



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

Int. Cl.³: A 61 J 3/00
A 61 K 9/58

Brevet d'invention délivré pour la Suisse et le Liechtenstein
Traité sur les brevets, du 22 décembre 1978, entre la Suisse et le Liechtenstein



FASCICULE DU BREVET A5

11

640 133

21 Numéro de la demande: 4706/79

73 Titulaire(s):
Sterling Drug Inc., New York/NY (US)

22 Date de dépôt: 18.05.1979

30 Priorité(s): 18.05.1978 US 907036

72 Inventeur(s):
Phillip Merrill John, East Greenbush/NY (US)

24 Brevet délivré le: 30.12.1983

45 Fascicule du brevet
publié le: 30.12.1983

74 Mandataire:
E. Blum & Co., Zürich

54 Composant posologique pharmaceutique à libération maîtrisée.

57 On prépare un composant posologique pharmaceutique à libération maîtrisée comprenant un agent bronchodilatateur du type potentialisateur β -adrénergique en effectuant la microencapsulation d'un noyau comportant l'agent bronchodilatateur en mélange avec un excipient pharmaceutiquement acceptable. L'encapsulation est effectuée à l'aide d'une pellicule de matériau polymère hydrophobe par une technique de séparation de phases organiques.

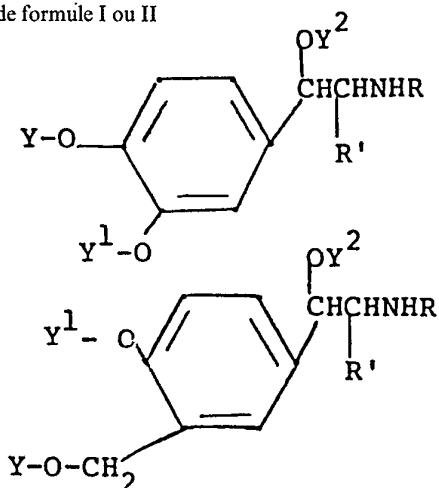
Les compositions pharmaceutiques contenant de tels composants posologiques présentent une bronchodilatation prolongée avec une stimulation cardiaque minimale.

REVENDEICATIONS

1. Composant posologique pharmaceutique à libération maîtrisée comprenant une microcapsule consistant en une pellicule d'un matériau polymère hydrophobe, caractérisé en ce que le noyau comprend un agent bronchodilatateur du type potentialisateur β -adrénergique en mélange avec un excipient pharmaceutiquement acceptable.

2. Composant posologique pharmaceutique à libération maîtrisée selon la revendication 1, caractérisé en ce que le noyau comprend 3 à 80% en poids de l'agent bronchodilatateur, au moins 10% en poids de cellulose microcristalline, le reste étant constitué par des excipients pharmaceutiques.

3. Composant posologique selon l'une des revendications 1 ou 2, caractérisé en ce que l'agent bronchodilatateur comprend un composé de formule I ou II



où, dans chacune des formules précédentes:

R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone;

R' est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone;

Y est un groupement acyle qui est un groupement alcanoyle ayant de 1 à 22 atomes de carbone, alcénoyle ayant 1 ou 2 doubles liaisons et ayant de 4 à 22 atomes de carbone, cycloalkyl - C_nH_{2n} - CO - ayant un total de 4 à 10 atomes de carbone, dont 3 à 7 sont des atomes du noyau du groupement cycloalkyle, et où n vaut 0, 1 ou 2; 1- ou 2-adamantanecarbonyle, phénoxyacétyle, naphthalène-carbonyle, pyridinecarbonyle ou Z - C_n - H_{2n} - CO - où n vaut 0, 1 ou 2 et Z est un groupement phényle ou phényle substitué par un à trois substituants du groupe comprenant les groupements alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, les atomes d'halogène ou les groupements trifluorométhyle, dialkylamino ayant de 2 à 8 atomes de carbone, et alcanoylamino ayant de 1 à 6 atomes de carbone; et

Y¹ et Y² sont identiques ou différents et sont des atomes d'hydrogène ou l'un des substituants acyles définis par Y; ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables, en particulier le 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol ou un de ses sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

4. Composant posologique pharmaceutique à libération maîtrisée selon l'une des revendications 1 à 3, caractérisé en ce que l'agent bronchodilatateur du type potentialisateur β -adrénergique comprend l'un des composants suivants: 3,4-dihydroxy- α -[(méthylamino)méthyl]benzèneméthanol, α -[1-(méthylamino)éthyl]benzèneméthanol, α -(1-aminoéthyl)benzèneméthanol, α -(1-aminopropyl)-3,4-dihydroxybenzèneméthanol, 3,4-dihydroxy- α -[(isopropylamino)méthyl]benzèneméthanol, 3,5-dihydroxy- α -[(isopropylamino)méthyl]benzèneméthanol, 3,4-dihydroxy- α -[2-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1-méthyléthyl]amino)méthyl]benzèneméthanol; α -[(t-butyl-

amino)méthyl]-3,4-dihydroxybenzèneméthanol; α -[(t-butylamino)méthyl]-3,5-dihydroxybenzèneméthanol, 3,4-dihydroxy- α -[1-(isopropylamino)propyl]benzèneméthanol, 4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol, 4-hydroxy- α -[(isopropylamino)méthyl]-3-(méthanesulfonamido)benzèneméthanol, 3,5-dihydroxy- α -[2-(4-hydroxyphényl)-1-méthyléthyl]amino)méthyl]benzèneméthanol, 3,4-dihydroxy- α -[(2-pipéridinylméthyl)benzèneméthanol, 2-chloro- α -[(isopropylamino)méthyl]benzèneméthanol, 3-hydroxy- α -[(méthylamino)méthyl]benzèneméthanol, 4-hydroxy- α -[(isopropylamino)méthyl]benzèneméthanol, 4-(p-chlorophényl)-4-hydroxy-2-méthylpyrrolidine, 8-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(isopropylamino)éthyl]quinoléine, α -[(t-butylamino)méthyl]-4-hydroxy-3-(méthylsulfonylméthyl)benzèneméthanol ou un de leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables.

