CH 667 271 A5

(19) CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

(11) CH 667 271 A5

(51) Int. Cl.[4]: C 07 D 491/052
A 61 K 31/47
// (C 07 D 491/052, 215:22)

**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

(21) Numéro de la demande: 1532/85

(22) Date de dépôt: 10.04.1985

(30) Priorité(s): 13.04.1984 GB 8409705
19.09.1984 GB 8423634

(24) Brevet délivré le: 30.09.1988

(45) Fascicule du brevet publié le: 30.09.1988

(73) Titulaire(s):
Fisons plc, Ipswich/Suffolk (GB)

(72) Inventeur(s):
Brown, Kenneth, Loughborough/Leics (GB)
Clark, Andrew Reginald, Loughborough/Leics (GB)
Sallis, Richard, Holmes Chapel/Ches (GB)

(74) Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève

## (54) Nédocromil sodique solide contenant de l'eau combinée et composition pharmaceutique le contenant.

(57) On décrit de nouvelles formes du nédocromil sodique, de même que des procédés pour préparer ces nouvelles formes et des compositions pharmaceutiques, en aérosol sous pression à inhaler, qui contiennent du nédocromil sodique finement divisé.

Ces compositions sont en particulier destinées au traitement des affections obstructives réversibles des voies respiratoires.

## REVENDICATIONS

1. Nédocromil sodique solide contenant de l'eau combinée.

2. Nédocromil sodique solide suivant la revendication 1, contenant entre 3,0 et 4,0% p/p d'eau combinée.

3. Nédocromil sodique suivant la revendication 1 ou 2, sous forme de poudre et donnant lieu à une lecture dans le jaune Lovibond inférieure à 2,0 lorsqu'il contient 10% p/p d'eau.

4. Nédocromil sodique suivant l'une des revendications précédentes sous forme cristalline, identifiée par le diagramme de diffraction des rayons X.

5. Nédocromil sodique suivant l'une des revendications précédentes ayant une teneur totale d'eau de 10% p/p et dont le spectre infrarouge présente un épaulement à 3500 $cm^{-1}$.

6. Nédocromil suivant l'une des revendications précédentes sous forme d'aiguilles ayant une largeur de 1,5 à 3,5 µm et un rapport de la longueur au diamètre s'élevant jusqu'à 10:1.

7. Composition pharmaceutique contenant du nédocromil sodique suivant l'une des revendications 1 à 6 et un propulseur d'aérosol gazeux liquéfié.

8. Composition suivant la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle contient du nédocromil sodique finement divisé et un propulseur d'aérosol gazeux liquéfié pharmaceutiquement acceptable.

9. Composition suivant la revendication 7 ou 8 dont le nédocromil sodique a un diamètre médian en masse de moins de 4 µm.

10. Composition suivant l'une des revendications 7 à 9 dans laquelle il n'y a pas plus de 5% en poids de particules ayant un diamètre de plus de 10 µm et il n'y a pas moins de 90% en poids de particules ayant un diamètre de moins de 6 µm.

11. Composition suivant l'une des revendications 7 à 10, contenant 0,5 à 10% en poids de nédocromil sodique finement divisé.

12. Composition suivant l'une des revendications 7 à 11, comprenant un mélange de 1,2-dichlorotétrafluoro-éthane et de trichloro-monofluoro-méthane, le rapport de 1,2-dichlorotétrafluoro-éthane au trichloro-monofluoro-méthane se situant dans l'intervalle de 2:1 à 1:1 en poids.

13. Procédé de préparation de nédocromil sodique solide suivant la revendication 1, qui comprend le mélange d'une solution aqueuse de nédocromil sodique avec un solvant de précipitation miscible à l'eau pour le nédocromil sodique, le rapport du nédocromil sodique à l'eau et au solvant de précipitation se situant dans l'intervalle de 1 partie en poids de nédocromil sodique pour 2 à 5 parties en volume d'eau et pour 10 à 25 parties en volume de solvant de précipitation.

14. Procédé de préparation de nédocromil sodique solide suivant la revendication 1, qui comprend la conversion de nédocromil exempt d'eau combinée en nédocromil contenant de l'eau combinée.

## DESCRIPTION

La présente invention a pour objet une nouvelle forme de nédocromil sodique solide, plus particulièrement du nédocromil sodique solide contenant de l'eau combinée et une composition pharmaceutique le contenant.

Le brevet anglais 2.022.078 décrit un grand nombre de dérivés de la pyrannoquinoléinone comme étant utiles, entre autres, à titre d'antiasthmatiques prophylactiques à inhaler lorsqu'ils sont administrés en doses unitaires de 0,01 à 10 mg en mélange avec du lactose grossier. Ce brevet décrit aussi le sel disodique de l'acide 9-éthyl-6,9-dihydro-4,6-dioxo-10-propyl-4H-pyranno[3,2-g]quinoléine-2,8-dicarboxylique, lequel sel est couramment appelé nédocromil sodique ou Tilade (Tilade est une marque déposée).

On sait par ailleurs qu'il est souhaitable de présenter les agents pharmaceutiques à inhaler sous forme de fines particules. Ces fines particules sont traditionnellement obtenues par broyage ou mouture de particules plus grosses de l'agent pharmaceutique. En général, les broyeurs et moulins sont extrêmement efficaces et réduisent la granulométrie du produit autant qu'ils peuvent le faire en une seule passe. En effet, le diamètre médian en masse du produit peut augmenter après une seconde passe par le broyeur parce que certaines des plus fines particules sont perdues hors du système. La titulaire a essayé aussi de produire une matière de très fine granulométrie par classification pneumatique de nédocromil sodique broyé. Le produit obtenu avait toutefois une granulométrie moyenne supérieure à celle de la matière première. La titulaire a ainsi découvert qu'avec le nédocromil sodique, il existe une très réelle difficulté à obtenir un produit ayant la très fine granulométrie optimale.

La titulaire a découvert à présent que le nédocromil sodique se prête particulièrement à la présentation sous la forme d'une formulation en aérosol sous pression. Elle a découvert aussi de nouvelles formes hydratées et finement particulaires de ce composé.

