



CONFÉDÉRATION SUISSE  
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 650 405 A5

⑤ Int. Cl.<sup>4</sup>: A 61 K 47/00  
A 61 J 3/08

**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: 152/82

㉒ Date de dépôt: 12.01.1982

㉓ Priorité(s): 13.01.1981 JP 56-2737  
13.10.1981 JP 56-161998

㉔ Brevet délivré le: 31.07.1985

㉕ Fascicule du brevet  
publié le: 31.07.1985

㉗ Titulaire(s):  
Mitsutoatsu Chemicals, Inc., Chiyoda-ku/Tokyo  
(JP)

㉘ Inventeur(s):  
Iwa, Takashi, Kanazawa-shi/Ishikawa-ken (JP)  
Takayanagi, Hiroshi, Oomuta-shi/Fukuoka-ken  
(JP)  
Sakai, Katsuya, Yokohama-shi/Kanagawa-ken  
(JP)  
Asakura, Masami, Hiratsuka-shi/Kanagawa-ken  
(JP)

㉙ Mandataire:  
William Blanc & Cie conseils en propriété  
industrielle S.A., Genève

⑤④ **Produit pharmaceutique moulé.**

⑤⑦ Le produit comporte un mélange d'une matière macromoléculaire pouvant être absorbée dans le corps vivant, et d'un médicament ou agent médical. Le produit est moulé en forme de baguettes capables de pénétrer dans le corps vivant d'un patient souffrant par exemple d'un cancer. Le produit est ainsi graduellement libéré pour produire l'action thérapeutique.

## REVENDEICATIONS

1. Produit pharmaceutique moulé, caractérisé en ce qu'il comporte un mélange d'une matière macromoléculaire pouvant être absorbée dans le corps vivant, et d'un médicament ou agent médical, ce produit étant moulé en forme de baguette capable de pénétrer dans le corps vivant.

2. Produit pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisé en ce que la matière macromoléculaire est constituée par une ou plusieurs des matières choisies dans le groupe comprenant l'acide polyglycolique, l'acide polylactique, un copolymère d'acide glycolique et d'acide lactique et des résines polyalkyl-cyanoacryliques.

3. Produit pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisé en ce que le médicament est utilisable pour être administré localement auprès d'une partie affectée du corps.

4. Produit pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisé en ce que le médicament est un médicament carcinostatique.

5. Produit pharmaceutique selon la revendication 1, caractérisé en ce que la baguette présente une résistance à la compression d'au moins 200 g pour un diamètre de 1,5 à 2 mm et une longueur de 1 cm.

6. Produit pharmaceutique selon l'une des revendications 1 à 5 constituant un produit carcinostatique du type par lequel le médicament est libéré de façon contrôlée, caractérisé en ce qu'il contient 1 à 70% en poids d'un agent carcinostatique, basé sur un polyester aliphatique choisi dans le groupe comprenant l'acide polyglycolique, l'acide polylactique et un copolymère d'acide glycolique et d'acide lactique.

La présente invention a pour objet un produit pharmaceutique moulé qui comporte un mélange d'une matière macromoléculaire pouvant être absorbée dans le corps vivant, et d'un médicament, ce produit étant moulé en forme de baguette capable de pénétrer dans le corps vivant. L'invention vise ainsi à fournir un nouveau moyen pour administrer des médicaments devant être administrés localement à l'endroit affecté du corps du patient.

Des études poussées ont été effectuées récemment au sujet d'une méthode pour administrer des médicaments, par laquelle le médicament est fourni de façon continue à la partie affectée ou autour de la partie du corps d'un patient ayant une tumeur localisée ou un cancer, une telle médication devant être de longue durée. Différentes méthodes pour libérer de façon contrôlée un médicament en vue de son application locale sont déjà connues, telles que la méthode selon laquelle des capsules contenant le médicament sont posées autour d'une partie affectée, la méthode selon laquelle le médicament est réalisé en forme de comprimés ou de pastilles en utilisant un excipient tel qu'une résine, si nécessaire, et ces comprimés ou pastilles sont posés autour de la partie affectée, la méthode selon laquelle le médicament est traité au moyen d'un agent formateur de capsules par un procédé connu en soi, les microcapsules ainsi obtenues, contenant le médicament, étant injectées dans un muscle ou dans un vaisseau sanguin autour de la partie affectée de sorte que les capsules restent dans les vaisseaux capillaires à proximité de la partie affectée pour permettre au médicament de s'écouler des capsules.

