



CONFÉDÉRATION SUISSE
OFFICE FÉDÉRAL DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE

① CH 657 273 A5
⑤ Int. Cl. 4: A 61 K 9/72

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

⑲ Numéro de la demande: 4490/82

⑳ Date de dépôt: 22.07.1982

㉓ Priorité(s): 24.07.1981 GB 8122846

㉔ Brevet délivré le: 29.08.1986

④⑤ Fascicule du brevet
publié le: 29.08.1986

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

⑦② Inventeur(s):
Forrester, Raymond Brian,
Elworth/Sandbach/Ches (GB)
Boardman, Terence David,
Barnton/Northwich/Ches (GB)

⑦④ Mandataire:
Kirker & Cie SA, Genève

⑤④ **Compositions pharmaceutiques à inhaler.**

⑤⑦ On décrit un médicament finement divisé à inhaler qui comprend une proportion thérapeutiquement efficace de particules individuelles capables de pénétrer profondément dans les poumons se présentant sous une forme telle qu'une masse des particules, qui n'est ni agglomérée ni mélangée avec un excipient grossier, est suffisamment meuble pour le remplissage de capsules à l'aide d'une machine de remplissage automatique et pour qu'une capsule ouverte dans un appareil d'inhalation se vide.

REVENDEICATIONS

1. Médicament à inhaler finement divisé comprenant une proportion thérapeutiquement efficace de particules individuelles capables de pénétrer profondément dans les poumons, caractérisé en ce qu'une masse des particules, qui n'est ni agglomérée ni mélangée avec un excipient grossier, est suffisamment meuble pour l'introduction dans des capsules à l'aide d'une machine de remplissage automatique et pour quitter une capsule ouverte dans un appareil d'inhalation.
 2. Médicament à inhaler sous forme finement divisée suivant la revendication 1, dans lequel une proportion sensible des particules individuelles de médicament ont une forme sphérique, sphérique aplatie ou en beignet annulaire.
 3. Médicament suivant la revendication 2 qui contient du cromoglycate de sodium et dont les particules ont une forme en beignet annulaire.
 4. Médicament à inhaler finement divisé, suivant la revendication 1, dont le rapport perméamétrie:BET tombe dans l'intervalle de 0,5 à 1,0.
 5. Médicament suivant l'une des revendications précédentes, dont la masse volumique particulaire est de 1,3 à 1,7 g par cm³.
 6. Médicament suivant l'une des revendications précédentes, ayant une masse volumique apparente sans tassement supérieure à 0,3 g par cm³.
 7. Médicament suivant l'une des revendications précédentes ayant une masse volumique apparente avec tassement de 0,4 à 0,75 g par cm³.
 8. Médicament suivant la revendication 1 comprenant du cromoglycate de sodium, dans lequel plus de 90% des particules de médicament ont un diamètre de moins de 60 µm et le médicament a une masse volumique apparente sans tassement de 0,3 g par cm³.
 9. Médicament suivant la revendication 1 comprenant du cromoglycate de sodium, dans lequel plus de 90% des particules de médicament ont un diamètre de moins de 60 µm et le médicament a une masse volumique apparente avec tassement de 0,4 à 0,75 g par cm³.
 10. Médicament suivant l'une des revendications précédentes, qui comprend un mélange de cromoglycate de sodium et d'un bronchodilatateur.
 11. Médicament suivant l'une des revendications précédentes, dans lequel au moins 50% des particules de médicament ont un diamètre de moins de 60 µm.
 12. Médicament suivant la revendication 11, dans lequel au moins 50% des particules du médicament ont un diamètre de moins de 10 µm.
 13. Médicament à inhaler finement divisé selon la revendication 1 comprenant une proportion thérapeutiquement efficace de particules individuelles comprenant du cromoglycate de sodium et capables de pénétrer profondément dans les poumons, caractérisé en ce qu'une masse des particules, qui n'est ni agglomérée ni mélangée avec un excipient grossier, est suffisamment meuble pour être introduite dans des capsules à l'aide d'une machine de remplissage automatique et pour quitter une capsule ouverte dans un appareil d'inhalation, certaines des particules ayant une forme en beignet annulaire et le rapport perméamétrie:BET des particules étant de 0,5 à 1,0.
 14. Composition pharmaceutique comprenant un médicament suivant l'une des revendications précédentes.
 15. Procédé de production d'un médicament finement divisé suivant l'une des revendications 1 à 13, qui comprend l'atomisation et le séchage d'une solution du médicament et la collecte de certaines des particules ou de toutes qui ont un diamètre de moins de 60 µm.
 16. Procédé suivant la revendication 15, dans lequel l'atomisation et le séchage sont exécutés dans un appareil de séchage par pulvérisation comprenant un atomiseur, une chambre principale et au moins un cyclone ou filtre à sacs.
- La présente invention concerne une nouvelle forme de médicament, de même que des procédés pour la produire et la mettre en composition.
- Le brevet anglais N° 1.222.284 de la titulaire a pour objet un appareil insufflateur permettant d'administrer des médicaments pulvérolents par inhalation. Au moyen de cet appareil et d'autres, par exemple celui décrit dans le brevet anglais N° 1.331.216 et la demande de brevet européen N° 813021839, l'utilisateur inhale de l'air à travers l'appareil, ce qui imprime un mouvement de rotation à un récipient de poudre monté dans l'appareil. La poudre contenue dans le récipient est fluidisée et dispersée dans le flux d'air inhalé par l'utilisateur. Il a été établi que, pour une dispersion optimale, les particules du médicament pulvérolent doivent être relativement meubles et doivent avoir une granulométrie ultime inférieure à environ 10 µm pour assurer une pénétration adéquate du médicament dans les poumons de l'utilisateur. Ces deux critères sont à première vue mutuellement exclusifs, parce que des poudres aussi fines ne sont habituellement pas suffisamment meubles. Il a déjà été établi que cette difficulté peut être atténuée ou surmontée, par exemple comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.161.516, par façonnage du médicament pulvérolent en petits agglomérés mous ou granules mous. Tant les agglomérés mous que les granules mous sont fluidisés de manière satisfaisante dans le récipient, mais ont une cohésion interne suffisamment faible pour se subdiviser en particules de médicament plus fines d'une dimension thérapeutiquement efficace dans le courant d'air turbulent autour de l'extérieur du récipient. Toutefois, le procédé de façonnage du médicament micronisé en agglomérés ou granules mous est difficile et onéreux. Un autre moyen pour amener les fines particules à s'écouler et à se disperser de manière satisfaisante a été de les mélanger avec un excipient grossier, par exemple du lactose grossier (voir brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3.957.965). Toutefois, pour tous les produits pharmaceutiques, il est désirable d'utiliser une forme aussi pure que possible (entre autres pour éviter des réactions défavorables possibles du patient à l'égard des excipients), de sorte que la présence de la matière grossière n'est pas désirable. En outre, le mélange du médicament fin avec l'excipient grossier implique la dépense supplémentaire pour l'excipient, la possibilité d'une ségrégation entre l'excipient et le médicament pendant le transport et la conservation et des opérations supplémentaires qui augmentent les coûts de fabrication. La production tant de la matière agglomérée que du mélange de matière fine avec l'excipient grossier comprend le stade initial de micronisation du médicament. Le cromoglycate de sodium a été produit, en vue de son mélange avec du lactose ou son agglomération en agglomérés mous presque sphériques et de son administration par inhalation, à l'état de poudre sèche micronisée et cette forme consiste principalement en cristaux ayant l'aspect de bâtonnets ou de baguettes. La matière tant agglomérée que mélangée nécessite de l'énergie pour la rupture des agglomérés ou la séparation du médicament fin hors de l'excipient grossier avant ou pendant l'inhalation. Par conséquent, il a souvent été observé que la quantité de médicament disponible sous forme de fines particules dans le courant d'air dépend de l'allure à laquelle l'air passe dans l'inhalateur (c'est-à-dire de la quantité d'énergie communiquée à la composition). Ceci peut être particulièrement embarrassant lorsque le médicament est utilisé pour traiter des patients dont l'état affecte la capacité respiratoire.
- Par conséquent, depuis de nombreuses années, la production de médicaments sous une forme où ils sont bien meubles (et par conséquent peuvent être introduits aisément dans des capsules) tout en ayant une granulométrie suffisamment petite pour pénétrer profondément dans les poumons a constitué une difficulté qui n'a pu être résolue que par des mesures compliquées.
- La titulaire a découvert à présent des particules qui peuvent pénétrer profondément dans les poumons, mais qui sont suffisamment meubles pour être introduites dans des capsules et autrement manipulées, sans mélange avec un excipient grossier, ni façonnage en granules ou agglomérés mous. La titulaire a découvert également que

les particules peuvent être dispersées convenablement à partir d'un inhalateur à des débits tant faibles qu'élevés de l'air, améliorant donc, dans certaines circonstances, la reproductibilité de vidage de la capsule. La titulaire a découvert, en outre, que les nouvelles particules peuvent en général être plus grossières que les particules connues tout en donnant une proportion équivalente des particules capables de pénétrer profondément dans les poumons.

L'invention a pour objet un médicament à inhaler finement divisé qui comprend une proportion thérapeutiquement efficace de particules distinctes capables de pénétrer profondément dans les poumons, caractérisé en ce qu'une masse des particules, qui n'est ni agglomérée ni mélangée avec un excipient grossier, est suffisamment meuble pour pouvoir être introduite dans des capsules à l'aide d'une machine de remplissage automatique et pour quitter une capsule ouverte dans un appareil inhalateur.