L'invention a pour objet une composition pharmaceutique contenant du nédocromil sodique solide contenant de l'eau combinée et un propulseur d'aérosol gazeux liquéfié pharmaceutiquement acceptable.

Le nédocromil sodique est de préférence finement divisé, et a, par exemple, un diamètre médian en masse de 0,01 à 10 µm. La titulaire préfère en particulier que le nédocromil sodique ait un diamètre médian en masse de moins de 4 µm, spécialement de moins de 3,0 µm et le plus avantageusement de moins de 2,8 µm. Elle préfère aussi qu'il n'y ait pas plus de 5% en poids de particules d'un diamètre de plus de 10 µm et plus avantageusement qu'il y ait au moins 90% en poids de particules d'un diamètre de moins de 6 µm. Le nédocromil sodique se présente de préférence aussi sous une forme hydratée (au contraire de ce qui est traditionnellement admis dans le domaine des aérosols) contenant 3 à 8% et de préférence 3 à 6% p/p d'eau. Le nédocromil sodique contenant moins de 5%, de préférence 3 à 4% et plus avantageusement environ 3,5% p/p d'eau est nouveau et constitue un autre objet de l'invention. Ce produit peut être obtenu par séchage du composé ayant une teneur plus élevée en eau pendant, par exemple, 8 à 15 heures à une température de 80 à 150° C, de préférence de 100 à 120° C et spécialement de 105° C.

La titulaire préfère que la composition contienne 0,5 à 12%, plus avantageusement 0,5 à 10% et spécialement 0,5 à 5%, par exemple environ 1 à 3,5% en poids de nédocromil sodique finement divisé.

La titulaire a découvert aussi que le nédocromil sodique peut exister sous deux formes différentes. Il existe en effet une forme A plus stable et recherchée qui est de couleur jaune clair. Cette forme A du nédocromil sodique, lorsqu'elle se présente à l'état de poudre contenant 10% p/p d'eau au total, donne lieu à une lecture dans le jaune au-dessous de 2,0 et de préférence de 0,8 à 1,8 au colorimètre Lovibond. La forme A donne lieu à des lectures faibles, par exemple de moins de 0,2 et de préférence de 0, dans les échelles du rouge et du bleu du colorimètre Lovibond.

La forme A contient aussi de l'eau combinée (c'est-à-dire de 3,0 à 4,0, par exemple environ 3,5% p/p d'eau) qui ne peut être éliminée aisément par un séchage intensif sous la pression atmosphérique sans destruction du composé. La présence de l'eau combinée est la particularité la plus caractéristique de la forme A.

La forme A contenant de l'eau combinée peut être identifiée au mieux par analyse thermogravimétrique, au cours de laquelle la température du composé à examiner est augmentée à allure constante et l'évolution du poids de l'échantillon est notée en fonction du temps. Pour une substance contenant de l'eau combinée, le tracé thermogravimétrique est discontinu et, par exemple, présente un plateau correspondant à un poids sensiblement constant d'environ 100 jusqu'à 160° C lorsque la température d'un échantillon de 5 mg est augmentée de 20° C par minute.

La forme A peut être identifiée aussi par le fait que le diagramme de diffraction des rayons X par la poudre comprend des pics marqués et séparés entre 27 et 34° d'angle de diffraction, normalement des pics à 28,5, 29,5-30,5° (doublet) et 32-33° (doublet). Ces pics indiquent que le composé est cristallin.

La forme A présente aussi un épaulement dans son spectre infrarouge à 3500 $cm^{-1}$ lorsque la teneur totale en eau (c'est-à-dire combinée et non combinée) du composé examiné est de 10% p/p.

Outre la forme A, il existe aussi une forme B moins recherchée qui est de couleur jaune plus foncé, c'est-à-dire donne à une teneur totale en eau de 10% p/p une lecture dans le jaune de 2,0 ou davantage au colorimètre Lovibond. La forme B ne comprend pas d'eau combinée et donne lieu à un tracé sensiblement continu à l'analyse thermogravimétrique. Le diagramme de diffraction des rayons X par la poudre de la forme B ne présente pas non plus de pics marqués et indique qu'elle est amorphe.

La forme B ne comprend pas non plus d'épaulement à 3500 $cm^{-1}$ dans son spectre infrarouge lorsque la teneur totale en eau du composé est de 10% p/p.

Les formes A et B du composé, examinées au microscope, semblent cristallines, mais les diagrammes de diffraction des rayons X par les poudres indiquent qu'il en est autrement.

La forme B est moins préférée du fait qu'elle est à même, sans nécessairement le faire, de se convertir spontanément (parfois après une durée très considérable) en la forme A et ce faisant de faire coalescence en grumeaux durs non manipulables dont la granulométrie est supérieure à celle de la forme d'origine. Une telle modification, si elle devait avoir lieu lorsque le nédocromil sodique est contenu dans une formulation pharmaceutique, par exemple une formulation en aérosol, pourrait se révéler hautement nuisible.

La titulaire a découvert aussi un procédé pour produire du nédocromil sodique sous forme A ou sous forme B et, en particulier, une sous-forme de la forme A qui se prête au broyage jusqu'à une très fine granulométrie.

L'invention a donc aussi pour objet un procédé de préparation de nédocromil sodique solide, de préférence en une sous-forme de la forme A se prêtant au broyage ou à la mouture, suivant lequel on mélange une solution aqueuse de nédocromil sodique avec un solvant de précipitation miscible à l'eau pour le nédocromil sodique, le rapport du nédocromil sodique à l'eau et au solvant de précipitation se situant dans l'intervalle de 1 partie en poids de nédocromil sodique pour 2 à 5 et de préférence environ 3 parties en volume d'eau et pour 10 à 25, de préférence 16 à 20 et spécialement environ 18 parties en volume de solvant de précipitation.

La solution aqueuse initiale (avant le mélange) peut contenir jusqu'à environ 10 et de préférence 3 à 8, par exemple 6 parties en volume de solvant de précipitation par partie en poids de nédocromil sodique et le reste du solvant de précipitation peut être utilisé pour faire précipiter le nédocromil sodique.