Toutefois, la pose de tels produits autour d'une partie affectée exige une intervention chirurgicale et les parties dans lesquelles une telle pose est possible sont limitées. Lorsque des poudres ou des pastilles moulées au moyen d'un excipient sont rendues fluides et injectées directement dans le corps au moyen par exemple d'un injecteur, il est difficile de les placer profondément dans la partie affectée bien qu'une opération chirurgicale n'est pas nécessaire dans ce cas. D'autre part, la méthode utilisant des microcapsules présente également un défaut essentiel en ce sens que les microcapsules demeurant dans un vaisseau sanguin bloquent inévitablement la circulation san-

guine et résultent en une nécrose au voisinage. Le défaut des deux méthodes est qu'une matière formatrice de capsules ou une matière polymérisée de fixation reste dans le corps. La matière macromoléculaire restant dans le corps pendant une longue durée produira certains effets sur le corps vivant.

Des recherches intensives sur de nouvelles méthodes pour administrer des médicaments dans ces circonstances ont permis aux inventeurs de parvenir à l'objet de la présente invention.

Par une matière macromoléculaire pouvant être absorbée dans le corps vivant on entend ici une matière macromoléculaire qui se décompose dans les conditions données par l'état vivant du corps, tel que la présence d'enzymes et la température du corps ou une combinaison de beaucoup d'autres facteurs se présentant dans le corps vivant, pour se transformer en métabolites qui ne sont pas nocifs pour le corps vivant et qui sont absorbés dans celui-ci ou excrétés par des fonctions propres au corps vivant. De telles matières macromoléculaires peuvent être obtenues par synthèse chimique ou à partir de matériaux présents dans les corps vivants ou encore elles peuvent être constituées par une combinaison des deux.

Parmi les matières macromoléculaires obtenues par synthèse chimique on peut mentionner par exemple l'acide polyglycolique, l'acide polylactique, un copolymère d'acide glycolique et d'acide lactique et des compositions comportant aussi bien les matières précédentes qu'une résine polyalkyl-cyanoacrylique. Parmi les matières présentes dans les corps vivants on peut mentionner par exemple le collagène soluble et la cellulose oxydée. Ces matières peuvent également être utilisées sous la forme d'un mélange de l'une avec l'autre. Toutefois, les matières macromoléculaires qui sont obtenues entièrement par synthèse chimique et qui peuvent être absorbées dans le corps vivant sont préférables pour ce qui est de la mise en forme de baguettes capables de pénétrer dans le corps vivant selon l'une des particularités de la présente invention.

Les matières utilisées de préférence sont les polyesters aliphatiques. Il est connu que de tels esters sont absorbés dans le corps vivant sous une forme non nocive ou sont excrétés. L'acide polyglycolique et l'acide polylactique présentent une grande résistance à la compression et par conséquent, même si l'on moule dans ces matières des baguettes en forme d'aiguille, elles possèdent toujours une résistance suffisante pour pénétrer dans le corps vivant. Pour obtenir une résistance à la compression suffisante de baguettes en copolymères d'acide glycolique et d'acide lactique on peut choisir le rapport entre l'acide glycolique et l'acide lactique dans le copolymère selon la dimension des baguettes. Dans des homopolymères d'acide glycolique et des copolymères sur la base de cet acide, la teneur en celui-ci est de préférence de 80 à 100% en poids. Dans des homopolymères d'acide lactique et les copolymères basés sur cet acide la teneur en acide lactique est de préférence de 90 à 100% en poids. Comme acides polyglycoliques on peut utiliser ceux qui présentent un degré de polymérisation faible et une viscosité intrinsèque d'environ 0,2 (déterminée dans une solution comportant 7 parties en poids de trichlorophénol et 10 parties en poids de phénol, à 30° C). Du point de vue de l'opération de moulage, on utilise de préférence ceux qui ont une viscosité intrinsèque jusqu'à 0,9. Les homopolymères d'acide lactique et les copolymères de cet acide ont de préférence un degré de cristallinité d'au moins 30% lorsqu'ils sont en forme de baguette.