5. Composant posologique pharmaceutique à libération maîtrisée selon l'une des revendications 1 à 4, caractérisé en ce que la pellicule de matériau polymère hydrophobe est de l'éthylcellulose, ladite pellicule d'éthylcellulose représentant de 1 à 5% du poids de la microcapsule.

6. Composant posologique selon la revendication 5, caractérisé en ce que la pellicule d'éthylcellulose représente 3 à 4% du poids de la microcapsule et que le noyau comprend environ 12% en poids de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol ou d'un de ses sels d'addition d'acide, environ 19% en poids de cellulose microcristalline, environ 50% en poids de lactose, environ 16% en poids d'amidon, et environ 3% en poids d'une pâte d'amidon comprenant environ 15% en poids d'amidon dans de l'eau.

7. Utilisation du composant posologique pharmaceutique à libération maîtrisée selon l'une des revendications 1 à 6 pour la préparation d'une formulation pharmaceutique sous forme d'unités de dosage, chacune d'elles comprenant 1 à 25 mg d'agent bronchodilatateur.

8. Procédé de préparation d'un composant posologique pharmaceutique à libération maîtrisée selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisé en ce qu'on encapsule des particules formant noyau comprenant l'agent bronchodilatateur en mélange avec l'excipient, à l'aide d'une pellicule du matériau polymère.

9. Procédé selon la revendication 8, caractérisé en ce que les particules constituant le noyau ont une configuration essentiellement sphérique.

10. Procédé selon l'une des revendications 8 ou 9, caractérisé en ce que les particules constituant le noyau sont mises en suspension dans une solution du polymère filmogène hydrophobe dans un solvant, et on refroidit la solution à une température à laquelle le polymère précipite dans la solution de façon à déposer une pellicule sur les particules constituant les noyaux.

Cette invention concerne un nouveau composant posologique pharmaceutique présentant une vitesse de libération maîtrisée d'un agent bronchodilatateur du type potentialisateur β -adrénergique.

On connaît de façon générale la technique de la microencapsulation des substances pharmaceutiques [Phares et Sperandio, «J. Pharm. Sci.», 53, 515-518 (1964), et Luzzi, «J. Pharm. Sci.», 59, 1367-1376 (1970)].

La microencapsulation d'un certain nombre de produits pharmaceutiques par de l'éthylcellulose à l'aide d'une technique de séparation de phases organiques est également connue et est décrite dans les brevets des EUA Nos 3155590, 3341416, 3576759, 3488418 et 3524910.

Les agents bronchodilatateurs du type potentialisateur β -adrénergique constituent une catégorie bien connue de composés pharmaceutiques («AMA Drug Evaluation», 3^e éd., Publishing Sciences Group Inc., Littleton, Mass., 1977, pp. 631-636, et W.C. Cutting, «Cutting's Handbook of Pharmacology», 5^e éd., Meridan

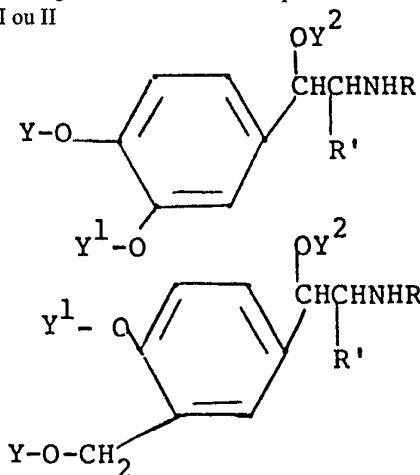
Corp., New York, 1972, pp. 424-435). Ces composés modifient généralement les récepteurs adrénergiques des poumons (β -2) et du cœur (β -1) simultanément, en produisant ainsi une relaxation des bronches (bronchodilatation) accompagnée d'une stimulation cardiaque (tachycardie). Les rapports publiés montrent que des efforts importants ont été faits pour essayer de séparer les effets β -1 et β -2 des agents β -adrénergiques avec seulement un succès partiel et, en conséquence, les recherches se poursuivent pour essayer de dissocier les effets cardiaques des effets sur les bronches.

On a maintenant trouvé que les agents bronchodilatateurs du type potentialisateur β -adrénergique, quand ils sont microencapsulés dans une pellicule polymère appropriée, permettent de produire une bronchodilatation de durée prolongée avec un degré d'atténuation inattendu de la tachycardie conséquente habituellement produite par de tels agents bronchodilatateurs.

En conséquence, la présente invention réside dans un composé posologique pharmaceutique à libération maîtrisée, comprenant une microcapsule consistant en une pellicule de matériau polymère hydrophobe encapsulant un noyau comprenant un agent bronchodilatateur du type potentialisateur β -adrénergique en mélange avec un excipient acceptable sur le plan pharmaceutique.

L'invention comprend également l'utilisation des composants précédents dans une composition pharmaceutique sous forme posologique unitaire.