De préférence les particules individuelles de médicament, pour une proportion sensible, ont une forme sphérique, sphérique aplatie, c'est-à-dire dont un des côtés de la sphère ou les deux semblent avoir été enfoncés, ou une forme toroïdale, c'est-à-dire la forme d'un beignet annulaire. Les formes en beignet annulaire peuvent comprendre un trou central ou comporter une membrane fine obturant le trou. Dans certains cas, on trouve une population de deux ou plusieurs formes choisies entre les sphères, les sphères partiellement aplaties, les sphères complètement aplaties et les formes en beignet annulaire.

Les particules individuelles doivent être aussi arrondies et lisses que possible pour qu'elles puissent être entraînées aisément dans un courant d'air et s'écouler facilement dans les machines à remplir les capsules. La titulaire préfère que la plupart des particules ne présentent pas d'arêtes aiguës ou rompues et que les particules elles-mêmes soient mécaniquement résistantes, de manière qu'elles ne se rompent pas pendant l'encapsulation ni lors de leur passage de la capsule jusque dans les poumons. La titulaire préfère donc éviter les particules en coquille creuse. Elle préfère en particulier qu'une fraction des particules, spécialement lorsque le médicament est le cromoglycate de sodium, aient la forme toroïdale. En règle générale, la forme des particules est sans relation avec leurs dimensions. La titulaire a découvert également qu'en général les particules présentent des plans de clivage lisses, sont relativement non poreuses et ont une densité uniforme dans toute leur étendue. Pour ce qui est de leur résistance, les particules de l'invention diffèrent nettement des granules ou agglomérés mous connus et, pour ce qui est de leur forme, elle diffère nettement des produits micronisés connus. Une basse densité des particules de la matière traduit la fragilité des particules et est en général à éviter. La titulaire préfère que les particules soient aussi uniformes que possible sous tout rapport.

La texture superficielle des particules varie avec la nature du médicament envisagé et avec les techniques appliquées à la production des particules et peut s'échelonner d'une structure fort contournée (aspect en cervelle) à une texture pelucheuse désordonnée ou à une texture lisse. En règle générale, la titulaire préfère éviter les textures superficielles très contournées.

La rugosité de la surface des particules peut être déterminée par mesure de la surface spécifique totale des particules suivant le procédé de Brunauer, Emmett et Teller (BET) [Norme anglaise 4359 (1969), partie 1] et par comparaison du résultat avec la surface spécifique enveloppe des particules telle qu'elle est mesurée par perméamétrie [Papadakis M. (1963), Rev. Mater. Construct. Trav. 570, 79-81].

La titulaire préfère que le rapport perméamétrie:BET tombe dans l'intervalle de 0,5 à 1,0, de préférence de 0,6 à 1,0 et plus avantageusement de 0,7 à 0,97 (il convient de noter qu'un rapport de 1,0 correspond à une particule parfaitement lisse). Au contraire, les médicaments micronisés connus, par exemple le cromoglycate de sodium micronisé, ont un rapport perméamétrie:BET d'environ 0,32.

La titulaire préfère que les particules du médicament de l'invention soient aussi résistantes et denses que possible. La masse volumi-

que particulière des particules (s'opposant à la masse volumique apparente) peut être mesurée:

- a) Par le procédé à l'éther de pétrole, suivant lequel un poids connu (25 g) de poudre est introduit par pesée dans un cylindre de mesure et une quantité connue d'éther de pétrole (50 ml) est ajoutée, puis le mélange est agité jusqu'à mise en suspension de toute la poudre. La paroi intérieure du cylindre de mesure est lavée avec un peu d'éther de pétrole (10 ml). Connaissant le poids de poudre utilisé et le volume d'éther de pétrole ajouté ainsi que le volume final de la suspension, il est possible de calculer la masse volumique particulière.
- b) Par le procédé du pycnomètre à air, suivant lequel une quantité déterminée de poudre est introduite dans une chambre qui est hermétiquement scellée. Le volume de la chambre est graduellement réduit par déplacement d'un piston jusqu'à atteindre une pression spécifiée. La position du piston indique le volume des particules de la poudre et, par conséquent, permet de calculer la masse volumique particulière.

La titulaire préfère que les particules, par exemple de cromoglycate de sodium, aient une masse volumique particulière suivant les procédés ci-dessus d'environ 1,3 à 1,7 et de préférence de 1,3 à 1,6 g par cm³.

La matière micronisée connue, par exemple le cromoglycate de sodium, a une masse volumique apparente sans tassement d'environ 0,21 g par cm³ et une masse volumique apparente avec tassement d'environ 0,29 g par cm³. Pour la mesure de la masse volumique apparente sans tassement, une quantité convenable de poudre (40 g) est versée à un angle de 45° dans un cylindre de mesure (250 ml). Le volume occupé par la poudre dans le cylindre de mesure, comparé à la masse initiale de la poudre, donne une mesure de la «masse volumique apparente sans tassement». Si la poudre dans le cylindre est tassée ou secouée, par exemple au moyen du volumètre à secousses Engelsmann, jusqu'à atteindre un volume stable (500 secousses), le volume plus faible après secouage, comparé à la masse initiale de poudre, donne une indication de la «masse volumique apparente avec tassement».

On sait aussi, par exemple d'après le brevet anglais N° 1.549.229, que des granules durs de cromoglycate de sodium d'une granulométrie de 60 à 200 µm (mesurée au crible) peuvent avoir une masse volumique apparente plus élevée que celle de la matière micronisée. Néanmoins, ces granules durs n'ont pas été conçus pour l'inhalation et ne s'y prêteraient en fait pas. La titulaire a découvert avec surprise que les particules du médicament de l'invention ont une masse volumique apparente plus élevée que celle de la matière micronisée, par exemple le cromoglycate de sodium micronisé. La titulaire préfère que les particules du médicament de l'invention aient une masse volumique apparente sans tassement de plus d'environ 0,3 g par cm³, de préférence de plus de 0,35 g par cm³, plus avantageusement de 0,35 à 0,5 g par cm³ et le plus avantageusement de 0,35 à 0,4 g par cm³, ainsi qu'une masse volumique apparente avec tassement d'environ 0,4 à 0,75 g par cm³ et de préférence de 0,55 à 0,6 g par cm³. Les masses volumiques apparentes des matières sont en général relativement indépendantes de la matière particulière en question, mais dépendent de la forme, de la dimension et de la distribution des dimensions des particules en cause.

La titulaire préfère que les particules du médicament de l'invention, lorsqu'elles sont formées de cromoglycate de sodium et sont destinées à l'administration à l'état de poudre sèche, par exemple dans une capsule de gélatine, aient une teneur en humidité de 5 à 14% et de préférence de 8 à 11% poids/poids. Avant l'introduction dans les capsules, la poudre tend à se trouver dans la partie inférieure de l'intervalle d'humidité et après remplissage dans la partie supérieure de cet intervalle. Il est également possible d'obtenir des poudres de cromoglycate de sodium conformes à l'invention contenant une très faible quantité d'eau, par exemple moins de 1% et de préférence moins de 0,5% poids/poids. Ces poudres très sèches peuvent être utilisées dans les compositions en aérosol sous pression. Les teneurs en eau sont, aux fins de l'invention, celles mesurées par séchage d'un petit échantillon (1 à 2 g) pendant 15 heures à 105° C

dans une étuve à vide (moins de 5 mm Hg, soit 0,67 kPa) en présence de pentoxyde de phosphore.

Des exemples de médicaments appropriés sont ceux utilisés pour le traitement par inhalation des affections allergiques des voies respiratoires, comme les sels pharmaceutiquement acceptables du 1,3-bis-(2-carboxychromone-5-yloxy)propane-2-ol; les bronchodilatateurs, par exemple l'isoprénaline, le salbutamol, le fénotérol, la terbutaline, le reprotérol, etc., et les sels de l'un quelconque de ces composés; les antibiotiques, par exemple la tétracycline; les stéroïdes, par exemple le dipropionate de béclo méthasone; les enzymes; les vitamines et les antihistaminiques. Si la chose est désirée, un mélange de médicaments, par exemple un mélange de cromoglycate de sodium et d'un bronchodilatateur, comme l'isoprénaline, la terbutaline, le fénotérol, le reprotérol ou un sel de l'un quelconque de ces composés, peut être utilisé. Lors de l'utilisation d'un médicament hautement actif dont la dose unitaire doit être faible, les particules individuelles peuvent comprendre le principe actif, outre un diluant approprié, par exemple le lactose. L'incorporation du diluant à la particule évite la possibilité d'une ségrégation qui serait possible si de fines particules individuelles du principe actif étaient utilisées avec des particules distinctes grossières du diluant.

La titulaire préfère qu'au moins 50% en poids et plus avantageusement plus de 90% des particules de médicament soient de moins de 60 µm, de préférence de moins de 40 µm, avec davantage de préférence de moins de 20 µm et spécialement de moins de 10 µm, par exemple de moins de 8 µm en diamètre. La titulaire préfère en particulier qu'au moins 50% des particules aient un diamètre de 2 à 6 µm. En règle générale, la dispersion de la matière est d'autant plus poussée, comme mesuré suivant l'essai de l'exemple Aa, que le diamètre médian en masse de la matière est plus petit.

Une matière utilisée conformément à l'invention, par exemple le cromoglycate de sodium, ayant un diamètre médian de 10 à 15 µm peut, en raison des meilleures propriétés aérodynamiques des particules, être équivalente par ses propriétés de vidage et de dispersion (voir exemple A) à la matière micronisée (c'est-à-dire au-dessous de 10 µm) qui a été façonnée en granules mous comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.161.516 ou mélangée avec du lactose grossier comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 3.957.965.