Les médicaments utilisés dans le produit pharmaceutique selon l'invention sont de préférence des médicaments pouvant être appliqués directement autour de la partie affectée, tels que des agents carcinostatiques, des hormones, l'insuline, des analgésiques locaux et des antibiotiques.

Les agents carcinostatiques utilisés dans le produit selon la présente invention comprennent des antimétabolites tels que le 5-FU, THFU et la cytarabine, des agents alkylants tels que la carmustine et la nimustine (nidran), et des antibiotiques anticarcinogènes tels que la mitomycine, la carcinophiline, l'adriamycine et la bléomycine.

Comme autre application du produit pharmaceutique moulé selon la présente invention on peut mentionner le domaine de l'anes-

thésie locale et la projection par rayons X. Des produits anesthésiques et des agents de contraste utilisés dans de telles applications peuvent également être administrés par le produit selon l'invention. Par ailleurs, d'autres produits médicamenteux ou à usage médical peuvent également tomber dans le cadre des applications visées par le présent produit.

Le rapport entre la matière macromoléculaire pouvant être absorbée dans le corps vivant et le médicament ou l'agent médical dans le produit moulé est de préférence entre 30/70 et 99/1 parties en poids. Ce rapport est déterminé en fonction de la vitesse de libération de la composition active, du dosage, de la durée de l'application, de la dimension et de la résistance du produit moulé, ainsi qu'en fonction du but dans lequel le médicament est administré.

Selon une forme préférentielle, le produit selon l'invention est un produit carcinostatique du type par lequel le médicament est libéré de façon contrôlée, ce produit contenant 1 à 70 % en poids d'un agent carcinostatique, basé sur un polyester aliphatique pouvant être absorbé par le corps vivant. Ce produit, que l'on peut faire pénétrer directement dans le corps, est obtenu en choisissant un polyester aliphatique qui n'a pas d'effet nocif sur le corps vivant et qui se décompose et est absorbé dans le corps et présente par ailleurs d'excellentes propriétés physiques, en particulier une résistance à la compression élevée pour fixer le médicament. Par ailleurs, on choisit de façon spécifique le médicament contenu dans le produit moulé.

Pour obtenir le produit pharmaceutique en forme de baguettes capables de pénétrer dans le corps vivant sans que l'on utilise de piston plongeur, des baguettes cylindriques d'un diamètre d'environ 1,5 à 2 mm doivent avoir une résistance à la compression de préférence d'au moins 200 g pour une longueur de 1 cm. Le produit en forme de baguettes capables de pénétrer dans le corps vivant auxquelles on se réfère dans la présente description se présente notamment sous forme de baguettes en forme d'aiguilles d'un diamètre jusqu'à 2 mm et sous forme de baguettes obtenues par découpage d'une plaque moulée d'épaisseur donnée, ces baguettes ayant une épaisseur appropriée pouvant aller jusqu'à 5 mm selon la largeur de la partie du corps dans laquelle elles doivent être insérées. Une forme préférentielle de la baguette est celle d'une aiguille. Si nécessaire, une extrémité d'une telle baguette peut être aiguisée de sorte que celle-ci peut être insérée autour ou dans la partie concernée directement ou au moyen d'un piston ou similaire d'une manière analogue à celle qui est utilisée pour l'acupuncture et le moxa. Si l'on veut obtenir un produit moulé en forme d'aiguille d'un diamètre jusqu'à 2 mm, il est préférable de choisir l'acide polyglycolique qui possède une très grande résistance à la compression comme matière macromoléculaire absorbable dans le corps vivant. Selon la durée pendant laquelle la matière active du produit doit être libérée graduellement et selon la quantité de cet ingrédient actif, une combinaison de baguettes ayant des diamètres différents et des longueurs différentes peut être utilisée ou des plaques ayant des épaisseurs différentes et des longueurs différentes peuvent être choisies pour la fabrication de baguettes par découpage.

