

A1

**DEMANDE
DE BREVET D'INVENTION**

(21)

N° 81 07076

(54) Capsules de diagnostic et thérapeutiques et procédé pour les fabriquer.

(51) Classification internationale (Int. Cl.⁸). A 61 K 43/00, 9/48.

(22) Date de dépôt..... 8 avril 1981.

(33) (32) (31) Priorité revendiquée : *EUA, 14 avril 1980, n° 140.341.*

(41) Date de la mise à la disposition du
public de la demande..... B.O.P.I. — « Listes » n° 42 du 16-10-1981.

(71) Déposant : E. R. SQUIBB & SONS, INC., société constituée selon les lois de l'Etat de Delaware, résidant aux EUA.

(72) Invention de : Nabil A. Morcos, Thomas A. Haney et Paul W. Wedeking.

(73) Titulaire : *Idem* (71)

(74) Mandataire : Cabinet William J. Rezac,
49, av. Franklin-D.-Roosevelt, 75008 Paris.

CAPSULES DE DIAGNOSTIC ET THERAPEUTIQUES
ET PROCEDE POUR LES FABRIQUER

La présente invention concerne une nouvelle forme de diagnostic et thérapeutique de composés radioactifs, et plus particulièrement une forme encapsulée améliorée de composés radioactifs pouvant être utilisés en diagnostic et en thérapeutique.

Les composés radioactifs, tels que l'iodure de sodium radioactif (I-131), sont délivrés en mesurant, habituellement par commande à distance, des volumes appropriés d'un composé radioactif dans un milieu aqueux. Pour les applications au diagnostic en particulier, la plus grande partie de la substance radioactive est administrée par voie orale, et pour cette application, il était habituel de mesurer ou de "pipeter" la solution aqueuse du composé radioactif dans un gobelet ou un verre immédiatement avant son administration orale au patient. Le mode précédent d'administration des substances radioactives se traduisait par une contamination sérieuse de la verrerie et autres matériels, ainsi que de la bouche et de l'oesophage du patient.

Les inconvénients précédents ont été en partie surmontés par addition d'une solution aqueuse d'un composé radioactif à une capsule de gélatine qui est garnie de phosphate de sodium, ce dernier servant à éliminer une partie ou la totalité de l'eau en formant un hydrate, avec ce résultat que la substance radioactive est disposée sur une poudre fine et duveteuse enfermée à l'intérieur de ladite capsule. L'expérience a montré que ces dernières capsules ne convenaient pas bien à cette fin car l'action de l'eau sur les capsules de gélatine pendant le garnissage provoque la formation de zones irrégulières dans les capsules. En outre, lorsque les capsules sont abîmées ou cassées, les capsules restantes et le récipient voisin subissent une grave contamination radioactive. Cette dernière contamination est encore plus sérieuse si le bris des capsules se produit pendant la manipulation des capsules alors qu'elles sont administrées au patient.

Le brevet U.S. N° 2.911.338 décrit une capsule de gélatine, ou une capsule d'une autre substance thermo-

plastique, soluble dans l'eau et non toxique, à l'intérieur de laquelle est disposée, en tant que partie intégrante de la capsule, ou bien sur la paroi intérieure de laquelle est adsorbée, une dose thérapeutique ou de diagnostic d'un composé radioactif organique ou minéral, tel que l'iodure de sodium radioactif. Ce brevet U.S. révèle qu'il est possible d'obtenir une capsule composée d'une substance soluble dans l'eau à effet thérapeutique et non toxique, à l'intérieur de laquelle est disposée, en tant que partie intégrante de la capsule, une dose thérapeutique ou de diagnostic d'un composé radioactif, en formant une solution dudit composé radioactif dans un solvant organique essentiellement non aqueux et relativement volatil, en déposant un volume soigneusement mesuré de ladite solution dans une capsule vide ou une moitié de celle-ci, et en éliminant complètement le solvant pour laisser le composé radioactif adsorbé sur les parois intérieures de la capsule sous la forme d'une partie intégrante solidement fixée de cette dernière.

La présente invention procure une capsule radioactive pharmaceutique ayant une durée de conservation améliorée.

La capsule radioactive pharmaceutique selon la présente invention est formée d'une substance soluble dans l'eau et non toxique qui est conçue pour être ingérée et qui se désintègre rapidement par contact avec les fluides de l'appareil gastro-intestinal. Chaque capsule est garnie d'une substance de charge servant de support à un composé radioactif à usage pharmaceutique qui peut être absorbé depuis l'appareil gastro-intestinal. La substance de charge est supportée par la capsule.