Aux fins de l'invention, les granulométries sont celles mesurées avec un compteur de Coulter TALL utilisé dans un laboratoire normal ou bien la centrifugeuse à pipette. Pour la mesure des granulométries avec un compteur de Coulter, l'échantillon à analyser est dispersé dans un électrolyte dans lequel est plongé un tube de verre. Le tube de verre présente dans sa paroi un trou de 50 à 400 µm de part et d'autre duquel des électrodes sont montées dans la paroi du tube. Le tube est immergé suffisamment pour que le trou et les électrodes soient submergés par le liquide. La suspension est envoyée dans le trou du tube de verre et, chaque fois qu'une particule passe par l'orifice, elle déplace son propre volume d'électrolyte, modifiant ainsi la résistance dans le trou. Ce changement de résistance est converti en une impulsion de tension dont l'amplitude est proportionnelle au volume de la particule. Les impulsions sont transmises à un compteur électronique équipé d'un seuil réglable de façon que toutes les impulsions supérieures au seuil soient comptées. Par réglage du seuil à différentes valeurs, il est possible de déterminer le nombre de particules tombant dans un certain intervalle granulométrique et donc la proportion de particules d'un échantillon tombant en dehors d'un intervalle granulométrique désiré. Le compteur de Coulter mesure le volume d'une sphère ayant le même volume que la matière inconnue, c'est-à-dire qu'il mesure le diamètre en volume.

Pour la mesure des particules à l'aide de la centrifugeuse à pipette (Société Christison Scientific Equipment Limited), la poudre est mise en suspension dans un liquide approprié (par exemple le n-butanol). L'échantillon en suspension est introduit dans une centrifugeuse à vitesse constante. Des échantillons sont prélevés dans la centrifugeuse à des intervalles de temps déterminés. La teneur en solides de chaque échantillon est mesurée (normalement par séchage)

et le diamètre moyen est calculé à l'aide d'une équation déduite de la loi de Stokes (Particle Size Measurement, publié par Chapman Hall, 3^e édition, Dr. T. Allen, pages 377 et suivantes). La centrifugeuse à pipette mesure un diamètre en masse ou diamètre de Stokes.

Le compteur de Coulter (avec un trou de 100 µm) permet de mesurer des granulométries d'environ 2 à 40 µm et la centrifugeuse à pipette permet de mesurer des granulométries descendant jusqu'à environ 0,2 µm.

L'invention a en outre pour objet un procédé de production d'un médicament finement divisé, qui comprend l'atomisation et le séchage d'une solution de ce médicament et la collecte de certaines des particules ou de toutes dont le diamètre est au-dessous de 60 µm, de préférence au-dessous de 40 µm, plus avantageusement au-dessous de 20 µm et spécialement au-dessous de 10 µm. Les particules ont de préférence les dimensions indiquées ci-dessus.

Le séchage par pulvérisation ou séchage instantané de matières est bien connu comme technique de séchage dans les industries alimentaires et autres, mais n'est guère appliqué dans l'industrie pharmaceutique. Ainsi, le séchage par pulvérisation est d'usage courant pour la production de produits particuliers grossiers, comme le lait en poudre, le café instantané et le dextrane. L'application des techniques du séchage par pulvérisation pour produire des poudres très fines n'est pas classique et est inconnue dans le domaine pharmaceutique, la technique normale pour produire de fines poudres de ce genre étant de préparer puis de microniser un médicament cristallin. L'application d'une technique de séchage par pulvérisation est avantageuse du fait qu'elle se prête à des fabrications par lots importants, ce qui réduit l'ampleur du contrôle de qualité nécessaire, et aussi du fait qu'elle permet de supprimer la nécessité des recristallisations et micronisations pour amener le médicament à la forme désirée.

Toute forme appropriée d'atomiseur peut être utilisée. L'atomisation résulte de l'action d'une source d'énergie sur le liquide en masse. Les forces résultantes s'additionnent jusqu'au point où le liquide se disperse et où il y a désintégration et création de gouttelettes pulvérisées individuelles. Les différentes techniques d'atomisation possibles concernent les différentes formes d'énergie exercées sur le liquide en masse. L'utilisation de l'énergie pour disperser la masse de liquide est commune à tous les atomiseurs. L'énergie centrifuge, la pression et l'énergie cinétique sont mises en œuvre dans les formes courantes d'atomiseurs. Des atomiseurs soniques et vibrants sont également en usage. Des atomiseurs spécifiques qu'il convient de citer sont notamment les atomiseurs rotatifs, c'est-à-dire ceux munis de roues à ailettes, de disques sans ailette, de godets, de bols et de plaques; les atomiseurs à pression, par exemple ceux comportant des becs à pression, des becs à pression centrifuge, des chambres de tourbillonnement et des noyaux rainurés; les atomiseurs à énergie cinétique ou pneumatique, par exemple ceux mettant en jeu deux ou trois fluides ou un mélange interne ou externe; et les pulvérisateurs à énergie sonique, par exemple à sirène ou à sifflet. La titulaire préfère utiliser les atomiseurs à énergie cinétique ou pneumatique et en particulier les atomiseurs munis de becs à deux fluides sous pression ou à deux fluides avec siphon ou bien de becs soniques. En règle générale, les becs à deux fluides sous pression tendent à donner des poudres ayant des propriétés plus favorables que les becs à deux fluides avec siphon et les becs à deux fluides sous pression tendent également à donner des résultats plus reproductibles en consommant moins d'énergie.

L'atomiseur peut être utilisé dans un appareil de séchage par pulvérisation ou séchage instantané.

Les conditions de travail de l'appareil et de conservation de la solution (par exemple pH et température) doivent évidemment ne pas être de nature à dégrader le médicament ou à introduire des impuretés ou une contamination biologique dans le médicament.

L'appareil de séchage par pulvérisation comprend de préférence l'atomiseur, une chambre principale, un ou plusieurs (par exemple deux) cyclones, un filtre à sacs et, si la chose est désirée ou nécessaire pour porter la collecte au maximum, un laveur humide ou précipitateur électrostatique terminal. Le système de collecte des particules

est conçu pour recueillir les particules de l'intervalle granulométrique désiré et porter le rendement au maximum. Toutes les particules trop grosses ou trop fines peuvent être collectées et recyclées ou utilisées à d'autres fins.

La solution du médicament peut être formée dans tout solvant approprié, par exemple l'eau pour un médicament hydrosoluble. La concentration du médicament dans le solvant peut varier dans un intervalle étendu, par exemple dans le cas du cromoglycate de sodium de 1 à 25%, de préférence de 5 à 20% et spécialement de 10 à 15% p/v. En règle générale, la titulaire préfère utiliser une concentration élevée en médicament parce que le volume et la consommation d'énergie pour l'atomisation et le séchage sont ainsi réduits au minimum. Pour éviter un colmatage possible de l'appareil atomiseur et pour éviter l'incorporation d'impuretés non désirées, il est intéressant de filtrer la solution immédiatement avant de la faire passer à l'atomiseur. La granulométrie du produit tend à augmenter avec la concentration, mais pas rapidement, et en règle générale la concentration n'est pas décisive pour la granulométrie.

La température de l'air à l'entrée et à la sortie de la chambre principale du séchoir par pulvérisation peut varier dans un intervalle étendu (cet intervalle dépendant de la nature du produit séché, de la solution débitée et de la teneur finale en humidité désirée) et des températures appropriées peuvent être déterminées pour chaque médicament et solvant par de simples expériences de routine. Dans le cas de solutions aqueuses (par exemple de cromoglycate de sodium), la titulaire a observé qu'une température d'entrée de l'air de 160 à 350° C et de préférence de 180 à 230° C, et une température de sortie de 70 à 250° C et de préférence de 70 à 120° C sont appropriées.

La température de la solution admise au séchoir par pulvérisation peut varier avec la nature du médicament et du solvant. En règle générale, la titulaire préfère choisir une température à laquelle la solution peut être conservée longtemps en lots importants sans dégradation. Une température aussi élevée que possible compatible avec la stabilité est désirable pour abaisser la viscosité de la solution et apporter de l'énergie pour le processus de séchage.

Le débit d'air, la direction de l'air dans le séchoir par pulvérisation, la température de l'air et le débit d'apport de la solution au séchoir par pulvérisation peuvent être portés à l'optimum par des expériences simples. Tous les paramètres dans le séchage par pulvérisation sont en relation mutuelle et peuvent être ajustés pour conduire au produit désiré.

Des gaz autres que l'air, par exemple l'azote, peuvent être utilisés si la chose est désirée. L'utilisation d'un gaz inerte est avantageuse lors de l'utilisation d'un solvant inflammable ou d'un médicament facilement oxydable. Le gaz utilisé, par exemple l'air ou l'azote, peut, si la chose est désirée, être recyclé pour éviter les pertes de médicament entraîné et/ou économiser l'énergie et le gaz inerte.

La granulométrie du produit est imposée par la concentration de la solution d'alimentation, le débit d'alimentation au séchoir par pulvérisation, les dispositifs d'atomisation de la solution, par exemple le type d'atomiseur et la pression de l'air et de la solution à sécher, la température et le gradient de température dans le séchoir et, dans une moindre mesure, le flux d'air dans le séchoir. La granulométrie et le débit d'air imposent alors l'endroit où le produit désiré est recueilli et les moyens de collecte.

La granulométrie du produit tend à rester relativement constante en fonction du débit de liquide dans l'atomiseur, mais à diminuer à mesure que la pression de l'air s'élève jusqu'à une pression limite qui est, par exemple, d'environ 11 kg/cm². L'intervalle des pressions de l'air qui conviennent dépend évidemment de l'appareil d'atomisation utilisé, mais la titulaire a observé que des pressions de l'air d'environ 2 à 11 kg/cm² sont généralement efficaces, par exemple avec un bec à deux fluides avec siphon à orifice de 0,4 mm. Pour obtenir des résultats reproductibles, la titulaire préfère maintenir un flux constant d'air admis au séchoir, les dispositifs appropriés régulateurs du flux d'air pouvant être utilisés si la chose est désirée.