La présente invention peut s'appliquer à tous les bronchodilatateurs d'une catégorie bien connue de bronchodilatateurs du type potentialisateur β -adrénergique qui agissent essentiellement sur les récepteurs β -adrénergiques des poumons (β -2) et, à un moindre degré, sur les récepteurs β -adrénergiques du cœur (β -1). Parmi les composés précédents compris par exemple les composés suivants: 3,4-dihydroxy- α -[(méthylamino)méthyl]benzèneméthanol, α -[1-(méthylamino)éthyl]benzèneméthanol, α -[1-aminoéthyl]benzèneméthanol, α -[1-aminopropyl]-3,4-dihydroxybenzèneméthanol, 3,4-dihydroxy- α -[(isopropylamino)méthyl]benzèneméthanol, 3,5-dihydroxy- α -[(isopropylamino)méthyl]benzèneméthanol, 3,4-dihydroxy- α -[[2-(3,4-méthylènedioxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]méthyl]benzèneméthanol, α -[(t-butylamino)méthyl]-3,4-dihydroxybenzèneméthanol, α -[(t-butylamino)méthyl]-3,5-dihydroxybenzèneméthanol, 3,4-dihydroxy- α -[(1-isopropylamino)propyl]benzèneméthanol, 4-hydroxy-3-(hydroxyméthyl)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol, 4-hydroxy- α -[(isopropylamino)méthyl]-3-(méthanesulfonamido)benzèneméthanol, 3,5-dihydroxy- α -[[2-(4-hydroxyphényl)-1-méthyléthyl]amino]méthyl]benzèneméthanol, 3,4-dihydroxy- α -(2-pipéridinylméthyl)benzèneméthanol, 2-chloro- α -[(isopropylamino)méthyl]benzèneméthanol, 3-hydroxy- α -[(méthylamino)méthyl]benzèneméthanol, 4-hydroxy- α -[(isopropylamino)méthyl]benzèneméthanol, 4-(p-chlorophényl)-4-hydroxy-2-méthylpyrrolidine, 8-hydroxy-5-[1-hydroxy-2-(isopropylamino)éthyl]quinoléine, α -[(t-butylamino)méthyl]-4-hydroxy-3-(méthylsulfonylméthyl)benzèneméthanol, et leurs sels d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptables. Les agents bronchodilatateurs préférés sont ceux ayant les formules I ou II



où, dans chacune des formules précédentes:

R est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone ou cycloalkyle ayant de 3 à 6 atomes de carbone;

5 R' est un atome d'hydrogène ou un groupement alkyle ayant de 1 à 3 atomes de carbone;

Y est un groupement acyle qui est un groupement alcanoyle ayant de 1 à 22 atomes de carbone, alcénoyle ayant 1 ou 2 doubles liaisons et ayant de 4 à 22 atomes de carbone, cycloalkyl- C_nH_{2n} -CO- ayant un total de 4 à 10 atomes de carbone dont 3 à 7 sont les atomes cycliques du groupement cycloalkyle et où n est 0, 1 ou 2, 1- ou 2-adamantanecarbonyle, phénoxyacétyle, naphtalène-carbonyle, pyridinecarbonyle, ou Z- C_nH_{2n} -CP- où n est 0, 1 ou 2, et Z est un groupement phényle ou phényle substitué par 1 à 3 substituants du groupe comprenant les groupements alkyle ayant de 1 à 4 atomes de carbone, alcoxy ayant de 1 à 4 atomes de carbone, les atomes d'halogène et les groupements trifluorométhyle, dialkyl-amino ayant de 2 à 8 atomes de carbone et alcanoylamino ayant de 1 à 6 atomes de carbone; et

20 Y¹ et Y² sont identiques ou différents et sont des atomes d'hydrogène ou l'un des groupements acyle définis par Y; ou un de leurs sels d'addition d'acide.

Ces composés sont décrits dans le brevet des EUA N° 3904671.

Parmi les précédents, un composé particulièrement préféré est le 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol, qui porte la dénomination commune internationale bitoltérol [B.F. Tullar, H. Minatoya et R.R. Lorenz, «J. Med. Chem.», 19, 834 (1976)].

Les agents bronchodilatateurs peuvent être microencapsulés par 30 l'une quelconque des méthodes connues pour la microencapsulation des médicaments comme la pulvérisation, le revêtement ou l'enrobage, comme décrit par Luzzi [«J. Pharm. Sci.», 59, 1367-1376 (1970)] et Sliwka [«Angew. Chem. Interna.», 14, 539-550 (1975)].

Par exemple, l'agent bronchodilatateur, seul ou en mélange avec 35 des excipients classiques, est revêtu par pulvérisation d'une pellicule de matériau polymère hydrophobe comme décrit par Caldwell et Rosen, «J. Pharm. Sci.», 53, 1387-1391 (1964). Alternativement, et de préférence, on prépare les microcapsules de l'invention en revêtant l'agent bronchodilatateur avec un matériau polymère hydrophobe en utilisant la technique appelée séparation de phases organiques essentiellement telle que décrite dans le brevet des EUA N° 3341416 pour la microencapsulation de particules d'aspirine. Dans cette technique, des noyaux contenant l'agent bronchodilatateur sont mises en suspension dans une solution d'un polymère hydrophobe filmogène 40 dans un solvant approprié à température élevée. Par refroidissement, le polymère se sépare de la solution et se dépose sous forme de pellicule sur les noyaux.

Parmi les polymères hydrophobes que l'on peut utiliser comme matériaux d'encapsulation, citons les caoutchoucs naturels, halogénés et synthétiques, les dérivés de cellulose comme l'éthylcellulose, le nitrate de cellulose, la benzylcellulose, l'acétate de cellulose, et l'acétate/butyrate de cellulose; les polymères styréniques comme le polystyrène, et le poly(styrène/acide maléique); les polyalkylènes comme le polyéthylène, le polypropylène et le polybutylène; les dérivés polyvinyliques comme l'acétate de polyvinyle, le chlorure de polyvinyle et l'alcool polyvinylique; et les dérivés polyacryliques comme l'acide polyacrylique, le polyacrylonitrile, les polyméthacrylates et les polybutylacrylates.

Des exemples de solvants que l'on peut utiliser comprennent la 60 méthyléthylcétone, la méthylisobutylcétone, l'acétone, le tétrahydrofurane, le 1,4-dioxane, l'acétate d'éthyle, l'acétate de butyle, la cyclohexanone, le cyclohexane, le dichlorure d'éthylène, le toluène, le chloroforme, le tétrachlorure de carbone, etc.