La longueur des baguettes varie en fonction de la partie à traiter dans laquelle on veut les faire pénétrer. Les baguettes devant pénétrer dans les organes du corps ont des longueurs entre environ 1 cm et 5 cm (baguettes en forme de cure-dent).

Le produit pharmaceutique moulé peut être obtenu par différentes méthodes usuelles de moulage de matériaux macromoléculaires. La méthode particulière est choisie selon que l'on veut obtenir des baguettes ou des plaquettes. Par exemple une méthode appropriée peut être choisie parmi le filage en coulée, le moulage par compression, le moulage par injection, le moulage d'après matrice, la coulée, ou le moulage par frittage. Le médicament ou l'agent médical est mélangé avec la matière macromoléculaire par fusion à une température inférieure à la température de décomposition de cette partie active ou celle-ci est mélangée avec la matière macromoléculaire dissoute dans un solvant, le mélange étant ensuite moulé. Si l'on peut utiliser un monomère macromoléculaire aisément polymérisable pour former la matière macromoléculaire devant être absorbée dans

le corps vivant, le monomère macromoléculaire est mélangé avec le médicament, puis le mélange est introduit dans un moule pour effectuer la polymérisation par une méthode d'initiation de polymérisation appropriée pour obtenir le produit moulé voulu. Toutefois, il est préférable de ne pas utiliser la méthode mettant en œuvre un solvant dans la phase de moulage ou la méthode selon laquelle on polymérise un monomère pour obtenir le produit moulé, car l'enlèvement du solvant du produit moulé ou l'enlèvement de monomères n'ayant pas réagi est difficile. Afin de répartir l'ingrédient actif de façon uniforme dans la base macromoléculaire absorbable dans le corps vivant, il est préférable de mélanger de façon homogène une poudre de l'ingrédient actif avec la base également en forme de poudre avant de faire fondre l'ensemble par chauffage.

Le produit ainsi moulé en forme de baguettes contenant la matière macromoléculaire pouvant être absorbée dans le corps vivant et ayant une résistance à la compression relativement élevée n'exige pas toujours l'utilisation d'un piston tel qu'un injecteur ou une intervention chirurgicale pour faire pénétrer le produit dans le corps. Les baguettes peuvent être administrées à la partie affectée du patient de façon précise et facilement, pratiquement sans causer de saignement. Par conséquent, l'ingrédient actif en concentration élevée agit sur la partie affectée dans une zone limitée seulement. En particulier, au cas où une intervention chirurgicale est impossible, tel que dans le traitement de cancer dans des organes comme le foie, le produit en forme de baguettes peut être implanté dans celui-ci pour réaliser la thérapie. Lorsqu'une petite quantité de substance à contraste pour rayons X est incorporée dans le médicament en plus de l'agent carcinostatique ou similaire, il est possible de confirmer le site de pénétration par une radioscopie au moment où le médicament est administré. Par ailleurs, la dose peut être maintenue ou contrôlée dans une partie profonde du corps en déterminant au préalable la teneur en ingrédient actif de la baguette et la concentration de cet ingrédient devant être libérée graduellement, notamment du fait que les baguettes peuvent avoir une forme égale et avoir une teneur donnée en substance médicamenteuse.

Les exemples suivants servent à illustrer l'objet de la présente invention.