Les cyclones utilisés pour collecter les particules séchées sont de conception classique, mais conçus pour collecter des particu-

les plus fines que des particules normales. Par conséquent, la différence de pression dans les cyclones, la combinaison de deux ou plusieurs cyclones et la conception des cyclones particuliers peuvent être ajustées pour permettre la collecte des fines particules. Le filtre à sacs utilisé pour collecter les particules les plus fines est de conception classique et facile à construire. Le milieu filtrant dans le filtre à sacs a de préférence une haute efficacité de capture pour des particules d'un diamètre d'environ 0,5 µ et davantage. Un milieu particulièrement approprié est une membrane de polytétrafluoroéthylène déposée sur une étoffe de polypropylène ou de polyester, par exemple une étoffe en feutre poinçonné. Tout appareil de précipitation électrostatique ou laveur humide utilisé est également de conception classique.

Le produit peut être classifié, par exemple tamisé ou classifié pneumatiquement, pour l'élimination de la matière sur- et sous-calibrée. La matière sur- et sous-calibrée peut être recyclée ou utilisée à d'autres fins.

Le produit final peut être introduit dans toute forme appropriée de récipient, comme une capsule ou cartouche. Lorsque l'intention est d'utiliser le produit en association avec d'autres ingrédients, comme des colorants, des édulcorants ou des excipients, tels que le lactose, ces autres ingrédients peuvent être mélangés avec les particules conformes à l'invention suivant les techniques habituelles ou bien peuvent être incorporés à la solution qui doit être séchée par pulvérisation. La titulaire préfère que les particules de l'invention contiennent du médicament et de l'eau uniquement. Des mélanges de deux ou plusieurs particules d'espèces différentes conformes à l'invention, par exemple de cromoglycate de sodium et d'un bronchodilatateur, comme le sulfate d'isoprénaline ou le sulfate de terbotaline, peuvent être préparés et introduits dans les récipients appropriés.

Pour l'administration d'un médicament, par exemple le cromoglycate de sodium, à un patient par voie d'inhalation, le médicament étant dispersé dans un courant d'air, ou peut utiliser un récipient, par exemple une capsule, ouvert, par exemple percé, contenant des particules de médicament conforme à l'invention mis en rotation et en vibration dans un courant d'air qui est inhalé par le patient. La rotation et la vibration peuvent avec avantage être communiquées par l'un ou l'autre de nombreux appareils, par exemple celui du brevet anglais N° 1.122.284.

Les particules de médicament conforme à l'invention peuvent également être utilisées dans des préparations en aérosols sous pression (avec des gaz propulseurs, par exemple un mélange de deux ou plusieurs d'entre les propulseurs 11, 12 et 114, de préférence avec addition d'un agent tensio-actif, par exemple le trioléate de sorbitan) ou peuvent être converties en granules mous, par exemple comme décrit dans le brevet des Etats-Unis d'Amérique N° 4.161.516. On sait que le cromoglycate de sodium est utile pour le traitement de différentes affections, par exemple l'asthme et le rhume des foies.

Suivant un autre aspect, l'invention a aussi pour objet une capsule, une cartouche ou un récipient analogue contenant des particules de médicament conforme à l'invention, éventuellement en association avec d'autres particules. La titulaire préfère que le récipient soit rempli sans tassement jusqu'à moins d'environ 80% en volume et de préférence moins d'environ 50% en volume par les particules du médicament de l'invention. Les particules ne sont de préférence pas pressées dans le récipient. La titulaire préfère que le récipient, par exemple la capsule, contienne 10 à 100 mg, par exemple environ 20 mg, des particules.

L'invention est illustrée par les exemples suivants, dans lesquels tous les pourcentages et parties sont en poids, sauf indication contraire.

Exemple 1:

On dissout le composé actif (A) dans un solvant, normalement de l'eau, jusqu'à une concentration (B) (% poids/volume). L'atomiseur est alimenté par cette solution en surpression ou en dépression. A l'atomiseur, la température de la solution est normalement supé-

rieure à 50° C. Les conditions d'atomisation (C) et de séchage des gouttelettes (D) sont réglées au préalable et maintenues constantes pendant toute l'expérience. La poudre est collectée dans la chambre de séchage dans deux cyclones (d'abord un cyclone Vantongerren Buell AC 130 d'un diamètre de 22 cm et d'une hauteur de 74 cm et ensuite un cyclone Stairmand à haute efficacité d'un diamètre de 14 cm) et enfin dans un filtre à sacs contenant comme milieu filtrant du polytétrafluoroéthylène appliqué sur polypropylène. Au terme de chaque expérience, on pèse le contenu de chaque récipient collecteur (E) et on le calibre (F) (compteur de Coulter modèle TA11).

a) Différents constituants actifs

A une concentration (B) de 10% poids/volume dans de l'eau et dans des conditions d'atomisation (C), avec un bec à deux fluides sous pression (orifice de 0,4 mm), un débit de solution de 65 ml par minute et une pression d'atomisation de 27×10^3 kg par m², on obtient les résultats rassemblés au tableau I.

Note: Les photographies au microscope électronique (voir fig. 1 à 4) représentent:

Sulfate de salbutamol — sphères lisses

Sulfate de terbutalène — sphères à «peau d'orange»

Sulfate d'isoprénaline — sphères lisses

Sel disodique d'acide 4,6-dioxo-10-propyl-4H,6H-pyrano[3,2-g]-pyranne-2,8-dicarboxylique — sphères à peau d'orange avec crevasse superficielles

Cromoglycate de sodium et

Cromoglycate de sodium/autres constituants actifs — «beignet», sphères et sphères aplaties.

b) Diverses techniques d'atomisation

Constituant actif (A) — cromoglycate de sodium.

Les conditions choisies et les résultats obtenus sont donnés aux tableaux II et IIa.

Bec à deux fluides avec siphon — CT (Londres) Ltd., Type CT J1A 16/50 (orifice de 4 mm)

Bec à deux fluides sous pression — CT (Londres) Ltd., Type CT J11

Bec ultrasonique — Ultrasonics Ltd., bec 035 H Sonicore

Bec à tourbillonnement d'air — Delevan Ltd., bec à tourbillonnement d'air Type 32163-1

c) Diverses techniques de collecte de la poudre

On collecte la poudre dans la chambre de séchage, les cyclones et un filtre à sacs.

Constituant actif (A) — cromoglycate de sodium.

Les conditions utilisées et les résultats obtenus sont indiqués aux tableaux III et IIIa.

Appareillage de capture de la poudre

Chambre principale (MC) dimensions — 0,36 m³

Cyclone A — cyclone Stairmand à grande efficacité (diamètre 14 cm)

Cyclone B — cyclone Vantongerren Buell AC 130 (diamètre 22 cm, hauteur 74 cm)

Cyclone C — cyclone Stairmand à haute efficacité (diamètre 11,9 cm)

Filtre à sacs (BF) — 1,86 m² de polytétrafluoroéthylène sur polyester

d) Divers temps de séchage des gouttelettes

Le temps de séchage des gouttelettes dépend de la température utilisée pour le séchage, c'est-à-dire de la température de l'air à l'entrée, du temps de séjour dans la chambre de séchage (normalement ceci est une conséquence de la dimension de la chambre de séchage) et du taux d'évaporation désiré. Le temps de séjour peut être modifié par correction du débit d'air de séchage, mais ceci se traduit par des modifications sensibles de l'efficacité de capture dans les cyclones à l'aval. Le tableau IV indique l'intervalle des conditions de séchage utilisées. Une augmentation du temps de séjour (c'est-à-dire un séchage plus lent) donne des particules de meilleure qualité ayant une meilleure performance.

Les photographies au microscope électronique d'un certain nombre des poudres ci-dessus sont données aux figures en annexe. Les fig. 11 et 12 sont des photographies au microscope électronique, respectivement, de cromoglycate de sodium en comprimé et de cromoglycate de sodium micronisé, et ne sont données qu'à titre de comparaison. Le grossissement et l'échelle approximative sont donnés sur chacune des fig. 1 à 12.

Tableau I

Essai N°	Constituant actif (A)	Conditions de séchage (D)			Poudre recueillie E/F			
		Température entrée	Température sortie	Débit d'air	Chambre principale	Cyclone B	Cyclone A	Micrographie électronique
		°C	°C	m ³ s ⁻¹		Diamètre médian en volume /μm		Figure N°
1	Cromoglycate de sodium	195	100	0,034	2,0/—	80/7,5	18/3,4	1 (cyclone B)
2	Sulfate de terbutalène	202	102	0,034	—/—	83/4,3	17/4,0	
3	Sulfate de salbutamol	204	105	0,034	—/—	78/4,1	22/2,7	
4	Sulfate d'isoprénaline	201	100	0,034	33/—	34/6,5	33/3,3	
5	Sel disodique d'acide 4,6-dioxo-10-propyl-4H, 6H-pyrano [3,2-g] pyranne-2,8-dicarboxylique	200	100	0,034	7/16,5	78/6,2	15/4,1	2 (cyclone B)
6	Cromoglycate de sodium (100)/sulfate de terbutalène (0,522) p/p	200	101	0,034	8/—	75/6,6	17/3,6	3
7	Cromoglycate de sodium (100)/ sulfate de salbutamol (0,522) p/p	220	88	0,034	17/—	58/7,4	25/4,2	
8	Cromoglycate de sodium (100)/sulfate d'isoprénaline (0,522) p/p	205	106	0,034	13/19,0	75/7,0	12/3,2	4
9	Sulfate de salbutamol (1,6)/lactose (100) p/p*	200	100	0,034	7/—		93/7,8 (cyclone C)	

* Configuration des cyclones modifiée en MC/C/BF.

