

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 03.04.92.

③⑦ Priorité : 05.04.91 US 680997.

④③ Date de la mise à disposition du public de la
demande : 09.10.92 Bulletin 92/41.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de
recherche : *Le rapport de recherche n'a pas été
établi à la date de publication de la demande.*

⑥⑦ Références à d'autres documents nationaux
apparentés :

⑦① Demandeur(s) : *Société dite: BIOFOR, LTD Société
américaine — US.*

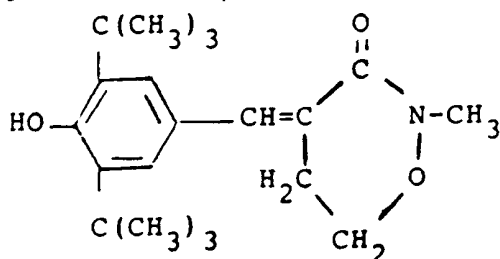
⑦② Inventeur(s) : Lee Sung J.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire : Cabinet Madeuf Conseil en Propriété
Industrielle.

⑤④ Composition médicamenteuse micronisée.

⑤⑦ La composition utilisable dans des traitements inflam-
matoires est caractérisée en ce qu'elle comprend en tant
qu'ingrédient actif un composé de formule:



sous la forme de microparticules ayant un diamètre entre
environ 5 et 40 microns, lesdites microparticules étant en
mélange intime avec les composants de la composition.



Cette invention a trait à une composition homogène dans laquelle le composant pharmacologiquement actif est présent sous la forme de microparticules ou de microgranules.

5 En particulier, l'ingrédient actif de cette invention est décrit dans le brevet U.S. n° 4 892 870 où il est identifié comme la dihydro-4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-benzylidène)-2-méthyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-one (Exemple 2). On a formulé ce composé avec divers excipients et on l'a testé sur une large gamme de concentra-
10 tions dans une large diversité de formes de dosage unitaire. Il est utile dans le traitement des effets invalidants de l'inflammation et de l'arthrite et, également, on l'a trouvé utile comme agent analgésique,
15 agent immunomodulateur et agent antipyrétique.

Avec l'addition de ce composé dans l'arsenal des nouveaux médicaments anti-arthritiques on a fait des tentatives en vue d'améliorer la biodisponibilité à travers de nouveaux systèmes de délivrance; toutefois, un
20 seuil apparaît avoir été atteint et les tentatives pour étendre ou améliorer l'efficacité thérapeutique de ce composé n'ont donné aucun succès.

En conséquence, on a un besoin de moyen pour augmenter, par celui-ci, la biodisponibilité de la
25 dihydro-4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxy-benzylidène)-2-méthyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-one et améliorer ainsi son efficacité thérapeutique.

Dans le brevet U.S. n° 4 880 623 R. Piergiorgio décrit une formulation pharmaceutique solide dans laquelle le Nifedipine est combiné avec un polyéthylène glycol (PEG) et le mélange est coprécipité sur un excipient
30 micronisé. En variante, on peut précipiter le PEG sur un mélange homogène de Nifedipine micronisé et d'excipient. Dans un autre cas le but est d'exploiter les propriétés tensioactives du PEG de telle sorte qu'au séchage les
35 surfaces revêtues se repoussent les unes des autres et

protègent les microparticules des effets d'agglomération qui autrement surviendraient.

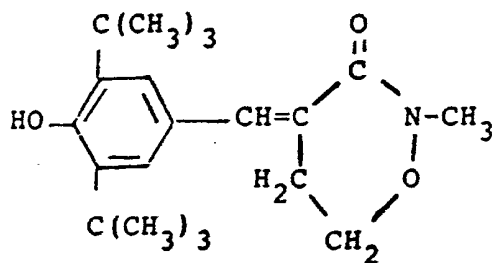
Toutefois, la difficulté avec les tensio-actifs est leur poids moléculaire élevé et leur introduction dans le système de groupes lipophiles et hydrophiles. En principe, ces groupes améliorent la stabilité en abaissant les tensions interfaciales; toutefois, en pratique ils altèrent également la nature physico-chimique des divers interfaces et changent la relation entre l'ingrédient actif et les autres composants de la composition.