Le solvant de précipitation pour le nédocromil sodique doit être tel que seule une faible quantité du nédocromil sodique se trouve dissoute dans le mélange aqueux final contenant le solvant de précipitation. Des solvants de précipitation appropriés sont notamment les alcoylcétones inférieures, par exemple la méthyléthylcétone, et les alcanols en $C_2$ à $C_6$, par exemple l'éthanol et plus avantageusement le propanol, mais spécialement l'isopropanol. L'isopropanol est particulièrement avantageux parce qu'il est un médiocre solvant pour le nédocromil sodique.

La solution aqueuse a de préférence un pH de 5,0 à 7,5.

La concentration en nédocromil sodique dans le mélange final doit être suffisamment faible pour que le mélange puisse être agité convenablement, mais ne peut être basse au point que les volumes mis en jeu et les pertes de nédocromil sodique par solubilité, entre autres, deviennent antiéconomiques.

La titulaire préfère particulièrement utiliser une solution aqueuse de nédocromil sodique qui se trouve à une température de 55 à 85° C et de préférence de 65 à 75° C et que le solvant de précipitation se trouve à 25° C ou à une température plus basse avant le mélange.

Le solvant de précipitation est de préférence mélangé, avec la solution aqueuse, par exemple ajouté à celle-ci, rapidement, par exemple en une durée s'élevant jusqu'à 20 minutes et de préférence en environ 5 minutes. Le mélange peut être réalisé aussi en marche continue. Lorsque l'opération de mélange a eu lieu, le mélange complet peut être agité, par exemple turbiné et de préférence aussi refroidi jusqu'à une température d'environ 25 à 40° C, par exemple d'environ 25° C pendant une durée supplémentaire, par exemple d'environ 1 à 5 heures et de préférence de 1,5 à 2,5 heures, pour assurer que la précipitation soit aussi complète que possible. Le recours à des températures plus basses, par exemple des températures du mélange final inférieures à 25° C, à de plus faibles rapports entre le solvant et l'eau et à de plus longues durées d'agitation tend à favoriser la formation de dispersions visqueuses qui sont difficiles à manipuler et qui peuvent contenir la forme B du nédocromil sodique. La titulaire préfère donc conduire l'opération de manière que le mélange final ait une viscosité de moins de 2 et de préférence de moins de 0,5 Pa · s.

Le nédocromil sodique peut être séparé du solvant aqueux, par exemple par filtration, puis être lavé avec du solvant de précipitation et séché jusqu'à poids constant, par exemple de 50 à 60° C pendant, par exemple, 12 à 48 heures. Le solvant de précipitation et le nédocromil sodique dissous ou entraîné éventuel peuvent, si la chose est souhaitée, être récupérés hors du filtrat. En variante, le filtrat peut être recyclé. La forme B éventuellement produite peut être recyclée aussi on peut être convertie en la forme A par exposition à une atmosphère dont l'humidité est élevée, par exemple d'une humidité de 50 à 80%, et par élimination ultérieure de l'eau en excès éventuelle. Le procédé peut être exécuté à la température ambiante, par exemple de 15 à 30° C en une durée qui est, par exemple, de 5 à 24 heures. L'eau en excès éventuelle peut être éliminée suivant les techniques habituelles de séchage.

Le produit séché provenant de la précipitation peut comprendre des aiguilles cristallines de la forme A du nédocromil sodique ayant une largeur de 1,5 à 3,5, et de préférence de 1,5 à 2,5 µm et un rapport de la longueur à la largeur s'élevant jusqu'à 10:1. Le nédocromil sodique sous forme d'aiguilles est nouveau et constitue un objet de l'invention.

Les nouvelles aiguilles cristallines peuvent être soumises à des techniques classiques de broyage ou de mouture pour donner du nédocromil sodique d'un diamètre médian en masse de moins de 4 µm, par exemple de 2 à 3 µm.

Par diamètre médian en masse, on entend le diamètre qui est tel que la moitié de la masse particulaire se trouve constituée par des particules de diamètre inférieur et l'autre moitié par des particules de diamètre supérieur. Le diamètre médian en masse est essentiellement un diamètre de Stokes et peut être déterminé à l'aide d'une centrifugeuse à disque de sédimentation Joyce Loebl suivant un mode soit en deux couches, soit photométrique de départ en ligne (Bagness J. and Ottaway A. Proc. Soc. Analyt. Chem. partie 4, volume 9, 1972, pages 83-96).

Le nédocromil sodique d'un diamètre médian en masse de moins de 4 µm, lorsqu'il est présenté dans des récipients d'aérosol et lorsque les récipients sont examinés dans un appareil à impact de liquide à étage unique (variante de celui décrit dans «J. Pharm. Pharmac.», 1973, 25, supplément 32P-36P), produit une plus grande dispersion que des récipients exactement analogues contenant du nédocromil sodique de plus grand diamètre médian en masse. L'appareil à impact de liquide à étage unique collecte l'ensemble du nuage débité en aérosol et le sépare en deux fractions par impact inertiel. La fraction de plus faible granulométrie a un diamètre aérodynamique de moins de 10 µm et représente la substance qui est susceptible de pénétrer dans les régions les plus profondes des voies respiratoires de l'être humain.

En créant une plus grande proportion de fines particules de nédocromil sodique, l'invention permet d'administrer une plus faible dose de médicament et/ou de produire un effet plus intense ou plus durable avec une quantité équivalente de médicament.

Le procédé par précipitation décrit ci-dessus, outre qu'il est à même de produire le nédocromil sodique sous une forme propre au broyage, sert aussi, lorsque la chose est nécessaire, à éliminer hors du nédocromil sodique brut les impuretés solubles dans l'eau et le solvant de précipitation.

Le nédocromil sodique fin est de préférence séché soigneusement, par exemple jusqu'aussi près que possible de 3,5% p/p d'eau, avant d'être incorporé au milieu propulseur liquéfié.

Le milieu propulseur liquéfié et en fait l'ensemble de la formulation sont de préférence tels que le nédocromil sodique ne s'y dissolve dans aucune mesure sensible.