La substance de charge est, de préférence, le polyéthylèneglycol. Dans le meilleur des cas, il s'agit de polyéthylèneglycol de marque "Carbowax" et de poids moléculaire 1000 à 4000. Le composé radioactif est, de préférence, l'iode, c'est-à-dire I-131 ou I-123. La capsule est, de préférence, formée de méthylcellulose, d'alcool polyvinylique ou de gélatine.

La capsule peut également contenir un agent réducteur. Cet agent réducteur est, de préférence, le sulfite de sodium,

le bisulfite de sodium ou le thiosulfate de sodium. On préfère tout particulièrement le thiosulfate de sodium.

On peut garnir la capsule radioactive pharmaceutique d'une substance de charge servant de support à un composé radioactif à utilisation pharmaceutique, puis transporter la substance de charge, portant le composé radioactif à utilisation pharmaceutique, dans la chambre intérieure délimitée par la capsule. D'autre part, la substance de charge peut porter un agent réducteur.

On peut dissoudre la substance de charge, préalablement à son transport dans la chambre de la capsule, dans un solvant, ou bien la chauffer. Le solvant est, de préférence, l'éthanol, et l'intervalle de température préféré pour le chauffage est de 45 à 55°C.

Un mode de remplissage des capsules consiste à délivrer une charge dissoute, le "Carbowax" par exemple (qui est solide à la température ambiante), c'est-à-dire l'un quelconque des polyéthylèneglycols de poids moléculaire 1000 à 4000) dans un solvant tel que l'éthanol, ainsi qu'un agent réducteur, qui est de préférence le thiosulfate de sodium, dans un solvant tel que l'eau, et le composé radioactif, I-131 ou I-123 par exemple, dans les capsules, puis à éliminer les solvants par évaporation dans une chambre de séchage, mais de préférence dans un séchoir à vide à régulation de température. Les capsules obtenues par ce mode opératoire conservent une pureté radiochimique de plus de 99 % pendant 76 jours. Ces capsules sont imperméables à la dégradation provoquée par une atmosphère très humide (jusqu'à 75 % d'humidité relative) pendant 38 jours.

Un autre procédé de fabrication de la capsule selon la présente invention consiste à ajouter un composé radioactif à utilisation pharmaceutique à une substance de charge fondue, puis à garnir les capsules. Un avantage de la charge fondue sur la charge dissoute est qu'un cycle de séchage n'est pas requis. La charge fondue se solidifie à mesure qu'elle se refroidit à l'intérieur de la capsule, et on peut donc l'encapsuler avec la moitié supérieure de la capsule immédiatement après le garnissage. La charge dissoute subit de préférence un séchage d'une durée d'au

moins une heure dans une chambre de séchage sous vide à régulation de température. De préférence, une base est prévue dans la charge chauffée. Dans le cas où le composé radioactif à utilisation pharmaceutique est l'iode, le chauffage risque de provoquer une radio-ioduration de la charge. La présence d'une base règle le pH et réduit au minimum la radio-ioduration éventuelle. Etant donné qu'on n'utilise pas de chauffage dans la charge dissoute, il serait préférable de ne pas y inclure de base. ..

Dans les formes de réalisation de l'iode radioactif faisant appel au "Carbowax", un peu de peroxyde peut être présent dans le Carbowax. Ce peroxyde risque de réagir avec l'iode radioactif en formant de l'iode gazeux. Pour éviter cela, on peut ajouter des agents réducteurs. Les agents réducteurs préférés sont le sulfite de sodium, le bisulfite de sodium et le thiosulfate de sodium. On préfère tout particulièrement le thiosulfate de sodium.

Une fonction fondamentale de la substance de charge est de maintenir le composé à utilisation pharmaceutique séparé de la paroi intérieure de la capsule. Lorsque le composé à usage pharmaceutique est en contact avec la paroi de la capsule, il risque de se combiner avec le matériau de la paroi de la capsule, en réduisant ainsi la quantité utile de composé à usage pharmaceutique contenue dans la capsule.

Dans une forme de réalisation préférée de l'invention, la substance de charge est supportée par la surface intérieure de la capsule, la capsule a un axe géométrique central et la substance de charge est placée radialement à cet axe central de la capsule. La substance de charge porte la majeure partie du composé radioactif à l'intérieur de la substance de charge, si bien que la majeure partie du composé radioactif ne touche pas la surface intérieure de la capsule.