Dans le brevet U.S. n° 4 938 962 M. Trebosc décrit une formulation topique dans laquelle la vitamine E et des microparticules d'un carboxylate métallique de caféine sont combinés avec un gel hydroalcoolique insoluble. Le but est de fournir un produit cosmétique hétérogène avec des aptitudes de libération lente pour une utilisation comme agent amincissant dans le traitement de la cellulite. Les particules micronisées sont libérées lentement à partir du gel pendant une certaine durée et l'insolubilité de l'ingrédient actif dans le support assure l'efficacité du produit.

Bien que Trebosc fasse des améliorations sur les formulations administrées par voie topique, ce procédé n'est pas du tout approprié aux compositions dans lesquelles l'ingrédient actif est administré par voie orale pour une libération immédiate.

L'invention remédie aux inconvénients existants.

Conformément à l'invention, la composition utilisable dans des traitements inflammatoires est caractérisée en ce qu'elle comprend en tant qu'ingrédient actif un composé de formule :



sous la forme de microparticules ayant un diamètre entre environ 5 et 40 microns, lesdites microparticules étant en mélange intime avec les composants de la composition.

Suivant d'autres caractéristique de l'invention

- 5 : - l'ingrédient actif est combiné à un excipient pour réaliser une formulation appropriée à une administration par voie orale,
- l'ingrédient actif et l'excipient sont mélangés de façon homogène.
- 10 - les microparticules ont un diamètre de dimensions comprises entre environ 10 et 25 μ m (microns).
- les microparticules ont un diamètre de dimensions comprises entre environ 15 et 20 μ m (microns).
- l'excipient est un disaccharide.
- 15 - l'excipient est le lactose.
- la composition est administrée sous forme de comprimés.

Cette invention surmonte donc les difficultés associées au système connu en fournissant des compositions dans lesquelles le principe actif, à savoir, la dihydro-4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzylidène)-2-méthyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-one, est présente sous la forme de microparticules ou de microgranules ayant un diamètre allant d'environ 5 à 40 mm (microns), de préférence de 10 à 25 mm (microns) et, particulièrement préféré, de 15 à 20 mm (microns). Cet ingrédient est combiné avec des excipients et/ou des charges et analogue pour former des compositions homogènes qui présentent un effet thérapeutique amélioré.

30 L'ingrédient actif de cette invention est obtenu par synthèse sous la forme de granules qui ont généralement un diamètre d'environ 0,3 à 2 mm. Dans diverses études, on a pulvérisé et administré ces granules sous forme finement divisée à des animaux de test pour prévoir
35 une estimation d'un médicament qui est le plus facilement assimilable; toutefois, cette efficacité anticipée n'était jamais réalisée et, donc, on a estimé que plus on

broyait (micronisation), moins on améliorerait d'un degré significatif les résultats obtenus avec le composé pulvérisé.

En outre, Appelgren dans le brevet U.S.

5 n° 4 840 799 soutient ce point de vue. Appelgren affirme à la colonne 1, lignes 31-33 que l'on ne peut pas du tout prédire une relation entre la micronisation et la bio-disponibilité et il ajoute qu'au contraire, "la bio-disponibilité ne pourra jamais être améliorée sur... en
10 préparant le composé sous forme de particules très fines (micronisation)".

Toutefois, de façon surprenante, on a trouvé que le contraire était vrai. La micronisation améliore profondément l'efficacité anti-inflammatoire de l'in-
15 grédient actif; en outre, le degré d'augmentation attribuable à cette forme de délivrance est de plusieurs fois et d'au moins six fois celle qui était observée avec le produit non micronisé.