Le propulseur liquéfié est de préférence un gaz à la température ambiante (20° C) et sous la pression atmosphérique, c'est-à-dire qu'il doit avoir un point d'ébullition inférieur à 20° C sous la pression atmosphérique. Le propulseur liquéfié doit aussi être atoxique. Parmi les propulseurs liquéfiés appropriés qui peuvent être utilisés, il convient de citer l'éther diméthylique et les alcanes comptant jusqu'à 5 atomes de carbone, par exemple le butane ou le pentane et les chlorures d'alcoyle inférieurs, par exemple les chlorures de méthyle, d'éthyle ou de propyle. Les propulseurs liquéfiés les plus appropriés sont les alcanes inférieurs fluorés et fluorochlorés tels qu'ils sont vendus sous la marque déposée «Freon». Des mélanges des propulseurs précités conviennent aussi. Des exemples de ces propulseurs sont le dichlorodifluorométhane («Propulseur 12»), le 1,2-dichlorotétrafluoroéthane («Propulseur 114»), le trichloromonofluorométhane («Propulseur 11»), le dichloromonofluorométhane («Propulseur 21»), le monochlorodifluorométhane («Propulseur 22»), le trichlorotrifluoroéthane («Propulseur 113») et le monochlorotrifluorométhane («Propulseur 13»). Des propulseurs ayant des caractéristiques de tension de vapeur plus favorables peuvent être obtenus au moyen de certains mélanges de ces composés, par exemple le «Propulseur 11» avec le «Propulseur 12» ou le «Propulseur 12» avec le «Propulseur 114». Par exemple, le «Propulseur 12», qui a une tension de vapeur absolue d'environ 570 kPa à 20° C, et le «Propulseur 114», qui a une tension de vapeur absolue d'environ 180 kPa à 20° C, peuvent être mélangés en proportions diverses pour donner un propulseur ayant une tension de vapeur intermédiaire souhaitée. La titulaire préfère les compositions qui ne contiennent pas de trichloromonofluorométhane.

Il est souhaitable que la tension de vapeur du propulseur utilisé soit de 380 à 500 et de préférence de 410 à 470 kPa (en valeur absolue) à 20° C. Un tel mélange propulseur peut être utilisé avec sûreté dans des récipients métalliques. D'autres mélanges de «Propulseur 12» avec du «Propulseur 114» ou de «Propulseur 12» avec du «Propulseur 11» ou bien de «Propulseur 12» avec du «Propulseur 11» et du «Propulseur 114» ayant des tensions de vapeur absolues à 20° C de 230 à 380 kPa peuvent être utilisés avec sûreté dans des récipients en verre spécialement renforcés.

La composition peut contenir aussi un agent surfactif. L'agent surfactif peut être un agent surfactif non ionique liquide ou solide ou bien un agent surfactif anionique solide. Il est préférable d'utiliser un agent surfactif anionique solide sous forme du sel de sodium.

L'agent surfactif anionique solide préféré est le dioctylsulfosuccinate de sodium.

La quantité d'agent surfactif nécessaire est en relation avec la teneur en solides de la suspension et la granulométrie des solides. En général, il suffit d'utiliser 5 à 15% et de préférence 5 à 8% de l'agent surfactif anionique solide, sur base du poids de la teneur en solides de la suspension. La titulaire a constaté que dans certaines conditions, l'utilisation d'un agent surfactif anionique solide assure une meilleure dispersion du médicament lorsque la composition est dégagée d'un conditionnement sous pression que lors de l'utilisation d'un agent surfactif non ionique liquide.

Lorsqu'un agent surfactif non ionique liquide est utilisé, il doit présenter un rapport de bilan hydrophile-lipophile (HLB) inférieur à 10. Le rapport HLB est un indice empirique donnant une indication sur les propriétés surfactives d'un agent surfactif. L'agent est d'autant plus lipophile que le rapport HLB est plus bas et réciproquement, l'agent est d'autant plus hydrophile que le rapport HLB est plus élevé. Le rapport HLB est une grandeur classique bien connue du chimiste des colloïdes et son mode de détermination a été décrit par W. C. Griffin dans «Journal of the Society of Cosmetic Chemists», volume 1, N° 5, pages 311-326 (1949). De préférence, l'agent surfactif utilisé a un rapport HLB de 1 à 5. Il est possible d'utiliser des mélanges d'agents surfactifs, le mélange ayant un rapport HLB tombant dans l'intervalle prescrit.

Les agents surfactifs qui sont solubles ou dispersables dans le propulseur sont efficaces. Les agents surfactifs les plus solubles dans le propulseur sont les plus efficaces.

La titulaire préfère que l'agent surfactif non ionique liquide forme 0,1 à 2%, et plus avantageusement 0,2 à 1% en poids de la composition complète. De telles compositions tendent à avoir davantage de stabilité physique à la conservation.

Parmi les agents surfactifs non ioniques liquides qui peuvent être utilisés, on trouve les esters ou esters partiels d'acides gras contenant 6 à 22 atomes de carbone, comme ceux des acides caproïque, octoïque, laurique, palmitique, stéarique, linoléique, linolénique, oléostéarique et oléique avec un alcool aliphatique polyhydroxylé ou son anhydride cyclique, par exemple l'éthylèneglycol, le glycérol, l'érythritol, l'arabitol, la mannitol, le sorbitol, les anhydrides d'hexitol issus du sorbitol (les esters de sorbitan vendus sous la marque déposée «Span») et les dérivés polyoxyéthyléniques et polyoxypropyléniques de ces esters. Des esters mixtes, comme des glycérides mixtes ou naturels, peuvent être utilisés. Les agents surfactifs non ioniques liquides préférés sont les oléates de sorbitan, par exemple ceux vendus sous les marques déposées «Arlacel C» (sesquioléate de sorbitan), «Span 80» (mono-oléate de sorbitan) et «Span 85» (trioléate de sorbitan). Des exemples spécifiques d'autres agents surfactifs non ioniques liquides qui peuvent être utilisés sont le monolaurate de sorbitan, le tétraoléate de polyoxyéthylènesorbitol, le pentaoléate de polyoxyéthylènesorbitol et le dioléate de polyoxypropylène-mannitol. Un agent surfactif non ionique solide qui peut être mentionné est la lécithine, par exemple la lécithine de soya, qui est une lécithine végétale extraite des fèves de soya, mais la lécithine n'est pas préférée.

