



ESPAÑA

(10) ES	(11) NUMERO 440.139	(12) A I
(21)	(22) FECHA DE PRESENTACION 8.8.75	

P.- 61.010

PATENTE DE INVENCION

(30) PRIORIDADES: (31) NUMERO 35334/74 35334/74 completa			(32) FECHA 10.8.74 24.7.75	(33) PAIS G. Bretaña "
(47) FECHA DE PUBLICIDAD	(34) CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K	(35) PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA		
(54) TITULO DE LA INVENCION "METODO MEJORADO PARA LA FABRICACION DE UN MEDICAMENTO DE INHALACION EN FORMA DE GRANULOS BLANDOS"				
(71) SOLICITANTE (S) FISONS LIMITED				
DOMICILIO DEL SOLICITANTE Fison House, 9 Grosvenor Street, Londres, Inglaterra				
(72) INVENTOR (ES) John Howard Bell				
(73) TITULAR (ES)				
(74) REPRESENTANTE D. ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ				

La presente invención se refiere a un método para la preparación de una composición farmacéutica.

5 En la patente británica nº 1.122.284, de los mismos autores que la presente, se ha descrito y reivindicado un dispositivo insuflador para uso en la administración de medicamentos en polvo por inhalación, que comprende un dispositivo tipo impulsor que lleva una cápsula para polvo montada de forma que pueda girar dentro de un alojamiento tubular, mediante un eje articulado de forma suelta en un tubo de cojinete cónico, teniendo 10 el dispositivo una pieza de boca, con lo que un usuario puede inhalar aire a través del dispositivo. Con ese dispositivo, y otros dispositivos, por ejemplo el descrito en la memoria descriptiva de la patente británica nº 15 1.331.216, un usuario inhala aire a través del dispositivo, lo que hace girar un recipiente de polvo en él montado. El polvo del interior del recipiente es fluidizado en y suministrado a la corriente de aire que es inhalada por el usuario. Para que el suministro sea óptimo, se ha hallado que las partículas de medicamento 20 en polvo deben ser de flujo relativamente libre, pero deben tener tamaño final de partícula menor que aproximadamente diez micras, para asegurar la adecuada penetración del medicamento en los pulmones del usuario. 25 Estos dos requisitos son a primera vista excluyentes uno de otro, dado que tales polvos finos no son de flujo

suficientemente libre. Los autores de la presente invención han hallado ahora que este problema puede ser mitigado o superado dando al medicamento en polvo la forma de pequeños gránulos blandos que se fluidicen satisfactoriamente dentro del recipiente, pero que tengan una coherencia interna suficientemente pequeña para disgregarse en partículas más finas de medicamento, de un tamaño terapéuticamente eficaz, en la corriente de aire turbulenta alrededor del exterior del recipiente. La formación del medicamento en gránulos blandos ayuda también al llenado de cápsulas con el medicamento, y puede permitir que se omitan de la composición diluyentes tales como lactosa gruesa, que en el pasado se han incorporado en las composiciones de polvo para inhalación.

Por tanto, la presente invención proporciona un medicamento en forma de gránulos, caracterizado porque el gránulo es blando, tiene de 10 a 1000, preferiblemente 30 a 500, micras de diámetro, y comprende una aglomeración de partículas individuales de medicamento, de las cuales al menos 90%, y preferiblemente al menos 95%, en peso, tienen un diámetro menor de 10 micras. El gránulo blando tiene preferiblemente una coherencia interna tal que el gránulo permanezca intacto cuando se llena con él un recipiente, por ejemplo una cápsula,

usando máquinas automáticas de llenado, bajo condiciones de transporte y almacenamiento, y cuando se fluidifica dentro de un recipiente en el dispositivo desde el que se pretende suministrar los gránulos, pero se pueda disgregar en partículas de tamaño terapéuticamente eficaz fuera del recipiente, a medida que se descarga del recipiente.

El medicamento de los gránulos blandos de la invención se puede elegir de una amplia gama de medicamentos en polvo, y puede estar en forma amorfa o cristalina, y puede haber sido desmenuzado, por ejemplo molido, y, si es necesario, clasificado o tamizado, por ejemplo en un tamiz con chorro de aire, para obtener un tamaño adecuado, o se puede haber preparado por cristalización directa al tamaño deseado. Sin embargo, se prefiere que el medicamento sea uno que se vaya a administrar por inhalación, y que tenga un número sustancial de partículas, por ejemplo más del 95% en peso, de menos de 10 micras, por ejemplo de 0,01 a 10, y preferiblemente de 1 a 4, micras de diámetro, antes de la incorporación en los gránulos blandos de la invención. Deseablemente, las partículas individuales de medicamento se aglomeran por sí mismas, como es usualmente el caso con un material higroscópico. Ejemplos de medicamentos adecuados incluyen