Tableau II

Essai N°	Type d'atomiseur	Conditions d'atomisation (C)				Conditions de séchage (D)				Poudre recueillie E/F			
		Concentration de la solution	Débit de solution	Pression d'atomisation	Température entrée	Température sortie	Débit d'air	Chambre principale	Cyclone B	Cyclone A	Filtre à sacs	Micrographie électronique	
		% p/v	Ls ¹ × 10 ⁻³	kgm ⁻² × 10 ³	°C	°C	m ³ s ⁻¹		Diamètre médian en volume μm			Figure N°	
10	Disque à fentes	10	0,57	23000	220	134	0,034	*	91/15	9/5,2		5 (cylone B)	
11	Disque à fentes	10	0,48	t/m	214	130	0,034	20/—	78/22	2/4,0			
12	Disque creux	10	0,70		220	118	0,034	32/—	65/17	3/4,3			
13	Coupelle retournée	10	0,50		215	127	0,034	21/24	79/17,7			6 (cylone B)	
14	Bec à deux fluides avec siphon	5	0,33	150,7	238	125	0,034	1/—	19/4,5	31/2,8	49/—		
15		20	1,33	150,7	205	94	0,034	26/15,5	12/7,4	62/3,1			
16		10	0,90	56,4	210	108	0,034	7/—	70/8,5	23/3,0			
17		10	0,63	105,7	225	113	0,034	5/—	34/4,7	31/2,9	30/2,1		
18	Bec à deux fluides sous pression	15	0,37	28,2	190	132	0,034	8/29	62/6,8	30/3,7			
19		10	0,33	28,2	200	95	0,034	12/—	77/9,2	11/3,5			
20		10	1,52	18,3	210	104	0,034	24/—	74/16,0	2/4,0			
21		10	0,42	39,5	203	137	0,034	5/25	53/10	33/3,4	9,3/0	7 (cylone A)	
22	Bec à deux fluides sous pression orifice 5 mm	10	1,33	36,6	205	95	0,034	13/—	77/10,5	10/3,2			
23		10	1,17	21,1	205	90	0,034	12/—	79/9,2	9/4,2			
24	Bec ultrasonique	10	1,47	35,2	210	87	0,034	6/—	82/9,6	12/3,3		8	
25	Bec à tourbillonnement d'air	15	1,17	49,3	200	90	0,034	13/—	79/14,5		8/—	9	

* Le contenu de la chambre accuse un séchage incomplet.

Tableau IIa

Essai N°	Dispersion (voir exem- ple Ac)	Granulo- métrie Coulter	Masse volumique particulaire g/cm ³		Masse volumique apparente g/cm ³		Humidité %	Vidage (voir exem- ple Ab)	BET	Perméa- métrie	Rapport perméa- métrie:BET
			Pycnomètre à air	Ether de pétrole	Sans tassement	Avec tassement					
10	12,6	15	---	---	---	---	---	---	---	---	---
10	41,4	5,2	---	---	---	---	---	---	---	---	---
11	---	22	1,35	1,45	0,42	0,58	7,0	---	0,62	0,496	0,70
12	---	17	---	---	0,43	0,63	---	88	---	---	---
12	40,0	4,3	---	---	---	---	---	55	---	---	---
13	---	17,7	1,56	---	0,50	0,74	5,5	88	0,48	0,33	0,60
14	---	2,9	---	---	---	---	---	57	---	---	---
15	8,6	15,5	---	---	---	---	---	93	---	---	---
17	21,4	2,8	1,59	1,66	0,34	0,48	8,5	59,2	2,42	1,25	0,52
20	---	24	1,33	1,45	---	---	---	98	---	---	---
23	19,6	9,2	---	---	---	---	---	92	---	---	---
23	26,1	4,2	1,56	1,55	0,31	0,43	---	28	1,75	1,1	0,63
24	12,3	9,5	---	---	---	---	6,9	96	---	---	---
25	24,4	9,5	---	---	---	---	---	96	---	---	---

Tableau III

Essai N°	Configuration de l'appareil de capture de la poudre	Conditions d'atomisation (C)				Conditions de séchage (D)			Poudre recueillie E/F				
		Type d'atomiseur	Concentration de la solution	Débit de la solution	Pression d'atomisation	Température entrée	Température sortie	Débit d'air	Chambre principale	Cyclone A	Cyclone B	Cyclone C	Filtre à sacs
		% p/v	l s ⁻¹ × 10 ⁻¹	kgm ⁻² × 10 ¹	°C	°C	m ³ s ⁻¹		Diamètre médian en volume μm				
26	MC/A/B/BF	10	1,17	105,7	210	95	0,034	3/—	87/9,6	10/4,2			
27	MC/BF	10	1,26	105,7	215	98	0,034	14/17	40/2,9	35/6,4			86/5,2
28	MC/B/A/BF	10	0,88	105,7	218	112	0,034	3/—					22/2,0
29	MC/BF	10	1,5	18,3	180	80	0,034	50/—					50/13,5
30	MC/BF	10	0,42	33,8	190	120	0,034	4/23	3/4,0	73/16			96/5,2
31	MC/B/A/BF	10	1,52	18,3	210	104	0,034	24/—					
32	MC/C/BF	10	0,9	35,2	195	95	0,034	11/—					86/6,5
33	MC/BF	10	1,73	16,2	185	74	0,034	61/—					39/14
34	MC/B/A/BF	10	1,16	21,1	205	90	0,034	12/—	9/4,2	79/9,2			
35	MC/C/BF	15	1,23	26,8	222	102	0,034	16/—					86/11,5

Tableau IIIa

Essai N°	Dispersion (voir exemple Ac)	Granulométrie		Masse volumique particulaire g/cm ³		Masse volumique apparente g/cm ³		Humidité	Vidage (voir exemple Ab)	BET	Perméabilité métrique	Rapport perméabilité métrique: BET
		Centrifugeuse à pipette	Coulter	Pycnomètre à air	Ether de pétrole	Sans tassement	Avec tassement					
	% p/p	Diamètre en masse	Diamètre médian en volume					% p/p	%	m ² kg ⁻¹ × 10 ³		
26	25,4	—	4,2	—	—	—	—	—	91	—	—	—
27	8,3	—	17,0	—	—	—	—	—	95	—	—	—
28	—	1,7	2,0	—	—	—	—	—	95	—	—	—
29	17,1	—	13,5	—	—	—	—	—	97	—	—	—
31	—	—	24,0	1,33	1,45	—	—	—	98	—	—	—
32	20,6	—	8,5	—	—	—	—	—	93	—	—	—
33	20,0	—	14,0	—	—	—	—	—	97	—	—	—
34	19,6	—	9,2	—	—	—	—	—	92	—	—	—
	26,1	—	4,2	1,56	4,55	0,31	0,43	—	98	1,75	1,12	0,64
35	20,9	—	11,5	—	—	—	—	8,1	92,9	—	—	—

Exemple 2:

On exécute une expérience au moyen d'un séchoir à pulvérisation qui comprend une chambre principale et un cyclone unique (chambre principale de 0,37 m³, cyclone Stairmand à haute efficacité conçu à un diamètre de 119 mm). On exécute l'atomisation à l'aide d'un bec à deux fluides sous pression, dont l'orifice a un diamètre de 0,44 mm.

Tableau IV

Essai N°	Type d'atomiseur	Conditions d'atomisation				Conditions de séchage				Micrographie électronique Figure
		Concentration de la solution	Débit de la solution	Pression d'atomisation	Température entrée	Température sortie	Débit d'air	Température entrée	Température sortie	
		% p/p	Ls ⁻¹ × 10 ⁻³	kgm ⁻² × 10 ³	°C	°C	m ³ s ⁻¹	°C	°C	
36	Bec à deux fluides avec siphon	20	1,67	176,2	165	88	0,034	165	88	
37	Bec à deux fluides avec siphon	5	0,48	55,0	345	254	0,034	345	254	
38	Bec à deux fluides sous pression	10	0,67	35,2	305	122	0,034	305	122	10 (le cyclone)
39	orifice 4 mm	10	1,28	23,3	140	60	0,034	140	60	

Avec une solution aqueuse de cromoglycate de sodium d'alimentation d'une concentration de 15% p/v, un débit d'air de 0,034 m³ par seconde et dans les autres conditions précisées au tableau V, on obtient les résultats indiqués aux tableaux V, Va et Vb. Le tableau Vb indique les résultats obtenus lorsque les poudres produites dans le présent exemple ont été introduites dans des capsules de gélatine dure.