La titulaire préfère particulièrement les compositions contenant un ester de sorbitan ou de sorbitol, par exemple du trioléate de sorbitan, dans un mélange des propulseurs 12 et 114. Elle préfère que le rapport du propulseur 12 au propulseur 114 se situe dans l'intervalle de 2:1 à 1:1 et soit plus avantageusement d'environ 1,5:1 en poids, c'est-à-dire qu'elle préfère un excès du propulseur 12 sur le propulseur 114.

Comme indiqué ci-dessus, au contraire des opinions traditionnelles dans le domaine des aérosols médicinaux, la titulaire préfère utiliser le nédocromil sodique sous forme hydratée. Elle préfère aussi que la teneur totale en eau de la formulation se situe dans l'intervalle de 500 à 3500 ppm. La formulation telle qu'elle est initialement préparée a de préférence une teneur en eau dans la partie inférieure de cet intervalle, mais la teneur en eau tend à s'élever à la conservation.

Les formulations en aérosol sous pression de nédocromil sodique offrent l'avantage pour le patient qu'elles sont plus commodes à utiliser et que des doses plus faibles de nédocromil sodique peuvent être administrées (ce qui évite des effets secondaires possibles quelconques) en comparaison des formulations de nédocromil sodique dites en poudre sèche (par exemple au lactose).

La titulaire préfère les conditionnements contenant environ 8 à 30 ml de composition, par exemple un récipient d'aérosol sous pression classique de 10 ml. Le récipient comporte de préférence une valve propre à débiter des doses unitaires de 0,025 à 0,25 ml et de préférence de 0,05 à 0,1 ml de composition. Elle préfère que la valve débite 1, 2 ou 4 mg de nédocromil sodique et que des doses unitaires de ces quantités de médicaments soient distribuées.

Les compositions de l'invention peuvent être obtenues par mélange des différents constituants à une température et sous une pression auxquelles le propulseur se trouve en phase liquide et le nédocromil sodique se trouve en phase solide.

Pour la fabrication des compositions et des conditionnements de l'invention, un récipient muni d'une valve est rempli d'un propulseur contenant le nédocromil sodique finement divisé en suspension. Un récipient peut recevoir d'abord une quantité pesée de nédocromil sodique qui a été broyé jusqu'à une granulométrie déterminée au

préalable, ou bien une dispersion de poudre dans le propulseur liquide refroidi. Un récipient peut être rempli aussi par introduction de la poudre et du propulseur suivant la technique habituelle du remplissage à froid, ou bien une dispersion de la poudre dans le composant du propulseur qui bout au-dessus de la température ambiante peut être introduite dans le récipient, puis la valve peut être scellée en place et le reste du propulseur peut être introduit par admission sous pression à travers l'orifice de la valve. Suivant une autre variante, un lot de la composition complète peut être préparé et des aliquotes de cette composition peuvent être introduites dans le récipient par la valve. Il est souhaitable de prendre des mesures pendant toute la conduite de la fabrication du produit pour réduire au minimum l'absorption de l'humidité. Lorsque la valve est actionnée, la poudre est débitée dans un courant de propulseur qui, en se vaporisant, constitue un aérosol de poudre sèche.

Les compositions de l'invention peuvent être utilisées pour le traitement d'un certain nombre d'affections allergiques chez les mammifères, par exemple pour le traitement par inhalation des affections obstructives réversibles des voies respiratoires, comme l'asthme ou la rhinite allergique (rhume des foins). Le traitement se fait de préférence par inhalation orale ou nasale et est de préférence un traitement de médecine humaine.

L'invention est illustrée sans être limitée par les exemples suivants.

*Exemple 1:*

*Procédé*

On disperse l'ester de sorbitol dans jusqu'à la moitié du propulseur 12 à −40° C par agitation dans un mélangeur disperseur rapide. On ajoute le nédocromil sodique à la dispersion résultante où il se disperse fort aisément. On ajoute ensuite le reste du propulseur 12 à −50° C, puis le propulseur 114 également refroidi à −50° C. On introduit le mélange résultant ensuite dans des fioles sur lesquelles on sertit finalement des valves, par exemple des valves volumétriques.

*Constituants*

| | |
|---|---|
| Nédocromil sodique (forme A) contenant 3,5% d'eau combinée, diamètre médian en masse inférieur à 3 µm | 0,270 |
| Trioléate de sorbitan | 0,091 |
| Propulseur 114 | 7,099 |
| Propulseur 12 | 10,649 |
| | 18,109 |

*Stabilité*

On conserve à 5° C, 25° C et 37° C, respectivement, pendant une durée de 18 mois, des lots des fioles munies des valves volumétriques et contenant les formulations ci-dessus. Au cours de la durée d'observation, on n'observe pas de modification (a) de la quantité de nédocromil sodique distribuée par coup, (b) de la teneur en fines particules dans le nuage ou (c) de la dimension des cristaux du nédocromil sodique.

*Exemple 2:*

On dissout 20 g de nédocromil sodique dans 60 ml d'eau désionisée et 180 ml d'isopropanol par chauffage au reflux à 81° C. On ajoute ensuite à cette solution un supplément de 190 ml d'isopropanol (température de 25° C) sous agitation. On refroidit ensuite la dispersion de cristaux à l'air, en entretenant l'agitation, jusqu'à atteindre une température de 25° C. On sépare ensuite les cristaux sur un filtre de Buchner garni d'une toile filtrante en Térylène. On lave le gâteau de filtration avec un volume de déplacement d'isopropanol et on achève la filtration. On sèche ensuite le gâteau de filtration à l'étuve sous la pression atmosphérique à 60° C jusqu'à poids constant.