De préférence, la majeure partie du volume contenu dans et délimité par la surface intérieure de la capsule contient la substance de charge.

On a ajouté du "Carbowax" à une formule préférée pour qu'il serve de milieu de support à l'iodure de sodium radio-

actif, empêchant ainsi son interaction avec la gélatine de la capsule. Un procédé de fabrication consiste à garnir automatiquement les capsules avec de petits volumes d'une solution alcoolique aqueuse contenant les excipients de la
 5 formule, et à éliminer sélectivement le liquide mobile des capsules dans une chambre de séchage, à l'aide de la chaleur et du vide.

L'Exemple 1 indique la quantité de matière première par lot de 1000 capsules selon l'invention. Les Exemples
 10 2 à 7 et 10 indiquent des formules par capsule selon l'invention. Les Exemples 8 à 10 décrivent des procédés de fabrication des capsules et entrent dans le champ d'application de l'invention.

Dans les exemples, "µCi" signifie micro-curies ;
 15 I-131 est l'iode radioactif dont le poids isotopique est égal à 131. "Carbowax" 4000 et 1000 sont des polyéthylène-glycols fabriqués par la société Union Carbide, dont les poids moléculaires moyens sont respectivement de 4000 et de 1000.

20 Exemple 1

Par lot de 50,0 mCi*

Solution de concentré d'iodure de		
sodium radioactif (I-131)	50,0 mCi	
Thiosulfate de sodium U.S.P.		
25 (Pharmacopée des Etats-Unis)	0,093 gramme	
Polyéthylèneglycol, p.m. 1540, N.F.		
(Formulaire National de l'Assoc.		
Pharm. Améric.)	33,64 gramme	
Eau pour injection	15,9 ml	
30 Alcool (éthanol) U.S.P.	84,1 ml	
Capsules de gélatine	1000	.

* On peut fabriquer des lots plus petits ou plus importants en diminuant ou augmentant en proportion la quantité de matières premières.

Exemple 2Par capsule

	Solution de concentré d'iodure de sodium radioactif (I-131)	50 μ Ci*
5	Thiosulfate de sodium U.S.P.	0,093 mg
	Polyéthylèneglycol, p.m. 1540, N.F.	33,64 mg
	Alcool (éthanol) U.S.P.	0,084 ml**
	Eau pour injection	0,016 ml**
	Capsule de gélatine	1..
10	* Activité à la date de l'étalonnage. On peut obtenir des puissances plus fortes ou plus faibles en augmentant ou diminuant la radioactivité ou en laissant diminuer les puissances les plus élevées.	
	** Eliminé par évaporation préalablement à la fermeture hermétique de la capsule.	

Exemple 3Par capsule

	Iodure de sodium radioactif I-131	50 μ Ci
	"Carbowax" 4000	0,09 (ml)
20	NaHSO ₃	0,25 mg

Exemple 4Par capsule

	Iodure de sodium radioactif I-131	50 μ Ci
	"Carbowax" 1540	10 mg
25	Na ₂ SO ₃	0,1 mg
	Ethanol	0,1 ml

Exemple 5Par capsule

	Iodure de sodium radioactif I-131	50 μ Ci
30	"Carbowax" 1540	94 mg
	NaHSO ₃	0,02 mg
	K ₂ HPO ₄	0,176 mg
	Eau	0,01 ml

Exemple 6Par capsule

35	Iodure de sodium radioactif I-131	50 μ Ci
	"Carbowax" 1540	40 mg
	Ethanol	0,1 ml

Exemple 7

		<u>Par capsule</u>
	Iodure de sodium radioactif I-131	50 μ Ci
	"Carbowax" 4000	94 mg
5	K ₂ HPO ₄	0,175 mg
	Eau	0,01 ml

Exemple 8

Une formule utilisée pour garnir les capsules est la suivante :

10 90 ml d'une solution à 40 % de "Carbowax" 1000 dans l'éthanol.

5 ml d'une solution à 20 % de Na₂S₂O₃.

5 ml d'eau contenant le I-131.

On délivre un volume de 0,1 ml de la solution ci-dessus dans chaque capsule. On place un support à mélange fondu portant les capsules dans un plateau dans une chambre de séchage chauffée sous vide. On chauffe la chambre par la sole en faisant circuler de l'eau maintenue constamment à 70°C à travers la sole. On porte le vide à 27 mm de mercure en purgeant le système avec de l'azote gazeux.

