiées, hydrogénées ou fractionnées et des mélanges de triglycérides synthétiques produits sous le nom de adeps solidus.

Des bases de graisses dures préférées sont des graisses dures contenant un mélange de mono-, di- et triglycérides d'acides gras saturés en C₉ à C₁₈. De préférence, la base de graisse dure comprend des graisses dures obtenues par l'estérification d'acides gras d'origine végétale avec le glycérol, un éther du type macrogol contenant 20 à 24 groupes oxyéthylène dans la chaîne polyoxyéthylénique, par exemple l'éther polyoxy-20-céto-stéarylique et des glycérides, par exemple le ricinoléate de glycéryle. De préférence, la base de graisse dure possède un indice d'hydroxyle élevé (test chimique USP), par exemple, un indice d'hydroxyle qui varie de 20 à 100, comme de 40 à 80, plus particulièrement de 60 à 70.

On peut préparer des formes de dosage solides, comme des suppositoires, d'une manière classique, par exemple, par le mélange intime de l'ingrédient actif et du véhicule, de préférence, le véhicule fondu. De préférence, on broie ou tamise l'ingrédient actif avant son incorporation au véhicule fondu. La composition fondue peut ensuite être versée dans des moules convenables, par exemple des moules en PVC, polyéthylène ou aluminium. On peut éventuellement enrober les suppositoires, avant leur emballage, par exemple d'alcool cétylique, de macrogol, ou de poly(alcool vinylique) et de polysorbates pour augmenter la durée de désintégration, ou pour assurer la lubrification, ou pour réduire l'adhérence en cours de conservation.

De préférence, le poids total de la forme de dosage solide est d'environ 1 ou 2 g et l'ingrédient actif peut constituer de 0,05 à 20% en poids de la composition, de préférence 0,1 à 20% en poids de la composition, plus spécialement 0,2 à 5% en poids de la composition, comme 0,4 à 3,2% en poids de la composition.

La quantité de 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazole-1-yl)-méthyl]-4H-carbazole-4-one base libre employée dans les compositions de l'invention varie, de préférence, dans la plage d'environ 0,1 mg à environ 100 mg, de préférence environ 1 mg à environ 50 mg, comme environ 2 mg à environ 35 mg, par exemple environ 5 mg à environ 20 mg.

Selon une autre caractéristique de la présente invention, cette dernière a pour objet l'utilisation de la 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazole-1-yl)-méthyl]-4H-carbazole-4-one sous forme de sa base libre ou d'un solvate pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, à titre d'ingrédient actif, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à l'administration par la voie rectale, qui comprend l'ingrédient actif

ainsi qu'un ou plusieurs véhicules ou excipients pharmaceutiquement acceptables destinés au traitement d'un mammifère, y compris l'homme, souffrant ou susceptible de souffrir d'un état provoqué par l'action de la 5-hydroxytryptamine aux récepteurs de 5-HT₃. Le traitement en question vise aussi bien à inclure la prophylaxie que le soulagement de symptômes établis.

Les états qui se trouvent commandés par l'action de la 5-HT aux récepteurs de 5-HT₃ comprennent des troubles cognitifs, comme la démence, plus spécialement la démence dégénérative (y compris démence sénile, maladie d'Alzheimer, maladie de Pick, chorée de Huntington, maladie de Parkinson et maladie de Creutzfeldt-Jakob) et la démence vasculaire, (y compris une démence due à des infarctus multiples) aussi bien que la démence associée à des lésions occupant l'espace intracrânien, des traumatismes, des infections et des états apparentés (y compris l'infection par HIV), au métabolisme, à des toxines, à l'anoxie et à la carence vitaminique; et un trouble modéré de la cognition associé au vieillissement, plus spécialement les perturbations de la mémoire associées à l'âge; des troubles psychotiques, comme la schizophrénie et les manies; les troubles dus à l'anxiété, y compris des troubles paniques, l'agoraphobie, les phobies sociales, les phobies simples, les troubles par compulsion obsessionnelle, les troubles de stress post-traumatique, les dépressions et les anxiétés mixtes et les troubles d'anxiété généralisée; les nausées et les vomissements, plus particulièrement les nausées et les vomissements associés à la radiothérapie et à la chimiothérapie du cancer et également les nausées et les vomissements postopératoires; le syndrome de l'intestin irritable et l'assuétude aux médicaments et aux substances dont on abuse. D'autres états commandés de cette manière comprennent une stase gastrique; des

symptômes d'un dysfonctionnement gastro-intestinal, comme on les constate dans le cas d'un ulcère peptique, d'une oesophagite à reflux, les flatulences et la dyspepsie; les migraines; l'obésité et des états comme la boulimie; 5 la douleur et la dépression.