*Exemple 3:*

On dissout 1 kg de nédocromil sodique dans 3 litres d'eau désionisée et 6 litres d'isopropanol à 30° C et on chauffe le mélange ensuite au reflux (81° C) sous agitation pour assurer la dissolution. On refroidit la solution résultante modérément jusqu'à environ 75° C et on y ajoute ensuite aussi rapidement que possible 12,5 litres d'isopropanol à une température d'environ −8° C. Il en résulte que la majeure partie du nédocromil sodique précipite et qu'il se forme une dispersion. On agite cette dispersion et on la refroidit à 25° C en environ 1 heure pour faire précipiter une nouvelle quantité de substance. On maintient la température de la dispersion à 25° C et on filtre la dispersion aussi rapidement que possible pour séparer la liqueur mère, après quoi on sèche les solides à poids constant à 60° C.

*Exemple 4:*

On mélange 20 g de nédocromil sodique avec 60 ml d'eau désionisée et 180 ml d'isopropanol dans un ballon de réaction de 700 ml. On agite le mélange avec un agitateur à ancre à 120 tours par minute et on le chauffe jusqu'au point d'ébullition qui est d'environ 80° C. On adapte un condenseur refroidi par eau au ballon pour empêcher le dégagement des vapeurs d'isopropanol. On chauffe la solution résultante au reflux pendant environ 10 minutes pour assurer la dissolution complète. On refroidit ensuite la solution chaude de nédocromil sodique jusqu'à 75° C et on l'ajoute en environ 20 secondes à 190 ml d'isopropanol à 8° C. On agite la dispersion résultante avec un agitateur à ancre et on la refroidit jusqu'à 25° C dans le ballon de réaction. La durée nécessaire pour le refroidissement est d'environ 45 minutes et les cristaux de la dispersion restent pendant toute cette durée sous forme mobile jaune pâle. On filtre ensuite la dispersion sur un filtre de Buchner garni d'une toile filtrante en Térylène, on lave les solides avec environ 50 ml d'isopropanol et on les sèche à l'étuve à 60° C jusqu'à poids constant. On broie le produit séché résultant dans un broyeur Apex et on le micronise dans un broyeur à énergie de fluide. On soumet le nédocromil sodique ensuite à une analyse granulométrique suivant le procédé de centrifugation sur disque Joyce-Loebl.

Au cours de quatre précipitations effectuées au laboratoire suivant ce procédé. on produit des particules d'un diamètre médian en masse de 2,5, 2,5, 2,8 et 2,8 µm qui donnent des dispersions en aérosol à 26% et 23% au sortir d'une valve de 50 µl avec la formulation décrite dans l'exemple 1. La dispersion est mesurée à l'aide d'un appareil à impact de liquide à étage unique.

*Exemple 5:*

On mélange 20 g de nédocromil sodique brut avec 60 ml d'eau désionisée et 120 ml d'isopropanol dans un ballon de 700 ml. On agite le mélange avec un agitateur à ancre à 120 tours par minute et on le chauffe jusqu'à son point d'ébullition. On chauffe la solution au reflux pendant environ 10 minutes pour assurer la dissolution complète, puis on la refroidit à 75° C. A cette température, on ajoute la solution à un supplément de 250 ml d'isopropanol se trouvant à une température d'environ −8° C. On agite la dispersion résultante avec un agitateur à ancre, comme dans l'exemple 4, et on la refroidit jusqu'à 25° C à l'air. A cette température, on filtre la dispersion, qui est fluide et jaune pâle, sur un filtre de Buchner, on lave les solides et on les sèche.

*Exemple 6:*

On mélange 20 g de nédocromil sodique brut avec 60 ml d'eau désionisée et 180 ml d'isopropanol dans un ballon de réaction de 700 ml. On agite le mélange avec un agitateur à ancre à 120 tours par minute et on le chauffe jusqu'à son point d'ébullition qui est d'environ 80° C. On chauffe la solution au reflux pendant 10 minutes, puis on la refroidit jusqu'à 75° C. On y ajoute ensuite un supplément de 140 ml d'isopropanol à 15° C. Le mélange résultant se trouve à une température de 66° C. On agite la dispersion résultante ensuite comme dans l'exemple 4 et on la refroidit dans un bain glace/sel/isopropanol jusqu'à 22° C en 30 minutes. On obtient une épaisse dispersion jaune vif ayant une viscosité d'environ 20 Pa · s.

On filtre la dispersion, puis on lave les solides et on les sèche, comme dans l'exemple 4. Le produit se révèle ne pas contenir d'eau fermement combinée, c'est-à-dire être la forme B.

L'exemple 6 illustre la production de la dispersion épaisse de cristaux non souhaitable, c'est-à-dire l'utilisation d'une plus faible quantité d'isopropanol dans le mélange des solvants et le refroidissement rapide dans un bain de glace jusqu'au-dessous de 25° C. Les exemples 2 à 5 illustrent des procédés pour produire la forme A du nédocromil sodique.

*Exemple 7:*

a) On soumet deux échantillons d'environ 5 mg de nédocromil sodique à l'analyse thermogravimétrique à une allure de chauffe de 20° C par minute. La fig. 1 est représentative de la trace donnée par la forme A et la fig. 2 est représentative de la trace donnée par la forme B.

b) Les fig. 3 et 4 sont, respectivement, les spectres infrarouges des formes A et B du nédocromil sodique contenant 10% p/p d'eau.

c) Les fig. 5 et 6 sont, respectivement, les diagrammes de rayons X par la poudre des formes A et B.

667 271
3 feuilles N° 1 *

Fig.1.