Il faut choisir une combinaison particulière de matériau constituant le noyau, de matériau composant la paroi de la microcapsule, qui est un polymère hydrophobe, et de solvant, pour que a) le matériau polymère hydrophobe soit insoluble dans le solvant à la température ambiante mais ait une solubilité accrue lorsque la tempéra-

ture augmente, de sorte que le polymère qui est en solution à température élevée se sépare de la solution et se dépose sur le noyau lorsque l'on abaisse la température; et b) le matériau constituant le noyau reste inchangé et soit insoluble dans le solvant sur tout l'intervalle de température utilisé.

Les noyaux microencapsulés peuvent être préparés selon l'une quelconque des méthodes connues dans le domaine. Ainsi, l'agent bronchodilatateur peut être broyé jusqu'à la granulométrie désirée et microencapsulé directement. Le bronchodilatateur peut aussi être déposé sur des particules d'un excipient approprié comme des nonpareilles de saccharose par pulvérisation de ces dernières à l'aide d'une solution de l'agent bronchodilatateur. Les nonpareilles enrobées sont alors microencapsulées. On préfère cependant préparer les noyaux en mélangeant l'agent bronchodilatateur et des excipients pharmaceutiques classiques qui jouent le rôle de diluants, de liants et de lubrifiants, avec de l'eau pour former une masse épaisse que l'on extrude ensuite et que l'on transforme en sphérules convenant pour la microencapsulation, comme décrit par Conine et Hadley, «Drug Cosmet. Ind.», 106, 38 (1970).

Les divers diluants que l'on peut utiliser comprennent le lactose, le saccharose, le mannitol, le sorbitol, les dextrines, la cellulose microcristalline, le sulfate de calcium, le phosphate dicalcique, le bioxyde de silicium fumé, le talc, etc. Les liants comprennent l'amidon, la méthylcellulose, la gélatine, la gomme arabique, la polyvinylpyrrolidone, l'alcool polyvinylique, l'hydroxypropylméthylcellulose, les amidons pré-gélatinisés, etc. Des ingrédients inertes supplémentaires comme des lubrifiants, par exemple une huile minérale ou des silicones comme le diméthylpolysiloxane, peuvent être ajoutés, si on le désire, à la composition du noyau.

Ainsi, dans un mode de réalisation préféré, on tamise à une granulométrie appropriée, de préférence pas plus d'environ 590 μ , puis on mélange soigneusement environ 3 à 80% en poids, de préférence environ 5 à 15% en poids, d'un agent bronchodilatateur ayant de préférence l'une des formules I ou II ci-dessus (le méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluoyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzène-méthanol étant particulièrement préféré), environ 5 à 25% en poids, de préférence 10 à 20% en poids, de cellulose microcristalline, environ 25 à 75% en poids, de préférence environ 45 à 65% en poids, de lactose, et environ 10 à 25% en poids, de préférence environ 15 à 20% en poids, d'amidon. Puis on granule le mélange résultant avec environ 2 à 5% en poids, de préférence environ 3% en poids, d'amidon, sous la forme d'une pâte aqueuse de 10 à 25% en poids, de préférence d'environ 15% en poids, et suffisamment d'eau supplémentaire pour obtenir une masse bien humide. La quantité d'eau supplémentaire nécessaire est d'environ 15 à 30%, généralement d'environ 20 à 25% en poids, par rapport au poids total des autres ingrédients dans la composition. Le granulé humide est extrudé à travers un tamis pour donner des filaments cylindriques d'un diamètre d'environ 0,8 à 1,0 mm. L'extrudé est ensuite transformé en sphérules par passage des segments cylindriques dans un appareil de formation de sphérules (modèle Q-400, vendu par Elanco Products Co., Indianapolis, Indiana, E.U.A., sous la marque de fabrique Marumerizer) fonctionnant à environ 450-550 tr/min en donnant des noyaux sphériques humides que l'on sèche ensuite à environ 25-50°C, jusqu'à ce que la teneur en humidité ne soit pas supérieure à environ 2%, valeur déterminée à l'aide d'une balance à humidité. Puis on trie les noyaux séchés pour enlever toute particule de dimension inférieure à environ 420 μ ou de dimension supérieure à environ 1190 μ . On obtient des rendements d'environ 90 à 95%.

Bien que l'on utilise avantageusement de la pâte d'amidon comme liant dans le mode opératoire précédent, on verra qu'un liant n'est pas nécessaire dans les compositions dans lesquelles le mélange de bronchodilatateur et de diluant seul est suffisamment cohésif. Par exemple, l'utilisation du saccharose comme diluant élimine la nécessité d'un liant, car la combinaison de saccharose et d'eau forme un sirop qui joue le rôle de liant dans la composition et donne une masse extrudable cohésive.

Il est important que, dans le mode de réalisation préféré décrit précédemment, la composition de noyau contienne au moins environ 10% en poids de cellulose microcristalline dont on pense qu'elle fonctionne essentiellement comme agent de conditionnement favorisant la transformation des barres cylindriques extrudées en noyaux essentiellement sphériques. Bien que ce ne soit pas nécessaire, il est avantageux que les noyaux soient sphériques, car cette forme est facilement manipulée et classée et est revêtue essentiellement uniformément dans le procédé de microencapsulation.

