



CONFÉDÉRATION SUISSE

OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

⑪ CH 661 872 A5

⑤① Int. Cl.⁴: A 61 K 43/00

// A 61 K 47/00

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein

Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein

⑫ FASCICULE DU BREVET A5

⑳ Numéro de la demande: 2451/81

㉔ Date de dépôt: 13.04.1981

㉔ Priorité(s): 14.04.1980 US 140341

㉔ Brevet délivré le: 31.08.1987

㉔ Fascicule du brevet
publié le: 31.08.1987㉔ Titulaire(s):
E. R. Squibb & Sons, Inc., Princeton/NJ (US)㉔ Inventeur(s):
Morcos, Nabil Aziz, South Brunswick/NJ (US)
Haney, Thomas Albert, East Brunswick/NJ (US)
Wedeking, Paul William, Cranbury/NJ (US)㉔ Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève

㉔ Capsule pharmaceutique contenant de l'iode radioactif et son procédé de préparation.

㉔ On décrit une capsule pharmaceutique formée essentiellement d'un matériau non toxique, soluble dans l'eau et adapté pour être ingéré et rapidement désintégré au contact des liquides de l'appareil gastro-intestinal, contenant un matériau de remplissage à base de polyéthylène-glycol au sein duquel sont dispersés de l'iode radioactif pharmaceutiquement utilisable et un agent réducteur. La capsule radioactive a une durée de conservation accrue.

1. Capsule pharmaceutique formée essentiellement d'un matériau non toxique, soluble dans l'eau et adapté pour être ingéré et rapidement désintégré au contact des liquides de l'appareil gastro-intestinal, caractérisée en ce qu'elle contient un matériau de remplissage à base de polyéthylène-glycol au sein duquel sont dispersés de l'iode radioactif pharmaceutiquement utilisable et un agent réducteur, en ce que ladite capsule présente un axe central et une surface interne définissant le volume de la capsule, en ce que le matériau de remplissage est au contact de ladite surface interne et remplit une portion majeure du volume de la capsule ainsi délimité, le matériau de remplissage ayant une forme correspondant à celle délimitée par la surface interne de la capsule et s'étendant radialement selon l'axe central de la capsule, et en ce que ledit matériau de remplissage contient une portion majeure d'iode radioactif dans sa partie interne, de sorte que l'essentiel du composé radioactif ne soit pas en contact avec la surface interne de la capsule.

2. Capsule selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'iode radioactif est l'iode 131 ou l'iode 123.

3. Capsule selon l'une des revendications 1 et 2, caractérisée en ce que la capsule est faite de méthylcellulose, d'alcool polyvinylique ou de gélatine.

4. Capsule selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisée en ce que l'agent réducteur est le thiosulfate de sodium, le sulfite de sodium ou le bisulfite de sodium.

5. Capsule selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle comprend une base dispersée au sein du matériau de remplissage.

6. Procédé pour la préparation d'une capsule selon l'une des revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'on prépare un matériau de remplissage à base de polyéthylène-glycol au sein duquel sont dispersés de l'iode radioactif pharmaceutiquement utilisable et un agent réducteur, on introduit ledit matériau de remplissage dans la capsule de façon à remplir une portion majeure du volume de capsule à l'aide du matériau de remplissage.

7. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le matériau de remplissage est chauffé avant son introduction dans la capsule.

8. Procédé selon la revendication 7, caractérisé en ce que le matériau de remplissage est chauffé à 50-60° C avant son introduction.

9. Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que le matériau de remplissage est dissous dans un solvant avant son introduction et que le solvant et ledit matériau sont introduits tous deux dans la capsule.

10. Procédé selon la revendication 9, caractérisé en ce que l'on élimine ensuite le solvant de la capsule.

11. Procédé selon l'une des revendications 9 et 10, caractérisé en ce que le solvant est l'éthanol.

La présente invention a pour objet une capsule pharmaceutique telle que définie à la revendication 1. L'invention a également pour objet un procédé tel que défini à la revendication 6 pour la préparation d'une telle capsule. Celle-ci peut être utilisée à des fins diagnostiques ou thérapeutiques.