Tableau V

Essai N°	Conditions d'atomisation (C)		Conditions de séchage (D)		Poudre recueillie E/F	
	Débit de solution	Pression d'atomisation	Température entrée	Température sortie	Chambre principale	Cyclone
	$Ls^{-1} \times 10^{-3}$	$kgm^{-2} \times 10^3$	°C	°C	Diamètre médian en volume μm	
40	1,33	27,5	190-200	70-80	33/—	67/13,0
41	1,58	21,1	220-230	85-95	40/—	60/14,7
42	1,43	25,4	195-200	80-90	20/—	80/13,8
43	1,50	24,0	195-204	75-85	33/—	67/13,7
44	1,58	22,6	190-200	70-80	36/—	64/14,0
45	1,50	24,0	195-205	80-90	34/—	66/16,5

Tableau Va

Propriétés de la poudre

Paramètre	Essai N°					
	40	41	42	43	44	45
Humidité, % poids/poids	8,8	9,7	8,4	9,8	9,8	9,5
<i>Granulométrie</i>						
Diamètre médian en volume, μm	13,0	14,7	13,8	13,7	14,0	16,5
% poids/poids 6 μm	10	8	9	8	8	7
% poids/poids 39 μm	4	7	8	8	8	15
Masse volumique apparente sans tassement, g/cm^3	0,39	0,38	0,39	0,38	0,36	0,37
Masse volumique apparente avec tassement, g/cm^3	0,58	0,56	0,58	0,57	0,57	0,59

Tableau Vb

Propriétés des capsules

Paramètre	Essai N°					
	40	41	42	43	44	45
<i>Teneur en humidité, % poids/poids</i>						
De la poudre dans la capsule	12,1	11,9	12,2	12,2	13,3	13,2
De l'enveloppe de la capsule	13,9	14,2	13,3	13,5	13,1	13,0
Total, mg par capsule	11,8	11,9	11,9	11,6	11,6	11,5
<i>Essai de vidage, % poids/poids (voir exemple Ab)</i>						
Moyenne	95,4	96,4	97,1	97,2	97,4	96,2
Intervalle	87,3-99,1	92,6-99,3	93,1-100	95,5-98,9	92,7-100	94,3-98,2
Dispersion, mg par capsule (voir exemple Ac)	5,32	4,03	4,74	4,97	4,28	3,12

*Exemple 3:**Bec sous pression*

On exécute l'expérience au moyen d'un séchoir à pulvérisation comportant une chambre principale et un cyclone unique.

On effectue l'expérience pour démontrer que le bec sous pression est capable de former de petites particules et pour établir l'ordre de grandeur de la pression nécessaire pour obtenir des particules d'un diamètre médian en masse de moins de 10 µm en moyenne. On utilise une pression à l'atomiseur de $2,1 \times 10^6$ kg par m², une alimentation de cromoglycate de sodium aqueux d'une concentration de 6% p/v, une température d'entrée de l'air de 230 °C et une température de sortie de l'air de 120 °C. La poudre résultante est formée par des particules d'un diamètre médian en masse de 11 µm et ayant une masse volumique particulaire semblable à celle d'une poudre micronisée, mais une masse volumique apparente avec tassement double de celle d'une poudre micronisée. La poudre donne satisfaction lors de l'essai de vidage de la capsule.

L'aspect de la poudre au microscope optique est celui de sphères uniformes ou de sphères aplaties avec un nombre négligeable de particules fracturées.

Exemple 4:

On distribue le médicament au sortir d'une capsule de gélatine d'un diamètre de 6,4 mm comportant deux trous d'un diamètre de 0,8 mm dans un épaulement et montée dans un appareil (vendu sous la marque déposée Spinhaler) qui est conforme au brevet anglais N° 1.122.284 et qui comporte un arbre en fil métallique étiré d'un diamètre de 2,03 mm tourillonnant dans un tube palier en Nylon dur d'une longueur de 13 mm et d'un diamètre intérieur de 2,08 mm à son extrémité intérieure (c'est-à-dire l'extrémité abritant le bout libre de l'arbre) et de 2,44 mm à son autre extrémité.

Les particules sont de préférence telles que lorsqu'elles sont introduites dans des capsules de gélatine d'un diamètre de 6,4 mm, dont chacune contient 20 mg des particules, elles satisfont aux critères détaillés ci-après.

(a) Test de dispersion

On monte les capsules remplies dans le porte-capsule de l'insufflateur de poudre (ayant les dimensions spécifiques indiquées immédiatement ci-dessus) du brevet anglais N° 1.122.284 et on les perce pour ménager deux trous d'un diamètre de 0,8 mm dans l'épaulement de la capsule. On détermine la dispersion du médicament dans le nuage débité par l'insufflateur en utilisant une version modifiée de l'appareil à impact de liquide à plusieurs étages décrit dans le brevet anglais N° 1.081.881. Les modifications incorporées à cette fin sont l'addition d'un étage d'impact supplémentaire et d'un tube de verre coudé à angle droit à peu près au milieu de sa longueur. L'étage d'impact supplémentaire est ajouté avant les trois étages décrits dans le brevet anglais N° 1.081.881 et consiste essentiellement en un bec d'un diamètre intérieur de 2,5 cm et en une plaque de collecte d'un diamètre de 5 cm conçue pour opérer une coupure à environ 12 µm à un débit de l'air de 60 litres par minute. Le tube de verre, égale-

ment d'un diamètre intérieur de 2,5 cm, s'adapte contre l'extrémité extérieure du bec de l'étage supplémentaire. L'insufflateur est inséré dans l'extrémité horizontale supérieure du tube de verre et de l'air est aspiré pendant 30 secondes au débit de 60 litres par minute. On traite au moins cinq capsules de la sorte et on calcule la moyenne des résultats. On détermine le poids de médicament recueilli à chaque étage de l'appareil à impact, sur le tube de verre et sur un papier-filtre disposé à l'aval du dernier étage en opérant par spectrophotométrie après dissolution dans un volume convenable d'eau distillée (ou suivant tout autre procédé approprié).

Les particules se dispersent de manière satisfaisante si on retrouve sur une combinaison des deux derniers étages et du papier-filtre de l'appareil à impact de liquide à plusieurs étages au total, en moyenne pour chaque capsule, au moins 0,5 mg, de préférence au moins 2,5 mg et plus avantageusement au moins 5,0 mg de particules.

(b) Essai de vidage

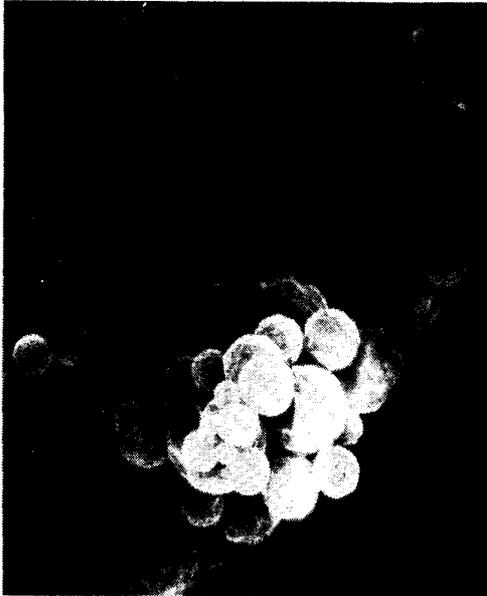
On monte les capsules remplies dans le porte-capsule de l'insufflateur à poudre (ayant les dimensions spécifiques indiquées ci-dessus) du brevet anglais N° 1.122.284 et on les perce pour ménager deux trous d'un diamètre de 0,8 mm dans l'épaulement de la capsule. On agence l'insufflateur dans un appareil conçu pour aspirer de l'air par l'insufflateur pendant 2,5 secondes, le débit d'air n'excédant jamais 60 litres par minute et étant maintenu à 60 litres par minute pendant au moins 2 secondes. On soumet la capsule montée dans l'insufflateur à quatre aspirations comme décrit et on détermine le poids de matière restante dans la capsule. On répète les opérations à 20 reprises et on calcule les résultats moyens.

Les capsules se vident de manière satisfaisante et si en moyenne au moins 50%, de préférence au moins 75% et plus avantageusement au moins 90% de la matière quittent chaque capsule.

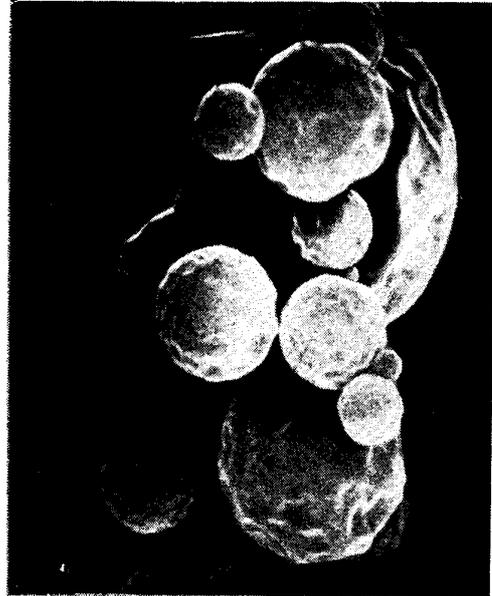
*(c) Dispersion**Appareil à impact à un seul étage*

Suivant un autre perfectionnement, on simplifie l'appareil à impact de liquide à plusieurs étages de l'exemple Aa pour obtenir un appareil à impact de liquide à un seul étage consistant en un seul montage à impact avec un filtre à l'aval. L'assemblage à impact consiste en un bec vertical d'un diamètre intérieur de 1,9 cm et en une plaque collectrice d'un diamètre de 3,8 cm. A l'extrémité supérieure, le bec est coudé suivant un angle de 90° et l'insufflateur est attaché à l'extrémité distale de cette partie horizontale. Les caractéristiques d'impact de cet appareil à un seul étage sont conçues de manière que la matière atteignant le filtre de l'appareil ait une granulométrie semblable à celle de la matière atteignant les deux derniers étages et le filtre de l'appareil à impact de liquide à plusieurs étages de l'exemple Aa. On détermine le pourcentage de matière atteignant le filtre de l'appareil.

Dans tous les échantillons de cromoglycate de sodium préparés suivant les techniques décrites à titre d'exemple ci-dessus, au moins certaines des particules ont une forme toroïdale (beignet annulaire).