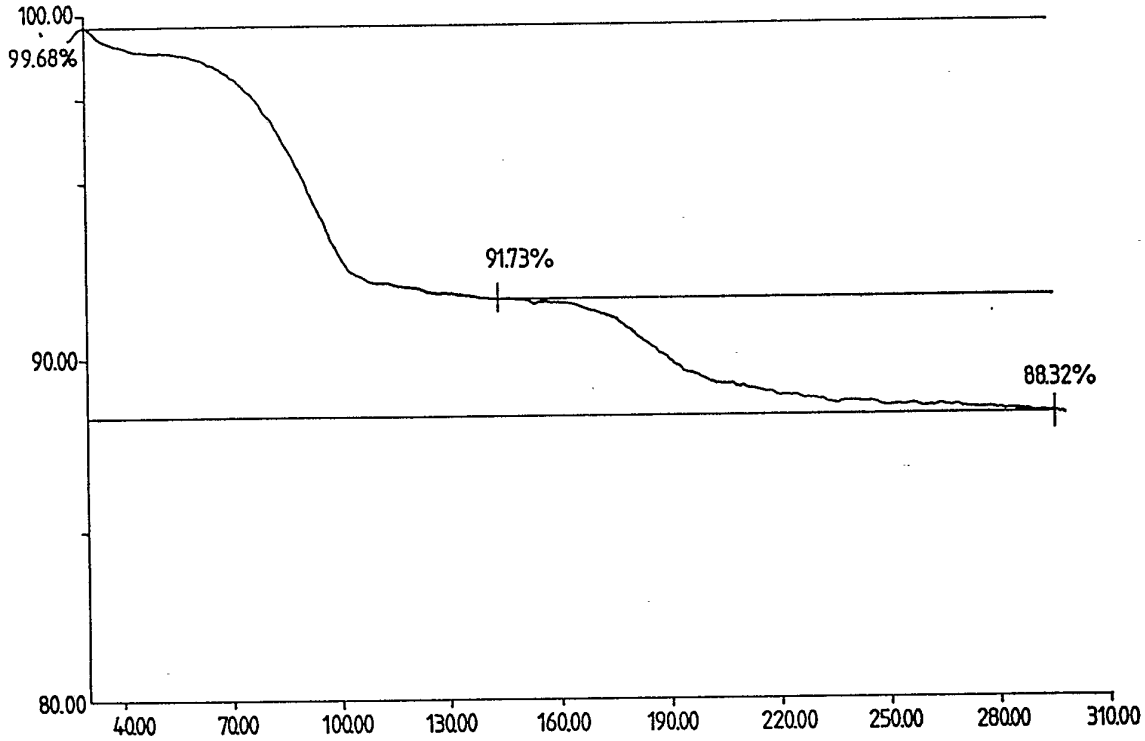
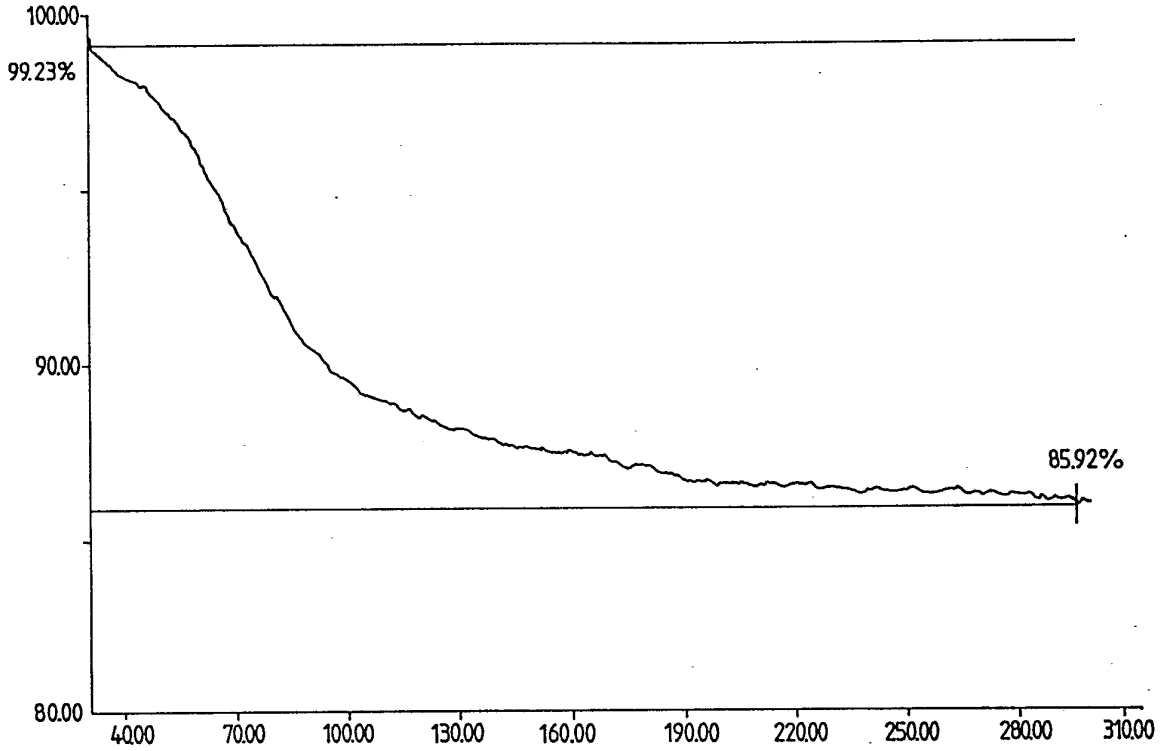



Fig.2.



667 271
3 feuilles N° 2 *

Fig.3.