On effectue comme suit la microencapsulation des noyaux décrits précédemment, par séparation de phases: on dissout dans environ 75-85% en poids de cyclohexane, environ 0,2 à 1% en poids, de préférence environ 0,4 à 0,8% en poids, d'éthylcellulose, et environ 0,2 à 2% en poids, de préférence environ 1,2 à 1,7% en poids, de polyéthylène. On introduit et on met en suspension par agitation rapide les noyaux préparés, environ 10 à 25% en poids, de préférence 12 à 23% en poids. On élève la température jusqu'à la température de reflux du solvant et on la maintient pendant environ 5 min. Puis on refroidit le mélange avec une agitation continue à environ 40°C; on décante le solvant et on lave les microcapsules restant avec du cyclohexane frais et on les sèche.

Le polyéthylène est utilisé dans le mode opératoire décrit précédemment comme agent inducteur de la séparation de phases. Sa présence diminue la solubilité de l'éthylcellulose et la fait se séparer de la solution à une température légèrement supérieure où existent de meilleures propriétés d'écoulement et une viscosité inférieure. Bien que l'utilisation du polyéthylène soit avantageuse, elle n'est pas essentielle à la mise en œuvre du procédé de microencapsulation.

Les microcapsules résultantes sont généralement sphériques avec un diamètre volume/surface moyen d'environ 700 à 900 μ et ont une surface brillante exempte d'irrégularités de brillant. L'éthylcellulose représente environ 1 à 5% du poids de la microcapsule et a une épaisseur d'environ 5 à 11 μ .

La teneur en éthylcellulose des microcapsules dépend du rapport du matériau constituant le noyau à l'éthylcellulose dans le procédé de microencapsulation. Par exemple, un rapport du matériau constituant le noyau à l'éthylcellulose de 30:1 fournit des microcapsules ayant une teneur en pellicule de 3,2% en poids, alors que l'abaissement du rapport à 25:1 donne des microcapsules ayant une teneur en pellicule de 4,0% en poids.

On verra évidemment que la vitesse à laquelle le bronchodilatateur est libéré de la microcapsule est directement proportionnelle à la teneur en éthylcellulose. Ainsi, la période de dissolution ou $t_{50\%}$ (temps nécessaire pour libérer 50% de la teneur en médicament dans de l'acide chlorhydrique 0,1N comme déterminé par l'essai de dissolution classique USP XIX Rotating Basket Dissolution Assay) s'est révélée être comprise entre environ 40 min pour les microcapsules ayant une teneur en éthylcellulose de 2,6% en poids et environ 175 min pour les microcapsules ayant une pellicule d'éthylcellulose de 5,0% en poids.

On notera que la vitesse de libération du bronchodilatateur est également proportionnelle à l'épaisseur de la pellicule d'éthylcellulose. Pour une teneur donnée en pellicule, son épaisseur est inversement proportionnelle à la surface spécifique du matériau constituant le noyau. On peut déterminer la surface spécifique soit en faisant varier la granulométrie du matériau constituant le noyau, soit en faisant varier la concentration du matériau constituant le noyau dans le système de microencapsulation. Par exemple, on microencapsule comme décrit précédemment deux échantillons de noyaux sphériques ayant la même granulométrie moyenne en utilisant les mêmes rapports du matériau constituant le noyau au matériau constituant la pellicule (30:1). Dans une préparation, cependant, le rapport du noyau au solvant est de 0,15:1 alors que dans l'autre le rapport est de 0,30:1. Il n'y a pratiquement pas de différence dans la teneur en éthylcellulose des deux produits (3,2 et 3,1% en poids respectivement), mais on trouve par analyse granulométrique microscopique que les diamètres volume/surface moyens sont respectivement de 861 et 1020 μ , avec des épaisseurs calculées corres-

pondantes de pellicule de 5,6 et 6,4 μ respectivement, et des périodes de dissolution ($t_{50\%}$) de 65 et 75 min respectivement. Le plus grand diamètre volume/surface moyen des microcapsules obtenu dans le système plus concentré est vraisemblablement dû au plus grand degré d'agglomération dans ce dernier avec une diminution résultante de la surface spécifique totale, ce qui conduit au dépôt d'une pellicule plus épaisse sur le matériau plus concentré constituant le noyau.

Pour l'utilisation comme agent bronchodilatateur, les microcapsules peuvent être mélangées avec des excipients pharmaceutiquement acceptables couramment utilisés pour l'administration de ces agents par voie orale ou parentérale. Habituellement, elles sont combinées à des diluants et supports solides ou liquides classiques dans des capsules, des sirops, des émulsions, des suspensions, etc. On verra évidemment que les diluants et supports doivent être compatibles avec l'intégrité de la paroi de la microcapsule en éthylcellulose. Les compositions peuvent contenir, par exemple, du lactose, de l'amidon, du stéarate de magnésium, du talc, de la gélatine, du carbonate de calcium, des gommes, etc. On préfère habituellement administrer ces compositions par voie orale sous forme de capsules. On peut faire varier comme on le désire la dose unitaire. Pour une utilisation générale, on préfère incorporer dans une capsule une quantité de microcapsules suffisante pour donner environ 1 à 25 mg, de préférence environ 8 à 16 mg, de l'agent bronchodilatateur, par exemple environ 4 à 16 mg de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol, ou d'un sel d'addition d'acide pharmaceutiquement acceptable de l'agent bronchodilatateur.

L'invention est en outre illustrée par les exemples suivants.

Exemple 1:

Préparation de noyaux actifs

A. On fait passer à travers un tamis de 590 μ , puis on mélange soigneusement 150 g (5% en poids) de méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol (bitoltérol), 1710 g (57% en poids) de lactose USP, 570 g (19% en poids) de cellulose microcristalline USP (vendue sous la marque de fabrique Avicel PH 101 par l'American Division of FMC Corp., Newark, Delaware, EUA) et 480 g (16% en poids) d'amidon USP. On granule le mélange résultant avec 90 g (3% en poids) d'amidon USP sous la forme d'une pâte aqueuse à 15% poids/poids, et 700 ml d'eau pour obtenir une masse bien humide. On extrude ce matériau à travers un tamis de 1,0 mm et on transforme le produit extrudé en petites sphères dans un appareil Marumerizer fonctionnant à 500 \pm 50 tr/min. On sèche les noyaux sphériques humides à 50°C puis on les tamise pour enlever les particules de dimension supérieure à 2,0 mm. 89,5% du matériau résultant a une granulométrie supérieure à 420 μ et inférieure à 1,19 mm.