Procédé de broyage: on a micronisé le produit
20 granulé dans un broyeur à aiguilles standard ayant une gamme d'introduction d'environ 29,4 à 40,8 kg par heure pour garantir un temps de séjour minimum dans la région de broyage. Un procédé de broyage en une passe était habituellement suffisant.

25 On a conduit le broyage dans une atmosphère contrôlée à des températures contrôlées pour garantir l'intégrité du produit. On a trouvé qu'un broyeur à aiguilles à impacts pour fines fabriqué par Alpine* était approprié et qu'il fournissait des échantillons reproduc-
30 tibles de façon cohérente de produit finement réduit. Cet appareil était équipé avec une disposition d'aiguilles qui s'accommodait de tailles d'alimentation d'approximativement 2,54 à 3,81 mm comprenant des petits lots de produit d'approximativement 28,3 à 56,7 g avec une
35 récupération presque totale de la matière d'alimentation.

Bien que l'on ait utilisé un broyeur à aiguilles à impacts pour fines, on peut également employer d'autres

systèmes de micronisation comme, par exemple, un broyeur à billes, un broyeur à galets ou un autre équipement similaire capable de fournir un produit finement micronisé. En variante, on peut employer un Sturtevant Micro-
5 nizer** qui produit une matière fine avec des fines aussi petites que 0,5 microns. Dans ce système on utilise un courant d'air chaud et/ou surchauffé pour propulser les battoirs.

Dans une opération représentative on a placé la
10 forme de granulé de la dihydro-4-(3,5-di-tert-butyl-4-hydroxybenzylidène)-2-méthyl-2H-1,2-oxazine-3(4H)-one dans un broyeur à aiguilles et on a réduit le produit à une taille de particules inférieure à 30 microns comme déterminé au microscope optique. L'analyse aux rayons X
15 du produit broyé indique que sa structure cristalline restait inchangée.

On a utilisé le produit micronisé obtenu comme échantillon de matière pour conduire les études anti-inflammatoires, analgésiques et polyarthritiques décrites
20 ci-dessous en particulier.

* Le broyeur "Alpine" est distribué par Air Engineering Systems, Corp., Mountain top, Pennsylvanie 18707, U.S.A.

** Le "Sturtevant Micronizer" est fabriqué par
25 Sturtevant, Inc., Boston, Massachusetts, 02122, U.S.A.

EXEMPLE 1

FORMULATION

Etape A: Echantillon micronisé

Le composé, dihydro-4-(3,5-di-tert-butyl-4-
30 hydroxy-benzylidène)-2-méthyl-2H-1,2-oxazin-3(4H)-one, a été analysé aux rayons X dans son état non-micronisé et on a observé son modèle cristallin.

On a placé l'échantillon dans un broyeur à aiguilles (broyeur à impacts pour fines, 100 UPZ; modèle
35 de laboratoire Alpine) et on l'a soumis à une réduction en taille de particules à une vitesse réglée de 60%.

La taille des particules de cet échantillon broyé était dans la gamme de 10 à 20 μ m (microns) comme déterminé par microscopie optique. L'analyse aux rayons X confirme qu'il n'y avait aucun changement visible dans la structure cristalline résultant du procédé de broyage.

Etape B: Echantillon pulvérisé

On a pulvérisé le composé non micronisé de l'étape A à la main avec un mortier et un pilon pendant 10 minutes. La poudre fine résultante avait une taille de particules qui était la plus fine que l'on puisse obtenir à la main.

On a déterminé l'effet de la taille de particules sur l'activité pharmacologique par des doses identiques administrées par voie orale d'échantillons obtenus selon les étapes A et B à des animaux testés dans des études standard. Les résultats de cette étude sont présentés dans les réalisations suivantes.

EXEMPLE 2

ACTIVITE ANALGESIQUE

On a réalisé cette étude pour évaluer et comparer l'efficacité analgésique des échantillons micronisés et pulvérisés décrits à l'exemple 1, étape A et à l'exemple 1, étape B.