Des composés radioactifs, tels que l'iodure radioactif de sodium (I-131), ont été préparés en mesurant, généralement par commande à distance, des volumes appropriés d'un composé radioactif dans un milieu aqueux. A des usages diagnostiques en particulier, la majeure partie du matériau radioactif est avalé et, pour de telles utilisations, il était habituel de mesurer ou d'aspirer à l'aide d'une pipette la solution aqueuse du composé radioactif dans un verre immédiatement avant d'être administré par la bouche au patient. Le procédé précédent pour administrer des matériaux radioactifs avait pour résultat

de contaminer sérieusement le matériel en verre et autre matériel ainsi que la bouche et l'œsophage du patient.

Les désavantages précédents étaient surmontés en partie par addition d'une solution aqueuse d'un composé radioactif à une capsule de gélatine qui est remplie avec du phosphate de sodium, cette dernière servant à extraire une partie ou la totalité de l'eau pour former un hydrate avec comme résultat le dépôt du matériau radioactif sur une poudre fine duveteuse contenue à l'intérieur de ladite capsule. L'expérience a montré que ces capsules n'étaient pas bien appropriées à cette utilisation parce que l'action de l'eau sur les capsules de gélatine pendant le remplissage provoquait le développement de régions irrégulières dans les capsules. De plus, lorsque les capsules sont endommagées ou cassées, les capsules restantes et le conteneur adjacent sont sérieusement contaminés de manière radioactive. Cette dernière contamination est même plus grave si la cassure des capsules se produit pendant la manipulation des capsules lorsqu'elles sont administrées aux patients.

Tabern et al. dans le brevet américain N° 2.911.338 décrivent une capsule de gélatine ou une capsule d'un autre matériau thermoplastique, soluble dans l'eau, non toxique, qui possède intérieurement, faisant partie intégrante de la capsule ou adsorbée sur la paroi interne de celle-ci, une dose thérapeutique ou diagnostique d'un composé radioactif organique ou inorganique, tel que de l'iodure radioactif de sodium. Tabern décrit qu'il est possible de produire une capsule composée d'un matériau non toxique, thérapeutique, soluble dans l'eau, ayant à l'intérieur, faisant partie intégrante de la capsule, une dose thérapeutique ou diagnostique d'un composé radioactif, par formation d'une solution dudit composé radioactif dans un solvant organique, relativement volatil, essentiellement non aqueux, en déposant un volume soigneusement mesuré de ladite solution dans une capsule vide ou une moitié, et enlevant complètement le solvant pour laisser le composé radioactif adsorber sur les parois internes de la capsule sous la forme d'une partie intrégréement fermement attachée à celle-ci. La présente invention fournit une capsule radioactive pharmaceutique ayant une vie de conservation accrue.

La capsule pharmaceutique radioactive de la présente invention est formée essentiellement d'un matériau non toxique soluble dans l'eau adapté pour être ingéré et se désintégrant rapidement au contact des fluides de l'appareil gastro-intestinal. Chaque capsule est pourvue d'un matériau de remplissage supportant de l'iode radioactif pharmaceutiquement utile absorbable par l'appareil gastro-intestinal. Le matériau de remplissage est supporté par la capsule.

Le matériau de remplissage est du glycol de polyéthylène. Plus préférablement, le glycol de polyéthylène est du «carbowax» (carbocire) 1000 à 4000. L'iode radioactif est par exemple de l'iode I-131 ou I-123. La capsule est formée de préférence à partir de cellulose de méthyle, d'alcool polyvinylique ou de gélatine.

La capsule peut aussi contenir un agent de réduction. De préférence, l'agent de réduction est du sulfite de sodium, du bisulfite de sodium ou thiosulfate de sodium. On préfère particulièrement le thiosulfate de sodium.