Préparation des microcapsules

B. A une solution agitée chaude contenant 9,5 g d'éthylcellulose USP (50-100 cPo) et 28,6 g de polyéthylène (vendu sous la marque Epolene Wax C-10 par Eastman Chemical Products, Inc., Kingsport, Tennessee, EUA) dans 2000 ml de cyclohexane, on ajoute 332 g des noyaux sphériques de la partie A ci-dessus. On chauffe le mélange à la température de reflux (76°C) puis on le laisse refroidir avec agitation jusqu'à 30°C. Après avoir décanté la liqueur surnageante, on lave le résidu avec 3 portions de 500 ml de cyclohexane froid, on le recueille par filtration et on le sèche à l'air pour obtenir 340 g de microcapsules.

On détermine par analyse spectrophotométrique la teneur en 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol. On broie un échantillon de microcapsules, on pèse et on en extrait le médicament avec de l'acide chlorhydrique 0,1N. Puis on détermine la concentration du médicament dans un échantillon de l'extrait en mesurant le coefficient d'extinction de la bande d'absorption ultraviolette à 247 nm et on trouve qu'elle est de 4,8%.

On détermine l'éthylcellulose présente dans la microcapsule par une méthode de poids de résidu. On pulvérise finement environ 5 g de microcapsules, on les pèse et on en extrait l'éthylcellulose en agitant 0,5 h avec 100 ml de chloroforme. On filtre l'extrait et on évapore une partie aliquote de 50 ml du filtrat à siccité et à poids constant dans un étuve à 105°C. On titre une autre partie aliquote de 3 ml du filtrat pour déterminer la teneur en 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol pour corriger le résidu d'éthylcellulose du médicament présent extrait. On trouve que la teneur en éthylcellulose des microcapsules est de 2,6% en poids.

On détermine la vitesse de libération du médicament à partir des microcapsules en utilisant une modification de la méthode USP XIX Rotating Basket Method décrite dans «The United States Pharmacopeia», 19^e rev., Mack Publishing Co., Easton PA, 1975, p. 651. On place dans le panier de l'appareil une quantité de noyaux contenant 15 mg de méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol, et on immerge le panier dans 250 ml d'acide chlorhydrique 0,1N à 37°C et on le fait tourner à 100 tr/min. On prélève des parties aliquotes de 5 ml toutes les 15 min pendant la première heure, toutes les 30 min pendant la deuxième heure et toutes les heures par la suite. On maintient constant le volume de milieu d'extraction en ajoutant 5 ml d'acide chlorhydrique 0,1N après l'enlèvement de chaque partie aliquote. On détermine la concentration du médicament dans chaque partie aliquote par spectrophotométrie, comme décrit précédemment, et l'on a les résultats suivants:

Temps (min)	% de médicament libéré
15	27,8
30	45,8
45	53,6
60	60,7
120	72,9
180	81,5

Ainsi, le $t_{50\%}$ (temps nécessaire pour libérer 50% de la teneur en médicament dans l'acide chlorhydrique 0,1N) est d'environ 40 min.

Exemple 2:

En suivant un mode opératoire similaire à celui décrit dans l'exemple 1B, mais en utilisant 280 g des noyaux sphériques de l'exemple 1A, on obtient 282,5 g de microcapsules contenant 4,7% en poids de méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol, et 3,3% en poids d'éthylcellulose, et ayant un $t_{50\%}$ d'environ 90 min.

Exemple 3:

Préparation des noyaux actifs

A. On fait passer à travers un tamis de 590 μ puis on mélange soigneusement 776,2 g (12,08% en poids) de méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol, 3237,6 g (50,38% en poids) de lactose USP, 1200,0 g (18,67% en poids) de cellulose microcristalline USP et 1020,0 g (15,87% en poids) d'amidon USP. On granule le mélange résultant avec 192,8 g (3,00% en poids) d'amidon USP sous la forme d'une pâte aqueuse à 15% poids/poids, et 1500 ml d'eau pour obtenir une masse bien humide. On extrude cette masse à travers une passoire de 1,0 mm et on transforme l'extrudé en produits sphériques dans un appareil Marumerizer fonctionnant à 500 \pm 50 tr/min. Les noyaux sphériques humides sont séchés à 40°C et tamisés pour recueillir les noyaux sphériques de granulométrie comprise entre 420 et 1190 μ .

Préparation des microcapsules

B. En suivant un mode opératoire similaire à celui décrit dans l'exemple 1B mais en utilisant 150 g des noyaux sphériques de la partie A ci-dessus, 5 g d'éthylcellulose, 20 g de polyéthylène et

1000 ml de cyclohexane, on obtient des microcapsules contenant 11,8% en poids de méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol et 3,2% en poids d'éthylcellulose et ayant un $t_{50\%}$ de 65 min.

C. En suivant un mode opératoire similaire à celui décrit dans l'exemple 1B mais en utilisant 250 g de noyaux sphériques de la partie A ci-dessus, 10 g d'éthylcellulose, 20 g de polyéthylène et 1000 ml de cyclohexane, on obtient des microcapsules contenant 11,9% en poids de méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(butylamino)méthyl]benzèneméthanol et 4,0% en poids d'éthylcellulose et ayant un $t_{50\%}$ de 101 min.

