

(12) BREVET D'INVENTION

(11) N° de publication : **MA 46358 B1** (51) Cl. internationale : **A61K 9/20; A61K 31/496**

(43) Date de publication :
31.08.2021

(21) N° Dépôt :
46358

(22) Date de Dépôt :
29.09.2017

(30) Données de Priorité :
03.10.2016 IN 201641033741

(86) Données relatives à la demande internationale selon le PCT:
PCT/IB2017/056009 29.09.2017

(71) Demandeur(s) :
**Suven Life Sciences Limited, 5th Floor Serene Chambers Road No. 5 Off Avenue 7
Banjara Hills Hyderabad, Telangana 500034 (IN)**

(72) Inventeur(s) :
**NIROGI, Ramakrishna ; JASTI, Venkateswarlu ; MUDIGONDA,
Koteshwara ; DOGIPARTI, Dhanunjay Kumar**

(74) Mandataire :
MOROCCO INTELLECTUAL PROPERTY SERVICES
(86) N° de dépôt auprès de l'organisme de validation: EP17794060.8

(54) Titre : **COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES D'ANTAGONISTE DE 5-HT6**

(57) Abrégé : La présente invention concerne une composition pharmaceutique à libération immédiate (IR) comprenant du 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl) méthyl]-1H-indole ou un ou des sel(s) pharmaceutiquement acceptable(s) et un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables. La présente invention concerne également des procédés de préparation desdites compositions pharmaceutiques.

Revendications :

1. Composition pharmaceutique à libération immédiate sur un total de 100 % en poids comprenant :

- a) de 2 % à 60 % de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci ;
- b) de 36 % à 97 % d'un diluant ou d'un total de deux diluants ; ledit diluant étant choisi dans le groupe constitué par la cellulose microcristalline, le monohydrate de lactose, le phosphate de calcium dibasique, le lactose, un hydrate de lactose, un anhydrate de lactose, le mannitol, l'amidon et l'isomalt ;
- c) de 0,5 % à 2 % d'un lubrifiant ; ledit lubrifiant étant le stéarate de magnésium ;
- d) de 0,5 % à 1 % d'un agent de glissement ; ledit agent de glissement étant le dioxyde de silicium colloïdal ;
- e) 0 % à 10 % d'un liant ; ledit liant étant choisi dans le groupe constitué par la povidone ou l'hydroxypropylméthylcellulose ;
- f) 0 % à 5 % d'un délitant ; ledit délitant étant choisi parmi la crospovidone, le glycolate d'amidon sodique et le sodium de croscarmellose ; et
- g) 0 % à 2 % d'un agent acidifiant ; ledit agent acidifiant étant l'acide citrique.

2. Composition pharmaceutique à libération immédiate selon la revendication 1, ladite composition comprenant sur un total de 100 % en poids :

- (a) de 2 % à 60 % de monohydrate de dimésylate de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl) méthyl]-1H-indole ;
- (b) de 36 % à 97 % d'un diluant ou d'un total de deux diluants ; ledit diluant étant choisi dans le groupe constitué par la cellulose microcristalline, le monohydrate de lactose, le phosphate de calcium dibasique, le lactose, un hydrate de lactose, un anhydrate de lactose, le mannitol, l'amidon et l'isomalt ;
- (c) de 0,5 % à 2 % d'un lubrifiant ; ledit lubrifiant étant le stéarate de magnésium ;
- (d) de 0,5 % à 1 % d'un agent de glissement ; ledit agent de glissement étant le dioxyde de silicium colloïdal ;
- (e) 0 % à 10 % d'un liant ; ledit liant étant choisi dans le groupe constitué par la povidone ou l'hydroxypropylméthylcellulose ;
- (f) 0 % à 5 % d'un délitant ; ledit délitant étant choisi parmi la crospovidone, le glycolate d'amidon sodique et le sodium de croscarmellose et
- (g) 0 % à 2 % d'un agent acidifiant ; ledit agent acidifiant étant l'acide citrique.

3. Compositions pharmaceutiques à libération immédiate selon la revendication 1 ou la revendication 2, ladite composition sur un total de 100 % en poids étant choisie dans le groupe constitué par :

1) (a) de 2 % à 3 % de monohydrate de dimésylate de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole, (b) de 95 % à 97 % d'un diluant, (c) 1 % d'un lubrifiant et (d) 0,5 % d'un agent de glissement ;

2) (a) de 11 % à 38 % de monohydrate de dimésylate de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole, (b) de 61 % à 87 % d'un diluant ou d'un total de deux diluants, (c) 1 % d'un lubrifiant, (d) 0,5 % d'un agent de glissement, (e) 2 % d'un délitant et (f) 1 % d'un agent acidifiant ;