La capsule radioactive pharmaceutique peut être remplie à l'aide d'un matériau de remplissage supportant un composé radioactif pharmaceutiquement utile. On transporte ensuite le matériau de remplissage portant le composé radioactif pharmaceutiquement utile dans la chambre de la capsule. Le matériau de remplissage peut également inclure un agent de réduction.

Le matériau de remplissage, avant d'être transporté dans la chambre de la capsule, peut être dissous dans un solvant ou chauffé. De préférence, le solvant est de l'éthanol et la température préférée pour le chauffage est comprise entre 45 et 55° C.

Un procédé de remplissage des capsules comprend la distribution de matériaux de remplissage à base de polyéthylène-glycol, qui est solide à température ambiante, dissous dans un solvant tel que de l'éthanol avec un agent de réduction, de préférence du thiosulfate de sodium dans un solvant tel que l'eau, et l'iode radioactif I-131 ou

I-123, dans les capsules. On extrait ensuite les solvants par évaporation dans une chambre de séchage mais de préférence dans une sècheuse à aspiration commandée par la température. Des capsules fabriquées selon cette méthode ont gardé une pureté radiochimique supérieure à 99% pendant une période de 76 jours. Ces capsules étaient imperméables à la dégradation causée par une atmosphère très humide (jusqu'à 75% d'humidité relative) pendant une période de 38 jours.

Un procédé de fabrication de la capsule de la présente invention consiste à ajouter l'iode radioactif pharmaceutiquement utile à un matériau de remplissage en fusion, puis à remplir les capsules. Un avantage que présente le matériau de remplissage en fusion, par rapport au matériau de remplissage solvant, réside dans le fait qu'un cycle de séchage n'est pas nécessaire. Le remplisseur en fusion se solidifie au fur et à mesure qu'il refroidit dans la capsule et par conséquent peut être encapsulé avec la moitié supérieure immédiatement après remplissage. Le matériau de remplissage solvant a besoin de préférence d'au moins une heure de séchage dans une chambre de séchage à aspiration commandée par la température. De préférence, une base est prévue dans le matériau de remplissage chauffé.

Le chauffage peut provoquer la radio-iodation du matériau de remplissage. La présence d'une base commande le pH et minimise toute radio-iodation. Etant donné que la chaleur n'est pas utilisée dans le matériau de remplissage solvant, de préférence une base n'y est pas incluse.

Dans les réalisations d'iode radioactif de carbocire, un peroxyde peut être présent dans la carbocire. Le peroxyde peut réagir avec l'iode radioactif pour produire de l'iode gazeux. Pour empêcher cela, des agents de réduction peuvent être ajoutés. Des agents de réduction préférentiels sont le sulfite de sodium, le bisulfite de sodium et le thiosulfate de sodium. On préfère spécialement le thiosulfate de sodium.

Une fonction fondamentale du matériau de remplissage est de maintenir le composé pharmaceutiquement utile séparé de la paroi interne de la capsule. Lorsque le composé pharmaceutiquement utile est en contact avec la paroi de la capsule, le composé pharmaceutiquement utile peut se combiner avec le matériau de la paroi de la capsule, abaissant ainsi la quantité effective du composé pharmaceutiquement utile dans la capsule.

Le matériau de remplissage est supporté par la surface interne de la capsule, la capsule possède un axe central et le matériau de remplissage s'étend radialement en travers de l'axe central de la capsule. Le matériau de remplissage porte une majeure partie d'iode radioactif à l'intérieur du matériau de remplissage de sorte que la majeure partie du composé radioactif ne soit pas en contact avec la surface interne de la capsule. De préférence, une majeure partie du volume dans et défini par ladite surface interne de ladite capsule contient ledit matériau de remplissage.

De préférence, une majeure partie du volume dans et défini par la surface interne de la capsule contient le matériau de remplissage.