Exemple 4:

Préparation des noyaux actifs

A. En suivant un mode opératoire similaire à celui décrit dans l'exemple 3A mais en utilisant 1450 g (12,08% en poids) de méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol, 5750 g (47,92% en poids) de lactose USP, 2400 g (20,00% en poids) de cellulose microcristalline USP, 2040 g (17,00% en poids) d'amidon USP et 360 g (3,00% en poids) d'amidon USP sous la forme d'une pâte aqueuse à 15% (poids/poids) et 3000 ml d'eau, on obtient 10 100 g de noyaux sphériques.

Préparation des microcapsules

B. En suivant un mode opératoire similaire à celui décrit dans l'exemple 1B mais en utilisant 2100 g des noyaux sphériques de la partie A ci-dessus, 70 g d'éthylcellulose, 180 g de polyéthylène et 7000 ml de cyclohexane, on obtient des microcapsules contenant 12,0% en poids de méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(butylamino)méthyl]benzèneméthanol, et 3,2% en poids d'éthylcellulose, et ayant un $t_{50\%}$ de 75 min.

C. En suivant un mode opératoire similaire à celui décrit dans l'exemple 1B mais en utilisant 2000 g des noyaux sphériques de la partie A ci-dessus, 80 g d'éthylcellulose, 160 g de polyéthylène et 8000 ml de cyclohexane, on obtient des microcapsules contenant 12,0% en poids de méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(butylamino)méthyl]benzèneméthanol et 3,6% en poids d'éthylcellulose, et ayant un $t_{50\%}$ de 85 min.

D. En suivant un mode opératoire similaire à celui décrit dans l'exemple 1B mais en utilisant 1600 g de noyaux sphériques de la partie A ci-dessus, 80 g d'éthylcellulose, 160 g de polyéthylène et 8000 ml de cyclohexane, on obtient des microcapsules contenant 11,8% en poids de méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol et 4,2% en poids d'éthylcellulose, et ayant un $t_{50\%}$ de 115 min.

E. En suivant un mode opératoire similaire à celui décrit dans l'exemple 1B mais en utilisant 2000 g des noyaux sphériques de la partie A ci-dessus, 100 g d'éthylcellulose, 200 g de polyéthylène et 10 000 ml de cyclohexane, on obtient des microcapsules contenant 11,8% en poids de méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol et 4,6% en poids d'éthylcellulose, et ayant un $t_{50\%}$ de 140 min. Un autre essai similaire donne des microcapsules contenant 11,7% en poids de méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol et 5,0% en poids d'éthylcellulose, et ayant un $t_{50\%}$ de 175 min.

Exemple 5:

On fait passer à travers un tamis de 590 μ , puis on mélange soigneusement 150 g (5% en poids) de chlorhydrate d' α -(1-aminoéthyl)benzèneméthanol (phénylpropanolamine), 150 g (5% en poids) de méthylcellulose USP (15 cPo), 900 g (30% en poids) de cellulose microcristalline USP et 1800 g (60% en poids) de lactose USP. On granule le mélange résultant avec 780 ml d'eau pour obtenir une masse bien humide. On extrude cette masse à travers un tamis de 0,8 mm et on transforme l'extrudé en produits sphériques dans un appareil Marumerizer fonctionnant à 500 \pm 50 tr/min. On sèche les noyaux sphériques humides à 4°C et on les tamise pour recueillir les

noyaux de dimensions comprises entre 420 μ et 1190 μ . En suivant le mode opératoire de l'exemple 1B, on voit que ces noyaux sphériques peuvent être microencapsulés pour donner des microcapsules à libération maîtrisée contenant du chlorhydrate d' α -(1-aminoéthyl)benzèneméthanol.

En suivant des modes opératoires similaires à ceux décrits dans les exemples 1 à 5, mais en remplaçant le méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol ou le chlorhydrate d' α -(1-aminoéthyl)benzèneméthanol par les agents bronchodilatateurs indiqués ci-dessous, on voit que l'on peut préparer des microcapsules contenant du chlorhydrate de 3,4-dihydroxy- α -[(isopropylamino)méthyl]benzèneméthanol, du chlorhydrate de 3,4-dihydroxy- α -[(isopropylamino)propyl]benzèneméthanol, du chlorhydrate de 3-hydroxy- α -[(méthylamino)méthyl]benzèneméthanol, du méthanesulfonate de 3-acétoxy-4-(p-anisoyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol, du méthane sulfonate d' α -[(t-butylamino)méthyl]-3,4-dihydroxybenzèneméthanol, du sulfate de 4-hydroxy-3-hydroxyméthyl- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol ou du méthanesulfonate de 3-pivalyloxyméthyl-4-pivalyloxy- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol.

Les noyaux sphériques microencapsulés de la présente invention permettent de donner une activité bronchodilatatrice avec une augmentation minimale de la vitesse cardiaque, comme le montrent les essais suivants.

Activité bronchodilatatrice

On compare l'activité bronchodilatatrice de compositions microencapsulées sélectionnées de méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol à celle du médicament sous forme de poudre normale chez le chien à poitrine ouverte, intact et anesthésié (pentobarbital sodique, 30 mg/kg par voie intraveineuse), maintenu sous respiration artificielle en utilisant un appareil de respiration à volume constant fixé à une canule de la trachée. On ouvre la cavité de la poitrine par sternotomie et on la maintient rétractée. L'ouverture est protégée par une gaze humide. Une soupape de non-rerespiration spécialement conçue est fixée à la canule pour réguler les entrées et sorties d'air. La bronchoconstriction est induite par injection intraveineuse de diphosphate d'histamine (20 à 50 μ g/kg). On mesure les changements de la pression dans les voies respiratoires à l'aide d'un transducteur de pression et on les enregistre sur un polygraphe. On détermine le degré de bronchoconstriction en mesurant avec un planimètre la superficie des enregistrements de pression des voies aériennes par rapport à la ligne de base pendant une période de 5 min après l'injection de l'histamine. On choisit une dose d'histamine qui doublera la pression des voies aériennes. On donne une dose initiale de 20 μ g/kg. Si la pression dans les voies aériennes n'est pas approximativement doublée par cette dose d'histamine, on administre 30 min plus tard une dose supérieure (30-50 μ g/kg). On utilise ensuite la réponse à cette seconde dose comme témoin, vis-à-vis duquel on mesure les effets de bronchodilatation des produits microencapsulés et de la poudre normale. On exprime la bronchodilatation comme le pourcentage d'inhibition de la bronchoconstriction induite par l'histamine témoin.