3) (a) de 24 % à 38 % de monohydrate de dimésylate de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole, (b) de 61 % à 72 % d'un diluant ou d'un total de deux diluants, (c) de 1 % à 1,25 % d'un lubrifiant, (d) 0,5 % d'un agent de glissement et (e) 2 % d'un délitant ;

4) (a) de 37 % à 51 % de monohydrate de dimésylate de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole, (b) de 45 % à 60 % d'un diluant, (c) 1 % d'un lubrifiant, (d) 0,5 % d'un agent de glissement, (e) 2 % d'un délitant et (f) 1 % d'un agent acidifiant ;

5) (a) de 36 % à 60 % de monohydrate de dimésylate de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole, (b) de 36 % à 62 % d'un diluant, (c) de 0,5 % à 1 % d'un lubrifiant, (d) 0,5 % d'un agent de glissement et (e) 2 % d'un délitant ; et

6) (a) de 11 % à 38 % de monohydrate de dimésylate de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ; (b) de 61 % à 72 % d'un diluant ; (c) de 2 % à 5 % d'un liant ; (d) 1 % d'un lubrifiant ; (e) 0,5 % d'un agent de glissement et (f) de 2 % à 4 % d'un délitant.

4. Composition pharmaceutique à libération immédiate selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, le dosage du 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ou d'un sel pharmaceutiquement acceptable de celui-ci étant de 5 mg à 200 mg.

5. Composition pharmaceutique à libération immédiate selon l'une quelconque des revendications 1 à 4, ladite composition étant sous la forme d'un comprimé ou d'une capsule.

6. Composition pharmaceutique à libération immédiate selon l'une quelconque des

revendications 1 à 3, ladite composition comportant :

- i) moins de 0,5 % d'impuretés chlorées ;
- ii) moins de 0,5 % d'impuretés inconnues ;
- iii) moins de 1 % d'impuretés totales.

7. Composition pharmaceutique à libération immédiate selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, la pureté du monohydrate de dimésylate de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole étant de 99,3 %.

8. Composition pharmaceutique à libération immédiate selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, ladite composition comportant :

- i) une pureté de 99,3 % du monohydrate de dimésylate de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ;
- ii) moins de 0,5 % d'impuretés chlorées ;
- iii) moins de 0,5 % d'impuretés inconnues ;
- iv) moins de 1 % d'impuretés totales.

9. Composition pharmaceutique à libération immédiate selon l'une quelconque des revendications 1 à 3, de 85 % à 100 % dudit monohydrate de dimésylate de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole étant libéré dans un délai de 30 minutes lorsqu'il est testé avec une pale rotative à 100 tours par minute avec 900 ml d'un milieu de dissolution, de l'acide chlorhydrique 01 N ou de l'eau à 37°C.

10. Composition pharmaceutique à libération immédiate selon la revendication 5, ladite composition sur un total de 100 % en poids comprenant :

- (a) de 2 % à 60 % de monohydrate de dimésylate de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ;
- (b) de 36 % à 97 % d'un diluant ou d'un total de deux diluants ; ledit diluant étant choisi dans le groupe constitué par la cellulose microcristalline, le monohydrate de lactose, le phosphate de calcium dibasique, le lactose, un hydrate de lactose, un anhydrate de lactose, le mannitol, l'amidon et l'isomalt ;
- (c) de 0,5 % à 2 % d'un lubrifiant ; ledit lubrifiant étant le stéarate de magnésium ;
- (d) de 0,5 % à 1 % d'un agent de glissement ; ledit agent de glissement étant le dioxyde de silicium colloïdal ;
- (e) 0 % à 10 % d'un liant ; ledit liant étant choisi dans le groupe constitué par la

povidone ou l'hydroxypropylméthylcellulose ;

(f) 0 % à 5 % d'un délitant ; ledit délitant étant choisi parmi la crospovidone, le glycolate d'amidon sodique et le sodium de croscarmellose ; et

(g) 0 % à 2 % d'un agent acidifiant ; ledit agent acidifiant étant l'acide citrique.

11. Composition pharmaceutique à libération immédiate selon la revendication 10, ladite composition sur un total de 100 % en poids comprenant :

(a) de 2 % à 60 % de monohydrate de dimésylate de 1-[(2-bromophényl)sulfonyl]-5-méthoxy-3-[(4-méthyl-1-pipérazinyl)méthyl]-1H-indole ;

(b) de 36 % à 97 % de cellulose microcristalline ;

(c) de 0,5 % à 2 % de stéarate de magnésium ;

(d) de 0,5 % à 1 % de dioxyde de silicium colloïdal ;

(e) 0 % à 5 % de povidone ;

(f) 0 % à 4 % de crospovidone ; et

(g) 0 % à 2 % d'acide citrique.

12. Composition pharmaceutique à libération immédiate selon la revendication 10 ou la revendication 11, le poids total de la composition à libération immédiate étant de 100 mg à 600 mg.