20 On sèche un plateau pendant une heure ou deux dans les conditions ci-dessus.

Les chromatogrammes résultant d'une étude de stabilité font apparaître un seul pic très marqué sur une période de 76 jours.

Exemple 9

Ce mode opératoire permet de préparer 100 ml de solution de remplissage ou de garnissage en vrac, en utilisant des chambres à vide telles que celles qui sont connues dans la technique. On peut préparer des volumes plus importants ou plus petits en augmentant en proportion la quantité des ingrédients.

35 Dissoudre 0,292 gramme de thiosulfate de sodium dans de l'eau pour injection et ajuster le volume total à 50 ml. Liquéfier 40,0 grammes de "Carbowax" 1540, dans un réceptacle approprié, en chauffant à une température de pas plus de 70°C. Retirer de la chambre de réchauffement et, pendant que le produit est encore liquide, ajouter de l'éthanol jusqu'à 100 ml en agitant. Procéder à un ajustement final

à 100 ml avec l'éthanol lorsque la température ambiante a été atteinte. Bien mélanger. Dans un premier temps, mélanger 84,1 ml de la solution éthanolique de "Carbowax" avec 15,9 ml de la solution de thiosulfate de sodium dans un récipient approprié. On peut utiliser la totalité ou une partie des 15,9 ml de la solution de thiosulfate de sodium pour transférer et laver l'iodure de sodium radioactif dans le récipient. Ou bien, on peut utiliser la totalité ou une partie des solutions réunies pour transférer et laver l'iodure de sodium radioactif dans le récipient. Après le transfert dans le récipient de remplissage en vrac, mélanger en agitant, puis titrer. Si le titrage est trop bas de pas plus de 20 %, on peut ajouter de l'iodure de sodium radioactif pour ajuster la concentration radioactive. Si le titrage est trop haut, on peut réunir la solution éthanolique de "Carbowax" 1540 à la solution de thiosulfate dans le même rapport que celui indiqué ci-dessus, et l'utiliser pour diluer la solution en vrac. Placer jusqu'à 0,1 ml de la solution de garnissage en vrac dans le corps de capsules de gélatine. Fermer hermétiquement les chambres à vide et appliquer un vide total. Déterminer le vide maximal qui peut être atteint à terme, et le noter. Il doit être de 68 cm au minimum. Fermer la soupape de vide, laisser les chambres s'équilibrer avec les conditions atmosphériques. Ouvrir les chambres spéciales, placer les plaques qui contiennent les moitiés inférieures des capsules pleines sur les tiges d'écartement en polyéthylène, et fermer hermétiquement les chambres avec les couvercles. Ouvrir en grand la soupape de purge à l'azote sur la chambre, et ouvrir le vide en grand. Fermer progressivement la soupape de purge à l'azote jusqu'à ce que la lecture de la jauge de vide soit de 2,5 cm à 3,8 cm plus bas que la valeur obtenue ci-dessus. Sécher les capsules pendant au moins une heure dans les conditions ci-dessus mais sans dépasser une heure et vingt minutes. Fermer les capsules avec leurs parties supérieures.

Exemple 10

On prépare par le mode opératoire indiqué ci-dessous un produit ayant la composition suivante par capsule :

		<u>Par Capsule</u>
5	Iodure de sodium radioactif I-131	50 μ Ci
	Thiosulfate de sodium pentahydraté	0,628 mg
	Phosphate dipotassique anhydre	0,175 mg
	"Carbowax" 4000	94,05 mg
	Eau pour injection	10,45 mg
10	Faire fondre d'abord 54 g de "Carbowax" 4000 dans un récipient en verre approprié à l'intérieur d'un bain d'eau chaude. Puis transférer dans le réservoir distributeur préchauffé à $60^{\circ}\text{C} \pm 3^{\circ}\text{C}$. Dissoudre 6,28 g de $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ jusqu'à 100 ml avec une solution de K_2HPO_4 0,1 M. Utiliser	
15	6 ml de la solution de thiosulfate et de phosphate de potassium pour diluer et transférer l'iodure de sodium radioactif dans le réservoir distributeur. Laisser une demi-heure aux solutions pour se mélanger complètement en faisant barboter de l'azote dans les solutions. Verser	
20	0,1 ml (4 gouttes) dans chaque moitié inférieure des capsules de gélatine.	