10 μ m 2000X



5 μ m 5000X

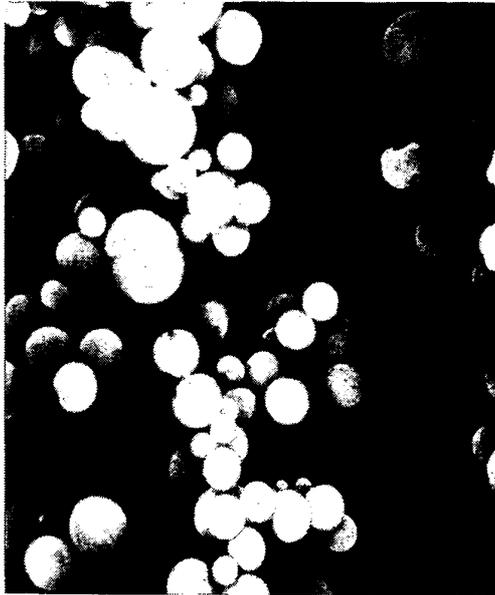


5 μ m 5000X

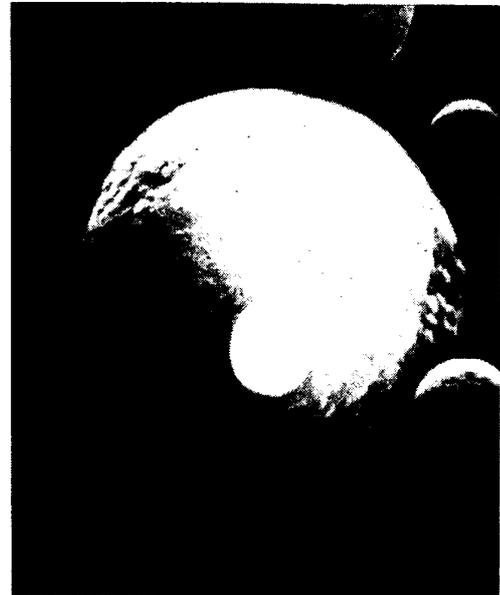


2 μ m 10000X

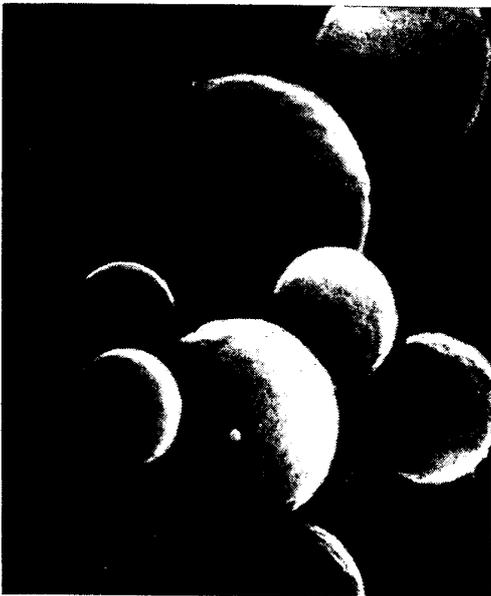
Fig. 1.



$10\mu m$ 2000X



$5\mu m$ 5000X

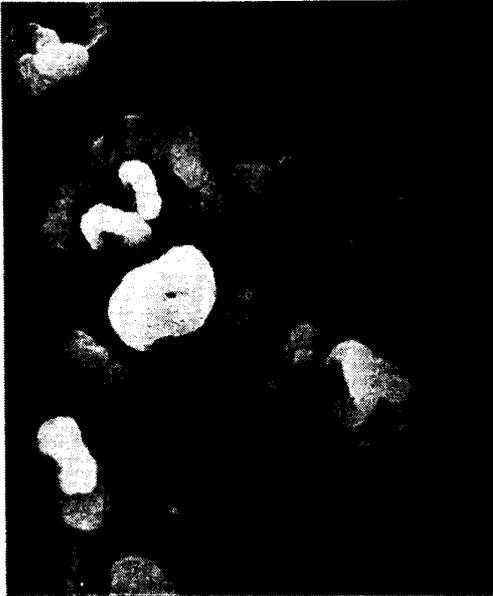


$5\mu m$ 5000X



$2\mu m$ 10000X

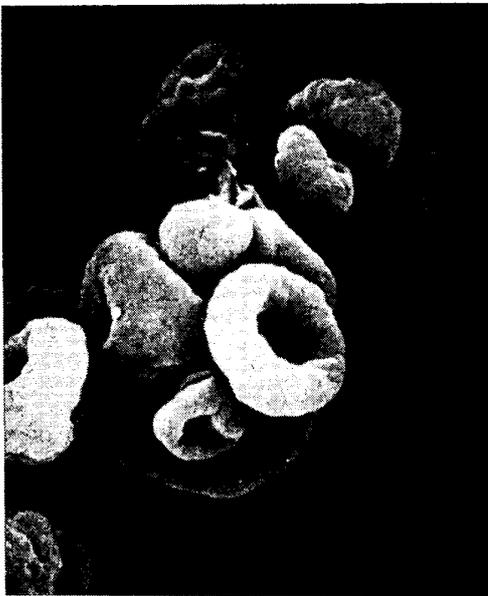
Fig.2.



10 μ m 2000X



5 μ m 5000X

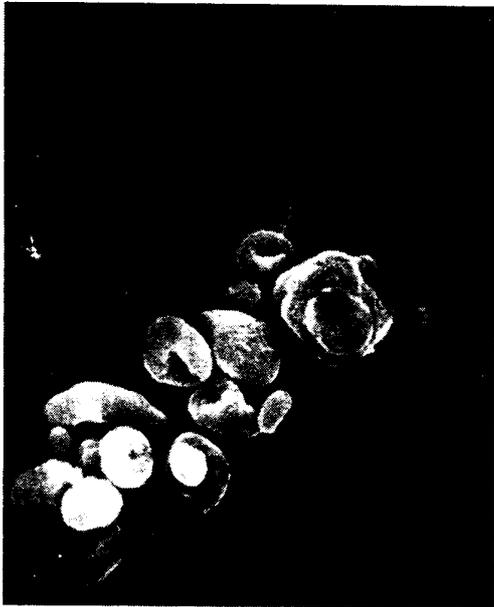


5 μ m 5000X

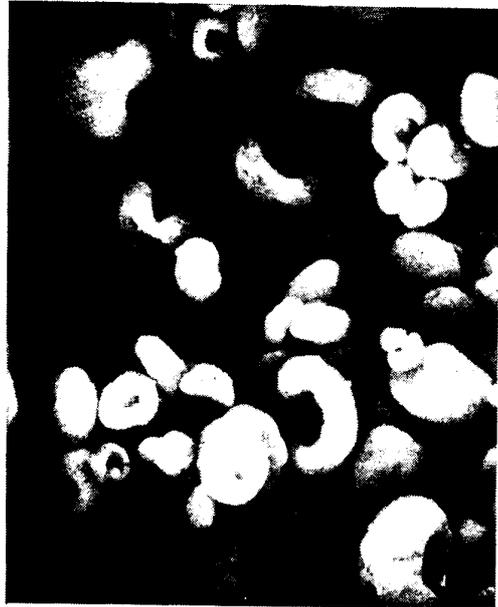


2 μ m 10000X

Fig. 3.



$10\mu m$ 2000X



$10\mu m$ 2000X



$5\mu m$ 5000X



$2\mu m$ 10,000X

Fig.4.



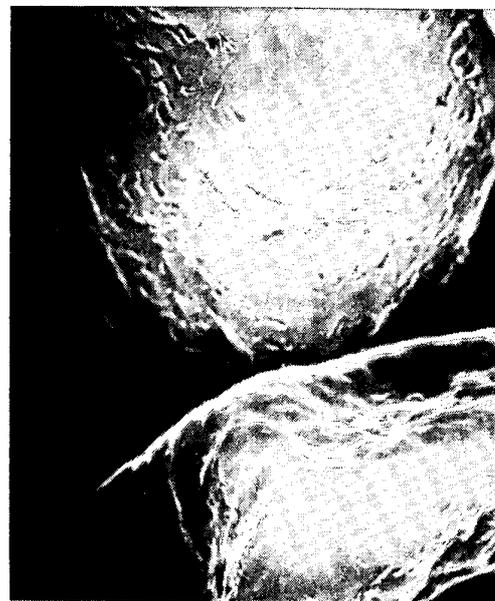
$10\mu m$ 2000X



$5\mu m$ 5000X



$5\mu m$ 5000X



$2\mu m$ 10000X

Fig. 5.



10µm 2000X



10µm 2000X



5µm 5000X

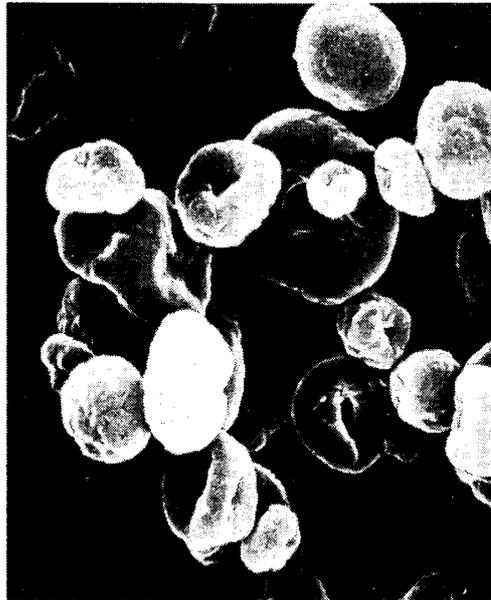


2µm 10,000X

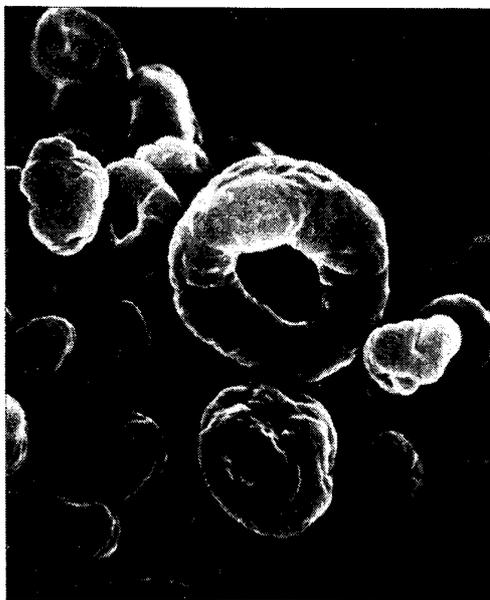
Fig. 6.