La carbocite a été ajoutée avec une composition préférentielle pour agir comme un milieu de support pour le radio-iodure de sodium, empêchant ainsi son interaction avec la gélatine de la capsule. Un procédé de fabrication est le remplissage automatique des capsules avec de petits volumes d'une solution aqueuse d'alcool contenant les excipients de composition, et l'extraction sélective du liquide mobile des capsules dans une chambre de séchage en utilisant la chaleur et l'aspiration.

L'exemple 1 illustre le matériau en vrac pour un lot de 1000 capsules. Les exemples 2-7 et 10 illustrent les compositions données pour 1 capsule. Les exemples 8-10 illustrent des procédés de fabrication des capsules.

Dans les exemples, μCi signifie microcuries; I-131 représente l'iode radioactif ayant un poids isotope de 131. La carbocire 4000 et 1000 sont des glycols de polyéthylène fabriqués par Union Carbide ayant des poids moléculaires moyens de 4000 et 1000.

Exemple 1

par lot* de 50,0 mCi

Solution du concentrat de	
radio-iodure de sodium I-131	50,0 mCi
Thiosulfate de sodium U.S.P.	0,093 g
Glycol de polyéthylène, 1540 N.F.	33,64 g
Eau d'injection	15,9 ml
Alcool (éthanol) U.S.P.	84,1 ml
Capsules de gélatine	1000

* Des lots plus petits ou plus grands peuvent être fabriqués en diminuant ou augmentant les matériaux bruts proportionnellement.

Exemple 2

par capsule

Solution du concentré de	
radio-iodure de sodium I-131	50 μCi *
Thiosulfate de sodium U.S.P.	0,093 mg
Glycol de polyéthylène, 1540 N.F.	33,64 mg
Alcool (éthanol) U.S.P.	0,084 ml**
Eau d'injection	0,016 ml**
Capsule de gélatine	1

* Activité à la date de calibrage. Des puissances plus grandes ou plus petites peuvent être obtenues en augmentant ou en diminuant la radioactivité respectivement ou en laissant décroître des puissances plus élevées.

** Extrait par évaporation avant l'obturation de la capsule.

Exemple 3

par capsule

Radio-iodure de sodium I-131	50 μCi
Carbocire 4000	0,09 (ml)
NaHSO_3	0,25 mg

Exemple 4

par capsule

Radio-iodure de sodium I-131	50 μCi
Carbocire 1540	10 mg
Na_2SO_3	0,1 mg
Ethanol	0,1 ml

Exemple 5

par capsule

Radio-iodure de sodium I-131	50 μCi
Carbocire 1540	94 mg
NaHSO_3	0,02 mg
K_2HPO_4	0,176 mg
Eau	0,01 ml

Exemple 6

par capsule

Radio-iodure de sodium I-131	50 μCi
Carbocire 1540	40 mg
Ethanol	0,1 ml

Exemple 7

par capsule

Radio-iodure de sodium I-131	50 μCi
Carbocire 4000	94 mg
K_2HPO_4	0,175 mg
Eau	0,01 ml

Exemple 8

Une composition utilisée pour remplir les capsules est la suivante:

- 90 ml d'une solution à 40% de Carbocire 1000 dans de l'éthanol.
- 5 ml d'une solution à 20% de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$.
- 5 ml de H_2O contenant I-131.

Un volume de 0,1 ml de la solution ci-dessus fut distribué dans chaque capsule. Un plateau de fusion supportant les capsules dans une écuëlle est placé dans une chambre de séchage à chaleur-aspiration. La chaleur est appliquée sur la base de la chambre par circulation d'eau maintenue constamment à 70° C au travers de la base. L'aspiration est descendue jusqu'à 27 pouces de Hg en purgeant du N₂ gazeux dans le système.

Une écuëlle ou conteneur est séché pendant une à deux heures dans les conditions ci-dessus.

Les chromatogrammes résultant d'une étude de stabilité illustrent une seule crête pointue sur soixante-seize jours.