REVENDEICATIONS

1. Capsule radioactive pharmaceutique formée essentiellement d'une substance soluble dans l'eau et non toxique qui est conçue pour être ingérée et qui se désintègre rapidement par contact avec les fluides de l'appareil gastro-intestinal, la capsule étant garnie d'une substance de charge qui sert de support à un composé radioactif à usage pharmaceutique qui peut être absorbé depuis l'appareil gastro-intestinal, ladite substance de charge étant supportée par ladite capsule.
2. Capsule selon la revendication 1, caractérisée en ce que ladite substance de charge est le polyéthylèneglycol.
3. Capsule selon la revendication 1, caractérisée en ce que ledit composé radioactif est l'iode.
4. Capsule selon la revendication 2, caractérisée en ce que ledit polyéthylèneglycol est le "Carbowax" de poids moléculaire 1000 à 4000, et ledit composé radioactif est l'iode 131 ou l'iode 123.
5. Capsule selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle est faite de méthyl cellulose, d'alcool polyvinyle ou de gélatine.
6. Capsule selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un agent réducteur.
7. Capsule selon la revendication 6, caractérisée en ce que ledit agent réducteur est le thiosulfate de sodium, le sulfite de sodium ou le bisulfite de sodium.
8. Capsule selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle contient en outre une base.
9. Capsule selon la revendication 1, caractérisée en ce qu'elle contient en outre un agent réducteur, en ce que ladite substance de charge est le polyéthylèneglycol, et en ce que ledit composé radioactif utilisable en pharmacie est l'iode.
10. Capsule selon la revendication 9, caractérisée en ce que ledit polyéthylèneglycol est le "Carbowax" et ledit agent réducteur le thiosulfate de sodium.
11. Capsule selon la revendication 10, caractérisée en ce qu'elle est faite de gélatine, ladite substance de charge est supportée par la surface intérieure de la capsule,

la majeure partie du volume contenu dans et délimité par ladite surface intérieure de ladite capsule contient ladite substance de charge, et ladite substance de charge a une forme qui a la même étendue que la surface intérieure de ladite capsule, ladite capsule ayant un axe géométrique central et ladite substance de charge étant placée radialement à cet axe central de la capsule, ladite substance de charge servant de support à la majeure partie dudit composé radioactif à l'intérieur de ladite substance de charge, grâce à quoi ladite majeure partie dudit composé radioactif ne touche pas la surface intérieure de ladite capsule.

12. Procédé de garnissage ou de remplissage d'une capsule radioactive pharmaceutique formée essentiellement d'une substance soluble dans l'eau et non toxique qui est conçue pour être ingérée et qui se désintègre rapidement par contact avec les fluides de l'appareil gastro-intestinal, ladite capsule contenant une substance de charge qui sert de support à un composé radioactif utilisable en pharmacie qui peut être absorbé depuis l'appareil gastro-intestinal, ladite substance de charge étant supportée par ladite capsule,

caractérisé en ce qu'il consiste à former une substance de charge servant de support audit composé radioactif utilisable en pharmacie, et à transporter ladite substance de charge, portant un composé radioactif utilisable en pharmacie, jusque dans la chambre de ladite capsule.

13. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce que ladite substance de charge porte en outre un agent réducteur.

14. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'on chauffe ladite substance de charge préalablement audit transport, et en ce que ladite substance de charge sert en outre de support à une base.

15. Procédé selon la revendication 14, caractérisé en ce que ladite substance de charge est le polyéthylèneglycol et en ce qu'on la chauffe à 50 - 60°C préalablement audit transport, et en ce que ledit polyéthylèneglycol sert en outre de support à un agent réducteur.

16. Procédé selon la revendication 12, caractérisé en ce qu'on dissout ladite substance de charge dans un solvant préalablement audit transport, et en ce que ladite substance de charge et ledit solvant sont tous deux transportés

5 jusque dans ladite capsule.

17. Procédé selon la revendication 16, caractérisé en ce qu'il consiste en outre à éliminer ledit solvant de ladite capsule.

10 18. Procédé selon la revendication 17, caractérisé en ce que ladite substance de charge sert en outre de support à un agent réducteur.

15 19. Procédé selon la revendication 18, caractérisé en ce que ledit solvant est l'éthanol, ladite substance de charge est le propylèneglycol, et ledit agent réducteur est le thiosulfate de sodium.