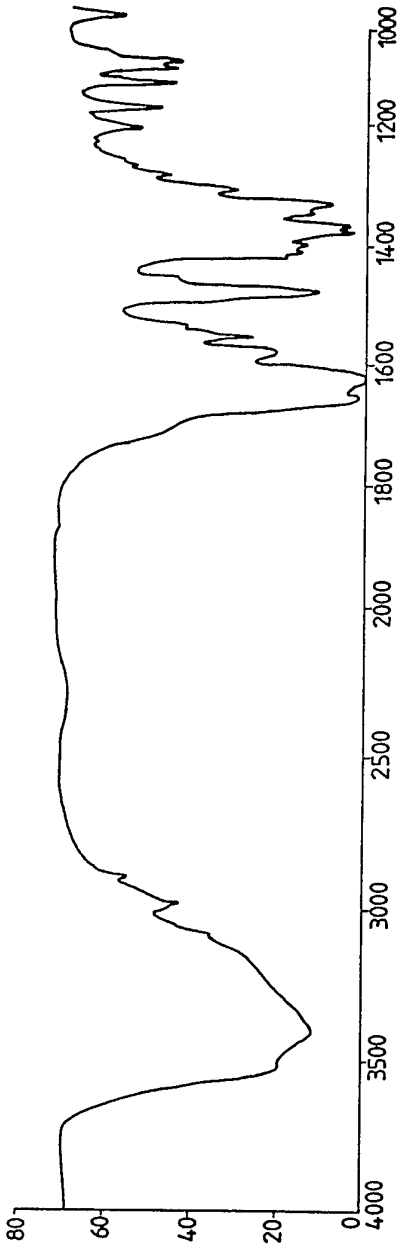
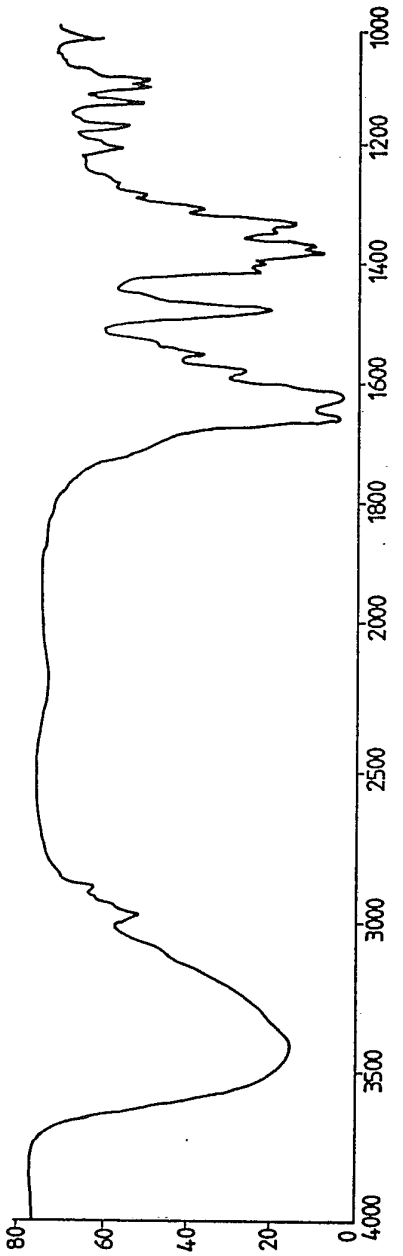
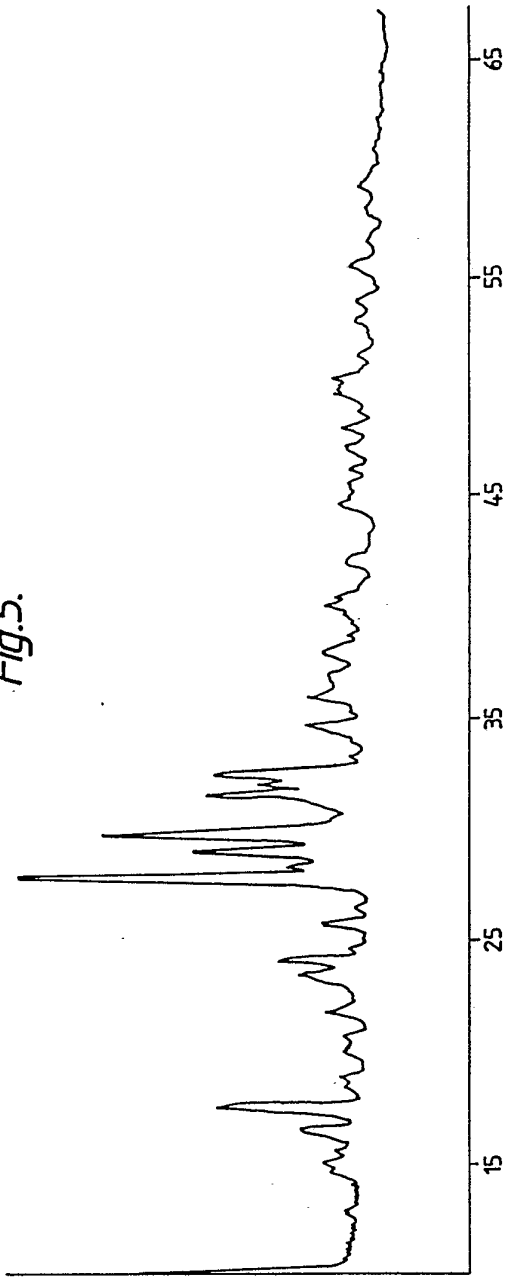



Fig.4.



667 271
3 feuilles N° 3 *

Fig.5.



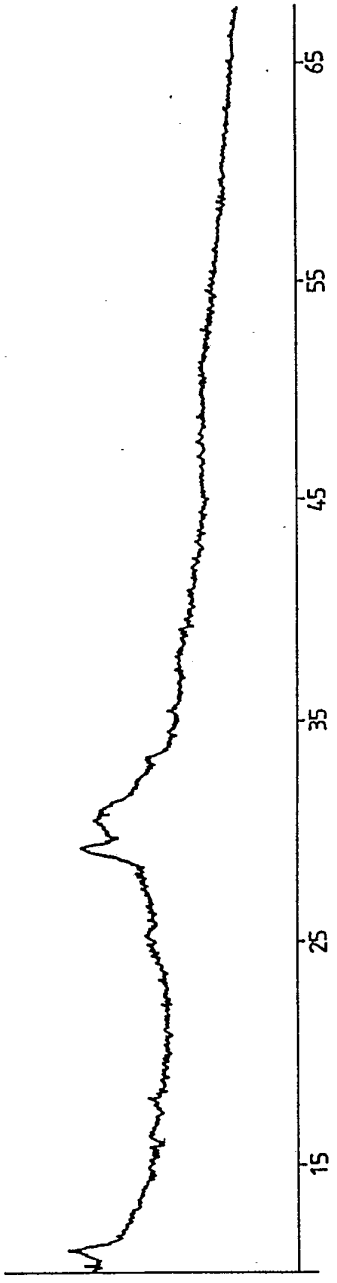


Fig.6.