Exemple 9

Ce procédé sert à la fabrication de 100 ml d'une solution de remplissage brut par utilisation des chambres d'aspiration connues dans l'art. Des volumes plus grands ou plus petits peuvent être fabriqués en utilisant des quantités proportionnelles d'ingrédients.

Dissoudre 0,292 g de thiosulfate de sodium dans de l'eau d'injection et ajuster le volume total à 50 ml. Liquéfier 40,0 ml de Carbocire 1540 dans un récipient approprié en chauffant à une température ne dépassant pas 70° C. Enlever de la chambre de chauffage et, tout en étant encore liquide, ajouter l'éthanol jusqu'à 100 ml en remuant. Procéder à un ajustement final à 100 ml avec l'éthanol lorsqu'on a atteint la température ambiante. Bien mélanger. Comme première étape, mélanger 84,1 ml de la solution de Carbocire éthanolique avec 15,9 ml de la solution de thiosulfate de sodium dans un récipient approprié. La totalité ou une partie des 15,9 ml de la solution de thiosulfate de sodium peut être utilisée pour transférer et laver le radio-iode de sodium dans le récipient. Alternativement, la totalité ou une partie des solutions combinées peut être utilisée pour transférer et laver le radio-iode de sodium dans le récipient. Après le transfert dans le récipient de remplissage brut, mélanger en remuant puis analyser. Si l'analyse est inférieure d'une valeur ne dépassant pas 20%, on peut rajouter du radio-iode de sodium pour ajuster la radioconcentration. Si l'analyse est trop élevée, la solution de Carbocire 1540 éthanolique peut être combinée avec la solution de thiosulfate dans le même rapport que celui stipulé ci-dessus, et utilisée

pour diluer la solution brute. Remplir jusqu'à 0,1 ml de la solution de remplissage brute dans le corps des capsules de gélatine. Fermer les chambres d'aspiration et appliquer le vide total. Déterminer le vide maximum atteignable à ce moment et enregistrer. Il devrait être de 27 pouces au minimum. Fermer la soupape de vide, laisser les chambres revenir et s'équilibrer aux conditions atmosphériques. Ouvrir les chambres spéciales, placer les plaques contenant les fonds de capsules remplies sur les tiges d'espacement de polyéthylène, fermer les chambres avec les couvercles. Ouvrir entièrement la soupape de purge N₂ de la chambre puis ouvrir entièrement l'aspiration. Fermer graduellement la soupape de purge N₂ jusqu'à ce que l'indicateur d'aspiration indique de 1 à 1,5 pouce de moins que la valeur obtenue ci-dessus. Sécher les capsules pendant une période d'au moins une heure sous les conditions précédentes mais ne pas dépasser une heure et vingt minutes. Fermer les capsules avec les cauchons de capsules.

Exemple 10

Un produit de la composition suivante pour capsules est fabriqué par le procédé ci-dessous:

	<i>par capsule</i>
Radio-iodure de sodium I-131	50 µCi
Pentahydrate de thiosulfate de sodium	0,628 mg
Phosphate de dipotassium anhydre	0,175 mg
Carbocire 4000	94,05 mg
Eau d'injection	10,45 mg

D'abord faire fondre 54 g de carbocire 4000 dans un récipient de verre approprié placé dans un bain d'eau chaude. Ensuite transférer à un réservoir de distribution préchauffé jusqu'à 60° C ± 3° C. Dissoudre 6,28 g de Na₂S₂O₃ · 5H₂O jusqu'à 100 ml avec une solution de 0,1M K₂HPO₄. Utiliser 6 ml de la solution de thiosulfate/phosphate de potassium pour diluer et transférer le radio-iode de sodium au réservoir distributeur. Laisser les solutions pendant une demi-heure pour obtenir un mélange total en faisant barboter N₂ au travers des solutions. Distribuer 0,1 ml (4 gouttes) dans chaque demi-fond des capsules de gélatine.