#### Exemple 1

100 parties en poids d'un polymère d'acide glycolique et d'acide lactique (50:50) passé à travers un tamis de maille 60 ont été mélangées de façon homogène avec 50 parties en poids de 5-fluoro-uracyle (un produit de Mitsui Seiyaku Co.) finement pulvérisé pour obtenir la composition du produit. Cette composition a été moulée en forme de baguettes d'un diamètre de 1 mm au moyen d'un appareil de contrôle d'écoulement du type Koka (un produit de Shimazu Seisakusho) à 180 °C.

Le produit moulé avait une longueur de 1 cm et une résistance à la compression en direction longitudinale de 320 g.

#### Exemple 2

100 parties de résine polyéthyl-cyanoacrylique obtenues par polymérisation (de l'éthyl-cyanoacrylate monomère) qui se trouve sur le marché en tant qu'adhésif pour la chirurgie, par coulée dans un vase de Pétri, ont été dissoutes dans 1000 parties en poids d'acétone. 50 parties en poids de 5-fluoro-uracyle finement pulvérisé ont été dispersées dans la solution et l'ensemble a été versé dans un vase de Pétri de manière à obtenir par coulée une plaque de cette composition.

La plaque a été séchée à 100 °C sous vide pendant 24 h pour complètement enlever l'acétone. La plaque ainsi obtenue avait une épaisseur de 0,1 mm et a été coupée en baguettes. Les baguettes avaient une résistance à la compression de 270 g déterminée de la même façon que dans l'exemple 1.

#### Exemple 3

100 parties en poids d'acide polyglycolique (ayant une viscosité intrinsèque à 30 °C de 0,3 dans une solution d'un mélange de 7 par-

ties en poids de trichlorophénol et de 10 parties en poids de phénol), passées à travers un tamis de maille 60, ont été mélangées avec 30 parties en poids de 5-fluoro-uracyle dans un bain de température constante de 210° C pour obtenir une solution. Des baguettes d'un diamètre de 1 mm ont été obtenues à partir de cette solution par le procédé de croissance de cristaux par étirage.

Les baguettes avaient une résistance à la compression dans le sens longitudinal de 750 g/cm.

#### Exemple 4

100 parties de monomère de résine éthyl-cyanoacrylique ont été mélangées avec 30 parties de 5-fluoro-uracyle. Le mélange a été versé dans un vase de Pétri en verre à la température ambiante pour obtenir une plaque ayant une épaisseur de 1 mm et comportant une résine polyéthyl-cyanoacrylique et du 5-fluoro-uracyle. La plaque a été coupée en baguettes d'un diamètre de 1 mm.

Des baguettes d'une longueur de 1 cm avaient une résistance à la compression en direction longitudinale de 640 g.

#### Exemple 5

30 parties en poids d'acide polyglycolique (le même que dans l'exemple 3) ont été mélangées avec 70 parties en poids d'un copolymère d'acide glycolique et d'acide lactique (50:50; le même que dans l'exemple 1). Le mélange a été dissous dans une solution de résine dans du chloroforme. Une substance chimique active indiquée dans le tableau 1 a été ajoutée à la solution obtenue et l'ensemble a été versé dans un moule pour formation d'aiguilles. Le solvant a été évaporé pour obtenir un produit moulé en forme d'aiguille ayant un diamètre de 2 mm. Il avait une résistance à la compression dans le sens longitudinal (pour une longueur de 1 cm) telle qu'indiquée dans le tableau 1.

Tableau 1

Ingrédient actif	Quantité (total 50 mg)	Résistance à la compression du produit moulé
1-(2-Tétrahydrofuryl)-5-fluoro-uracyle (agent carcinostatique)	15 mg	740 g
Mitomycine C (agent carcinostatique)	15 mg	750 g
Ilosone (agent carcinostatique)	20 mg	250 g

#### Exemple 6

100 parties en poids d'acide polyglycolique (ayant une viscosité intrinsèque à 30° C de 0,3 dans une solution d'un mélange de 7 parties en poids de trichlorophénol et de 10 parties en poids de phénol) passées à travers un tamis de maille 60 ont été mélangées de façon homogène avec 30 parties en poids de 5-fluoro-uracyle finement pulvérisées. Le mélange a été traité dans un bain à température constante de 210° C pour obtenir une solution. Des baguettes d'un diamètre de 1 mm ont été produites à partir de cette solution par croissance de cristaux par étirage. Des baguettes d'une longueur de 1 cm

avaient une résistance à la compression dans le sens longitudinal de 750 g.