Les compositions pharmaceutiques conformes à la présente invention présentent un intérêt particulier pour le traitement des nausées et des vomissements, plus spécialement à ceux associés à la radiothérapie et à la 10 chimiothérapie du cancer, mais également aux nausées et vomissements postopératoires.

Il faut comprendre que la dose thérapeutique précise de l'ingrédient actif dépend de l'âge et de l'état du patient, ainsi que de la nature de l'état à 15 traiter et est laissée à la décision finale du médecin traitant.

Cependant, dans l'ensemble, les doses convenant au traitement d'états commandés par l'action de la 5-hydroxytryptamine aux récepteurs de 5-HT₃, par exemple les 20 nausées et les vomissements postopératoires, se situent dans la plage de 0,1 à 200 mg, de préférence de 0,5 à 100 mg et, plus avantageusement de 1 à 50 mg, par exemple 4, 8, 16 ou 32 mg, de l'ingrédient actif par dose unitaire qui pourrait être administrée sous forme de doses 25 uniques ou subdivisées, par exemple de 1 à 4 fois par jour.

L'invention sera à présent davantage illustrée à l'aide des exemples non limitatifs qui suivent.

EXEMPLE 1Suppositoire pour l'administration rectale

	<u>Formule unitaire</u> <u>(par suppositoire)</u>
5	
	1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3- [(2-méthyl-1H-imidazole-1-yl)- méthyl]-4H-carbazole-4-one (base libre tamisée) 8 mg
10	
	Mélange de graisses dures NF17, d'éther polyoxy-20-cétostéarylique NF17 et de ricinoléate de glycéryle (vendu dans le commerce 15 sous la marque Witepsol S58) jusqu'à 1 g
	Indice d'hydroxyle 60 à 70

On a préparé une suspension de l'ingrédient
20 actif dans la base fondue et on a introduit la suspension
de manière classique dans des moules pour suppositoires
d'un calibre de 1 g.

EXEMPLES 2, 3, 4 ET 5

On a préparé des suppositoires contenant 1, 2,
25 4 ou 16 mg de 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-
1H-imidazole-1-yl)-méthyl]-4H-carbazole-4-one (base libre
tamisée) de la même manière que celle décrite à propos
des suppositoires de l'exemple 1.

EXEMPLE 6Suppositoire pour l'administration rectale

	<u>Formule unitaire</u> <u>(par suppositoire)</u>
35	
	1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3- [(2-méthyl-1H-imidazole-1-yl)- méthyl]-4H-carbazole-4-one. (base libre tamisée) 16 mg
40	
	Mélange de graisses dures NF17, d'éther polyoxy-20-cétostéarylique NF17 et de ricinoléate de glycéryle (vendu dans le commerce 45 sous la marque Witepsol S58) jusqu'à 2 g
	Indice d'hydroxyle 60 à 70

On a préparé une suspension de l'ingrédient actif dans la base fondue et on a introduit la suspension de manière classique dans des moules pour suppositoires d'un calibre de 2 g.

5 EXEMPLES 7 ET 8

On a préparé des suppositoires contenant 8 ou 32 mg de 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazole-1-yl)-méthyl]-4H-carbazole-4-one (base libre tamisée) de la même manière que celle décrite à propos des suppositoires de l'exemple 6.

10 EXEMPLE 9

On a préparé des suppositoires contenant 4 mg de 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazole-1-yl)-méthyl]-4H-carbazole-4-one (base libre tamisée) de la même manière que celle décrite à propos des suppositoires de l'exemple 6.