On a évalué l'activité analgésique au moyen du test de tremblements à l'acétylcholine chez la souris en utilisant une modification du procédé décrit par Collier et al dans Nature (New Biol.), volume 204: page 1316 (1964) et dans le British Journal of Pharmacology, Chemotherapy, Volume 32: page 295 (1968).

Les groupes testés étaient constitués de dix souris mile CD-1 (laboratoires Charles River) pesant 18 à 28 grammes chacune. Les composés testés en suspension dans une solution de méthylcellulose à 0,25% ont été administrés par voie orale par gavage et quatre heures plus tard on a injecté aux souris par voie intrapéritonéale l'acétylcholine (0,55 mg/ml dans une solution de méthyl cellulose à 0,25%). On a compté le nombre de

tremblements dans chaque groupe de souris pendant les 10 minutes qui suivent immédiatement l'injection d'acétylcholine et on a calculé le pourcentage d'inhibition comme suit:

5

Nombre total de tremblements dans un
groupe testé

$$\text{Inhibition (\%)} = \frac{\text{Nombre total de tremblements dans le}}{\text{groupe témoin}} \times 100$$

10

Nombre total de tremblements dans le
groupe témoin

15

TABLEAU I	
ESSAI DE TREMBLEMENTS à L'ACETYLCHOLINE	
Composés	% d'inhibition
Exemple 1, étape B (1 mg/kg) pulvérisé	63
Exemple 1, étape A (1 mg/kg) micronisé	100
Témoin	0

20

25

Ces résultats montrent l'effet profond que la micronisation exerce sur l'efficacité analgésique comparé à la forme pulvérisée.

EXEMPLE 3

30

ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE

On a évalué l'efficacité de l'échantillon micronisé comme agent anti-inflammatoire et sa comparaison à la forme pulvérisée.

Cette étude est une modification du procédé décrit par Wong, et al dans le Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol. 185: n° 1, pages 127-138 (1973).

35

On a mesuré les pattes arrière droite et gauche de rates Lewis (laboratoires Charles River) pesant 160 à 180 grammes chacune par déplacement de mercure avant injection (jour zéro).

5 On a induit une arthrite adjuvante dans cette colonie de rates par injection sous-cutanée de Mycobacterium butyricum (0,75 mg dans 0,1 ml d'huile minérale légère, Fisher) en utilisant une seringue automatisée Cornwall. Du 11ème au 15ème jours après induction de
10 l'arthrite adjuvante, on a choisi les animaux injectés avec des oedèmes de 0,25 à 0,76 ml de la patte et on les a répartis régulièrement, selon la taille de l'oedème, dans des groupes témoin et expérimentaux de 10 rats chacun. On a attribué au hasard des traitements témoin de
15 véhicule et médicamenteux aux groupes. On a réalisé l'essai en utilisant 1 milligramme par kilogramme par jour du composé testé dans un véhicule de méthylcellulose à 0,25%. On a administré le traitement à tous les animaux une fois par jour pendant 4 jours et au cinquième jour on
20 a de nouveau mesuré les volumes des deux pattes postérieures en utilisant le déplacement de mercure.

On a déterminé l'oedème de la patte postérieure pour chaque rat en soustrayant le volume de la patte postérieure mesurée au jour zéro du volume de la patte postérieure mesurée au cinquième jour de l'étude. On a
25 déterminé la moyenne des groupes et on a calculé l'effet médicamenteux comme le pourcentage d'inhibition de l'oedème de la patte postérieure selon l'équation suivante:

$$\begin{aligned} & \% \text{ d'inhibition} = \\ & \frac{(\text{Moyenne des oedèmes témoins} - \text{moyenne des oedèmes expérimentaux})}{\text{Oedèmes témoins}} \times 100 \end{aligned}$$

35

TABLEAU II		
ACTIVITE ANTI-INFLAMMATOIRE		
5	Composés	% d'inhibition
	Exemple 1, étape B (1 mg/kg) pulvérisé	20
	Exemple 1, étape A (1 mg/kg) micronisé	35
10	Témoin	0

Ces études montrent une amélioration de l'effet anti-inflammatoire pour l'échantillon micronisé quand on le compare à la forme pulvérisée.