#### Exemple 7

100 parties en poids d'un copolymère d'acide glycolique et d'acide lactique (comportant 80 % en poids d'acide glycolique et 20 % en poids d'acide lactique), passées à travers un tamis de maille 60, ont été mélangées de façon homogène avec 50 parties en poids de mitomycine (un produit de Sankyo Co.) finement pulvérisées. Le mélange a été moulé en baguettes d'un diamètre de 1 mm au moyen d'un appareil de contrôle d'écoulement du type Koka (un produit de Shimazu Seisakusho) à 180° C.

Les baguettes avaient une résistance à la compression dans le sens longitudinal de 380 g déterminée par l'utilisation d'échantillons d'une longueur de 1 cm.

#### Test 1

L'effet de libération contrôlée de médicaments de baguettes de 5-fluoro-uracyle préparés en utilisant de l'acide polyglycolique selon l'exemple 6 a été étudié.

Le produit pharmaceutique en forme d'aiguille ayant une longueur de 1 cm et un diamètre de 2 mm (poids total 50 mg, teneur en 5-fluoro-uracyle 16,5 mg) a été introduit et complètement noyé dans le foie d'un rat (poids du corps 385 g, 100 jours après la naissance). On a examiné le changement en quantité de 5-fluoro-uracyle restant dans la base de polymère en fonction du temps pour déterminer le taux de libération du 5-fluoro-uracyle. Les résultats sont indiqués dans le tableau 2.

Tableau 2

Temps (jours)	Quantité restante de 5-fluoro-uracyle (mg)	Taux (%)
1	10,73	65
3	6,11	37
5	3,79	23
7	1,82	11
11	0,49	3
15	0	0

Il a ainsi été constaté que le 5-fluoro-uracyle a été libéré progressivement sur une durée de 15 jours.

La concentration de 5-fluoro-uracyle dans le sérum du rat a eu la faible valeur de 0,2 à 0,02 µg/g pendant 7 jours directement après l'insertion du produit. On suppose que l'ingrédient actif à forte concentration agit seulement sur et autour de la partie affectée sans produire d'effets secondaires.

#### Test 2

Des cellules de sarcome de Yoshida ont été posées dans l'abdomen de deux rats d'un poids respectif de 296 et de 340 g. Deux semaines après, une baguette contenant du 5-fluoro-uracyle (longueur de la baguette 1 cm, diamètre 1,5 mm, poids total 20 mg et teneur en 5-fluoro-uracyle 6,0 mg), obtenu en utilisant de l'acide polyglycolique selon l'exemple 6, a été introduite entièrement dans chacun des rats et la progression du sarcome a été observée. Les résultats sont indiqués dans le tableau 3.

Tableau 3

Rat N°	Etat du rat avant médication	Changement après la médication				
		4 jours	8 jours	11 jours	13 jours	20 jours
I	296 g (15 × 15 mm)	303 (18 × 14)	315 (14 × 10)	330 (6 × 6)	332 (0)	360 (0)

Tableau 3 (suite)

Rat N°	Etat du rat avant médication	Changement après la médication				
		4 jours	8 jours	11 jours	13 jours	20 jours
II	340 g (12 × 22 mm)	340 (15 × 15)	359 (14 × 14)	364 (11 × 11)	376 (6 × 6)	402 (0)

Les chiffres entre parenthèses représentent les diamètres de sarcome. On a constaté que la maladie a été complètement guérie 13 jours après l'application du produit moulu selon l'invention.