R E V E N D I C A T I O N S

- 1.- Composition pharmaceutique destinée à l'administration par la voie rectale, caractérisée en ce qu'elle comprend de la 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazole-1-yl)-méthyl]-4H-carbazole-4-one sous forme de sa base libre ou d'un solvate pharmaceutiquement acceptable de celle-ci à titre d'ingrédient actif, ainsi qu'un ou plusieurs véhicules ou excipients pharmaceutiquement acceptables.
- 2.- Composition pharmaceutique suivant la revendication 1, sous forme de dose unitaire.
- 3.- Composition pharmaceutique suivant la revendication 1 ou 2, sous forme d'un suppositoire.
- 4.- Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que le véhicule pharmaceutique comprend des bases de graisses dures.
- 5.- Composition pharmaceutique suivant la revendication 4, caractérisée en ce que la base de graisse dure possède un indice d'hydroxyle de 20 à 100.
- 6.- Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,05 à 20% en poids de l'ingrédient actif.
- 7.- Composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisée en ce qu'elle comprend de 0,1 à 100 mg d'ingrédient actif.
- 8.- Procédé de fabrication d'une composition pharmaceutique suivant l'une quelconque des revendications 1 à 7, caractérisé en ce que l'on mélange intimement l'ingrédient actif au véhicule.
- 9.- Utilisation de la 1,2,3,9-tétrahydro-9-méthyl-3-[(2-méthyl-1H-imidazole-1-yl)-méthyl]-4H-carbazole-4-one sous forme de sa base libre ou d'un solvate

pharmaceutiquement acceptable de celle-ci, à titre d'ingrédient actif, pour la préparation d'une composition pharmaceutique destinée à l'administration rectale, qui comprend l'ingrédient actif ainsi qu'un ou plusieurs
5 véhicules ou excipients pharmaceutiquement acceptables, en vue du traitement d'un mammifère, y compris l'homme, souffrant ou susceptible de souffrir d'un état commandé par l'action de la 5-hydroxytryptamine aux récepteurs de 5-HT₃.

10 10.- Procédé suivant la revendication 9, caractérisé en ce que l'état est une nausée ou un vomissement.



Office européen
des brevets

RAPPORT DE RECHERCHE
établi en vertu de l'article 21 § 1 et 2
de la loi belge sur les brevets d'invention
du 28 mars 1984

Numero de la demande
nationale

BO 5118
BE 9400528

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int.Cl.5)
X	FR-A-2 633 831 (GLAXO GROUP LTD) * page 2, ligne 25 - ligne 30 * * page 3, ligne 2 - ligne 9 * * page 4, ligne 2 - ligne 6 * * page 6, ligne 17 - ligne 20 * * page 8, ligne 8 - ligne 17 * * revendications 1,9 * ---	1-3,9,10	A61K31/415 A61K9/02
X	WO-A-92 04012 (ALZA CORPORATION) * page 15 - page 17; exemple 1 * ---	1,2	
D,A	EP-A-0 278 161 (GLAXO GROUP LTD) * page 3, ligne 45 - ligne 46 * * page 4; exemple 2 * * page 11, ligne 41 - ligne 48 * ---	1-10	
A	BOYLAN J.C. ET AL 'Handbook of Pharmaceutical Excipients' 1986, AMERICAN PHARMACEUTICAL ASSOCIATION & THE PHARMACEUTICAL SOCIETY OF GREAT BRITAIN, WASHINGTON LONDON * page 314 - page 320 * -----	1-8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int.Cl.5)
			A61K
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		9 Septembre 1994	Boulois, D
CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES			
X : particulièrement pertinent à lui seul		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		
		& : membre de la même famille, document correspondant	

1
EPO FORM 1500 03.92 (P04C48)

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET BELGE NO.**

**B0 5118
BE 9400528**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche visé ci-dessus.
Lesdits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets.

09-09-1994

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
FR-A-2633831	12-01-90	AU-B- 633496	04-02-93
		AU-A- 3790489	11-01-90
		BE-A- 1002295	20-11-90
		CA-A- 1330306	21-06-94
		CH-A- 679553	13-03-92
		DE-A- 3922263	11-01-90
		GB-A, B 2220352	10-01-90
		JP-A- 2076815	16-03-90
		NL-A- 8901727	01-02-90
		SE-A- 8902458	08-01-90
		US-A- 4983621	08-01-91
WO-A-9204012	19-03-92	US-A- 5166145	24-11-92
		AU-A- 8536691	30-03-92
		US-A- 5310561	10-05-94
		US-A- 5246709	21-09-93
EP-A-0278161	17-08-88	AU-B- 608788	18-04-91
		AU-A- 8144387	26-05-88
		DE-A- 3777805	30-04-92
		DE-A- 3778008	07-05-92
		EP-A, B 0279114	24-08-88
		WO-A- 8803801	02-06-88
		JP-A- 63185927	01-08-88
		JP-T- 1502186	03-08-89
		US-A- 5298510	29-03-94
		US-A- 4847281	11-07-89
		US-A- 4948803	14-08-90
US-A- 5198447	30-03-93		