On administre directement dans la lumière duodénale — par l'intermédiaire d'une petite ouverture de piqûre — et on fait passer à l'intérieur, en lavant avec 2 ml d'eau, la poudre ou les compositions de méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzèneméthanol équivalent à 240 μ g/kg sous forme de base. Puis on ferme l'ouverture par suture. Le duodénum a été rendu accessible par une petite incision sur la ligne médiane de l'abdomen. On administre la première dose d'histamine 10 min après l'administration du médicament, les injections ultérieures se faisant au bout de 30 min, de 1 h et toutes les heures pendant 6 h.

On fait des injections intraveineuses de solution saline (1 ml) à trois chiens pour déterminer la stabilité de la réaction à l'histamine dans ce système d'essai. Dans les conditions de ces expériences, on trouve que le degré de bronchoconstriction induit par l'histamine reste constant dans tout l'essai.

Effet sur la vitesse cardiaque

Dans l'essai sur la vitesse cardiaque, on utilise de façon répétée un groupe de six chiens entraînés des deux sexes pesant 10-14 kg, mais pas plus d'une fois par semaine. On fait jeûner ces chiens 17 à 18 h avant l'essai. Pendant les sessions expérimentales, les chiens sont placés dans des châssis où ils sont debout et soutenus pour que l'animal soit calme avec un minimum de contraintes. On contrôle la vitesse cardiaque toutes les 5 min par électrocardiogramme de dérivation II.

On place dans une capsule de gélatine dure N° 4 les compositions microencapsulées ainsi que la poudre normale de méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzène-méthanol à raison de 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (base) et on les administre à l'animal par voie orale en les faisant suivre de 10 ml d'eau. On traite chacun des six chiens à des intervalles d'une semaine soit avec les compositions microencapsulées, soit avec la poudre normale jusqu'à ce que chaque chien ait reçu chaque produit deux fois. Deux chiens sont testés par jour d'expérience.

Pour évaluer les effets sur la vitesse cardiaque, on analyse les vitesses de pulsation de la ligne de base pour déterminer les limites dans lesquelles les valeurs témoins doivent être attendues. Des valeurs de la ligne de base contrastées pour les différentes périodes expérimentales, les différents jours, les différents chiens et les différentes durées d'observation (prétraitement à 20, 10 et 0 min) donnent des limites de confiance à 95% comprises entre 83 et 117%

de la moyenne. En conséquence, au cours d'un quelconque jour expérimental, l'apparition de l'effet d'un médicament est définie comme le premier point du temps où quatre lectures successives des intervalles de 5 min sont égales ou supérieures à 1,17 fois la moyenne des lectures de prétraitement d'un animal d'essai. La fin de l'effet d'un médicament est définie comme étant le premier point auquel quatre lectures successives à des intervalles de 5 min sont inférieures à la ligne de base moyenne, ou dans quelques cas quand la période de 300 min a été atteinte. Les statistiques utilisées dans l'analyse sont la somme des changements de pulsation par rapport à la ligne de base sur la portion effet du médicament de la courbe temps/réponse. On attribue un résultat de 0 pour la somme des changements de pulsation au seul chien ne présentant pas d'effets dus au médicament.

Comme les six chiens reçoivent tous dans des ordres différents deux fois tous les traitements possibles, au cours de six périodes expérimentales, on a supposé que l'effet d'ordre était relativement petit par rapport aux autres sources de variation.

On soumet aux modes opératoires d'essais décrits précédemment les compositions microencapsulées des exemples 3B et 3C ayant des périodes de dissolution de 65 et 101 min respectivement, ainsi que le méthanesulfonate de 3,4-bis-(p-toluyloxy)- α -[(t-butylamino)méthyl]benzène-méthanol sous la forme d'une poudre normale (composé de référence). Les résultats sont donnés dans les tableaux A et B ci-dessous:

Tableau A

Bronchodilatation après administration intraduodénale de 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ de base à des chiens anesthésiés (%)

Composé de l'exemple	Nombre de chiens	Temps après médication (min)							
		10	30	60	120	180	240	300	360
Réf.	7	43 \pm 8	53 \pm 8	60 \pm 9	57 \pm 6	46 \pm 6	43 \pm 7	41 \pm 6	39 \pm 7
3B	7	40 \pm 7	42 \pm 6	56 \pm 3	60 \pm 4	58 \pm 4	55 \pm 5	55 \pm 5	51 \pm 3
3C	7	26 \pm 5	27 \pm 7	36 \pm 5	46 \pm 3	42 \pm 4	33 \pm 4	36 \pm 4	35 \pm 4

Tableau B

Effet sur la vitesse cardiaque sur des chiens non anesthésiés après administration orale de 240 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (base)
Somme des changements par rapport à la ligne de base (t_0) sur la portion effet du médicament de la courbe

Temps/réponse (battements/min)			
Chien	Composé de réf.	Composé de l'exemple 3B	Composé de l'exemple 3C
1	1377	1948	1300
2	1070	826	459
3	2423	369	461
4	180	1255	0
5	2940	2053	2127
6	404	266	208
Moyenne arithmétique	1400	1120	760