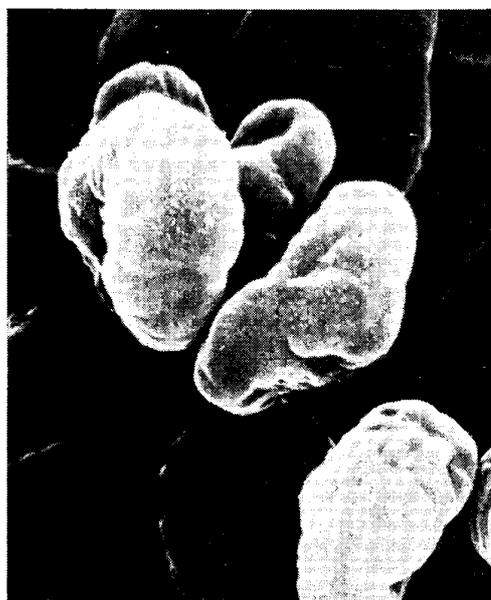
10 μ m 2000X



5 μ m 5000X



5 μ m 5000X



2 μ m 10000X

Fig. 7.



10 μ m 2000X



10 μ m 2000X

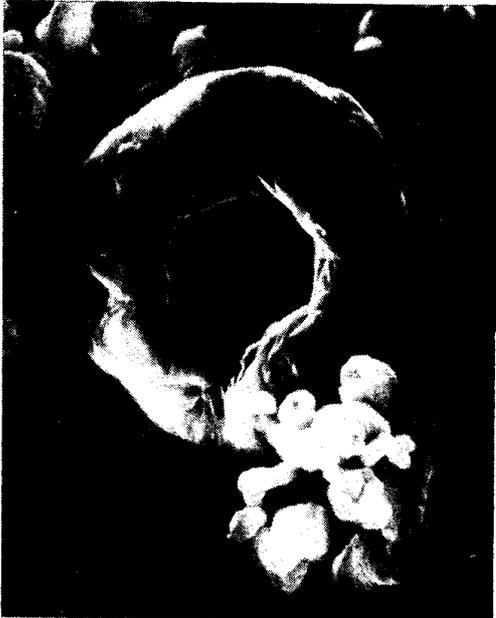


5 μ m 5000X

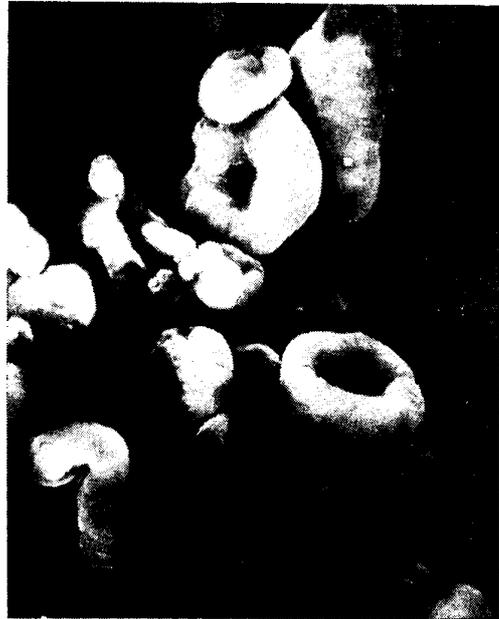


3 μ m 10,000X

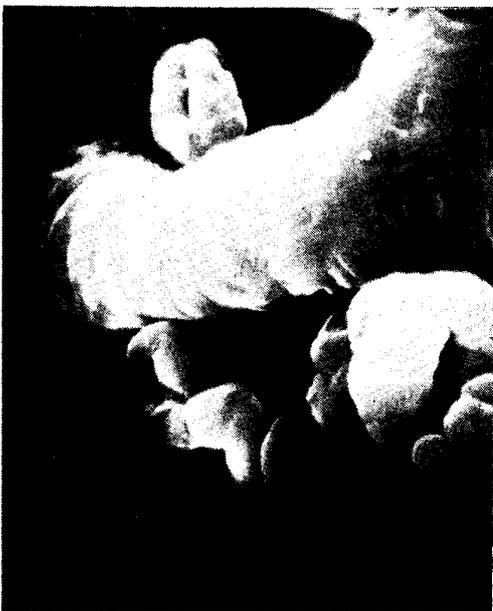
Fig. 8.



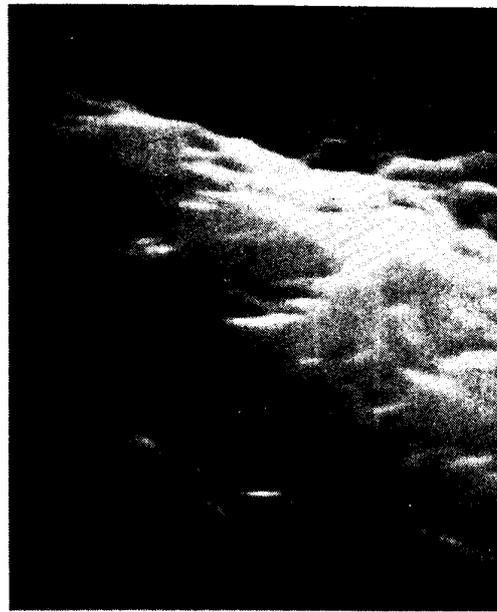
$10\mu m$ 2000X



$10\mu m$ 2000X

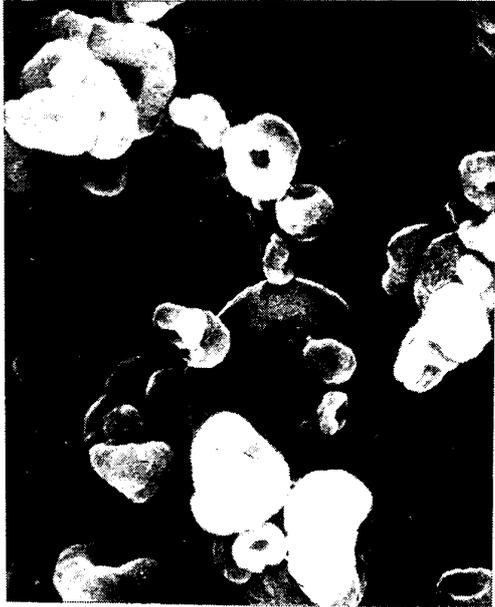


$5\mu m$ 5000X



$2\mu m$ 10,000X

Fig. 9.



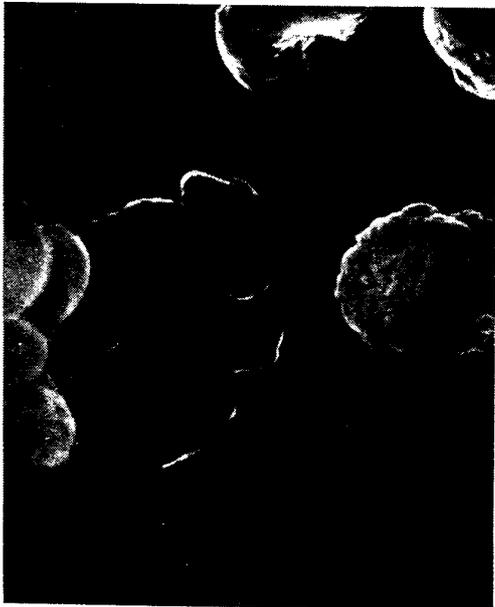
10µm

2000X



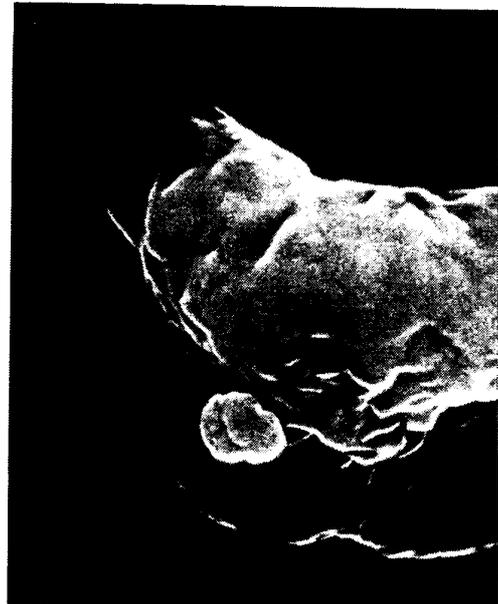
5µm

5000X



5µm

5000X



2µm

10,000X

Fig. 10.



10 μ m 2000X



10 μ m 5000X



1 μ m 10000X



1 μ m 10000X

Fig.11.



2000X

10µm



5000X

10µm



5000X

10µm



10000X

1µm

Fig.12.