EXEMPLE 4

POLYARTHRITE ADJUVANTE

Le but de cette étude était de comparer l'activité anti-inflammatoire des échantillons micronisés et non micronisés quand ils sont administrés par voie orale à des rats auxquels on a injecté une polyarthrite.

On a conduit cette étude anti-inflammatoire selon le procédé décrit par Chang, Y., Pearson, C.M. et Abe, C. dans Arthritis and Rheumatism, Volume 23: pages 62 à 71, (1980).

On a divisé des rats mâles Lewis pesant 200 à 220 grammes en groupes de 5 et on les a enfermés dans des cages suspendues avec de la nourriture et de l'eau à volonté. Au jour zéro on leur a injecté par voie sous-cutanée à la base de la queue 7,5 mg de N,N-dioctadécyl-N',N'bis(2-hydroxyéthyl)propane diamine en suspension dans une huile minérale. Au 9ème jour on a pesé les animaux et on a commencé l'administration des composés. Les échantillons micronisés et non micronisés décrits à l'exemple 1, étapes A et B, étaient mis en suspension dans une solution en utilisant un homogénéisateur de

tissu dans une solution de carboxy méthyl cellulose à 1%. On a administré ces composés par voie orale une fois par jour pendant 5 jours (jours 9 à 13) sans aucune administration de dose au 14ème jour. Au 15ème jour, on a retiré le pied postérieur juste au-dessus de l'articulation de la cheville et on l'a pesé, on a calculé le pourcentage de différence à partir du témoin malade.

10	TABLEAU III	
	POLYARTHRITE ADJUVANTE	
	Composés	ED50 (mg/kg)
15	Exemple 1, étape B (non micronisé)	16,2
	Exemple 1, étape A (micronisé)	2,8

20

L'échantillon micronisé présentait une augmentation de presque six fois en potentiel comparé à l'échantillon non micronisé.

Cette invention a été décrite en référence à des réalisations précises mais l'homme du métier appréciera que cette invention est sujette à des modifications dans la mesure que ces modifications ne soient pas évidentes à une personne ordinairement qualifiées et elles sont à considérer comme étant comprises dans les revendications annexées.

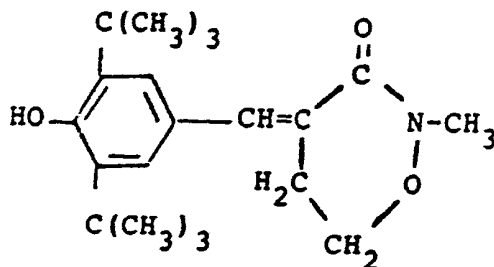
30

REVENDICATIONS

1. Composition utilisable dans des traitements inflammatoires caractérisée en ce qu'elle comprend en tant qu'ingrédient actif un composé de formule :

5

10



15 sous la forme de microparticules ayant un diamètre entre environ 5 et 40 microns, lesdites microparticules étant en mélange intime avec les composants de la composition.

20 2. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que l'ingrédient actif est combiné à un excipient pour réaliser une formulation appropriée à une administration par voie orale.

3. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'ingrédient actif et l'excipient sont mélangés de façon homogène.

25 4. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les microparticules ont un diamètre de dimensions comprises entre environ 10 et 25 μm (microns).

5. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que les microparticules ont un diamètre de dimensions comprises entre environ 15 et 20 μm (microns).

30 6. Composition selon la revendication 2, caractérisée en ce que l'excipient est un disaccharide.

7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce que l'excipient est le lactose.

35 8. Composition selon la revendication 1, caractérisée en ce que la composition est administrée sous forme de comprimés.