aquéllos adecuados para el tratamiento por inhalación de enfermedades alérgicas de las vías aéreas, tales como sales farmacéuticamente aceptables de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)propan-2-ol, sales farmacéu-
5 camente aceptables de 1,3-bis(2-carboxicromon-7-iloxi)propan-2-ol, aminas simpatomiméticas (p.ej. isoprenalina, efedrina o isoetarina, y sales de ellas), anti-
bióticos (p.ej. tetraciclina), esteroides, enzimas, vi-
taminas y antihistaminas. Si se desea se puede usar
10 una mezcla de medicamentos, por ejemplo una mezcla de la sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)propan-2-ol (comúnmente conocida como cromoglicato disódico o cromolina sodio) e isoprenalina.

Los gránulos pueden contener otros ingredien-
15 tes, por ejemplo diluyentes, colorantes, y agentes para dar sabor. Si el medicamento no se aglomera por sí mismo, por ejemplo no es higroscópico, puede ser deseable incorporar una pequeña porción de un aglutinante en los gránulos blandos. Aglutinantes adecuados inclu-
20 yen la goma acacia, goma de tragacanto, celulosas tales como sales y éteres de carboximetilcelulosa, dextranos y soluciones de azúcar. Si el medicamento no se humedece con facilidad, puede ser deseable incorporar una pequeña proporción de un agente tensioactivo en,
25 y/o usar un disolvente en la preparación de, los gránulos.

los blandos. En general se prefiere no usar aglutinante, agente tensioactivo ni disolvente en los gránulos blandos.

5 Cuando el medicamento es higroscópico, una pequeña proporción de agua, que si es necesario, se añade al medicamento en fase vapor, es usualmente suficiente para actuar como aglutinante. El contenido de humedad en el material se puede ajustar de acuerdo con las propiedades físicas del material concreto, por ejemplo, para cromoglicato disódico se prefiere que los gránulos blandos contengan menos de 15%, y preferiblemente de 8 a 11% en peso de agua.

10 El tamaño de los gránulos blandos de la invención se puede variar dentro del intervalo antes dado, para que sean adecuados para los dispositivos desde los que se han de suministrar. Para un dispositivo dado hay un tamaño de gránulo óptimo, para fluidización óptima de los gránulos blandos, y éste se puede determinar fácilmente por ensayos simples, por ejemplo determinando la fluidización de gránulos extremadamente fuertes dentro del dispositivo que se pretende usar. Se ha hallado también que el suministro óptimo de los gránulos blandos está relacionado con el tamaño del agujero del recipiente por el que han de salir los gránulos. Se prefiere que los gránulos tengan

un tamaño de un vigésimo a un quinto del diámetro del agujero, que usualmente tiene un diámetro de 500 a 2000, por ejemplo aproximadamente 700 a 1500 micras.

5 Sin embargo, la coherencia interna de los
gránulos blandos puede afectar al tamaño deseado de
los gránulos blandos, ya que, generalizando, cuanto
mayor sea el gránulo más internamente coherente ha de
ser para soportar las fuerzas experimentadas durante
la fluidización, y puede ser que el tamaño óptimo de
10 gránulo (tal como se determina por criterios distin-
tos que la coherencia interna) requiera que el gránulo
sea tan internamente coherente, para fluidización,
que no se disgregue tras salir del recipiente. Por
tanto, podría ser necesario reducir el tamaño óptimo
15 del gránulo blando, con el fin de que se pueda usar
un valor adecuado de la coherencia interna. Sin embar-
go, como guía general, los autores de la presente han
hallado que los gránulos blandos satisfactorios para
uso en insufladores del tipo descrito en la patente
20 británica nº 1.122.284 (comercialmente disponibles
bajo la marca registrada "Spinhaler") y accionados
por inhalación humana tienen un tamaño medio comprendi-
do entre 50 y 250 micras, preferiblemente un tamaño
medio comprendido entre 120 y 160 micras, y más prefe-
25 riblemente un tamaño medio de aproximadamente 140 mi-

cras.

Como se ha indicado antes, la coherencia interna que es necesario que posea el gránulo blando es función de las condiciones a experimentar, tanto dentro del recipiente durante la fluidización como fuera del recipiente, para conseguir la disgregación de los gránulos blandos. Los gránulos blandos grandes han de tener una coherencia interna suficientemente grande, para soportar las fuerzas generadas durante la fluidización en el recipiente, pero no han de ser tan fuertes que no se disgreguen fuera del recipiente para formar partículas más finas de un tamaño terapéuticamente eficaz, que es preferiblemente menor que aproximadamente 10 micras, por ejemplo de aproximadamente 0,01 a 10, y preferiblemente de 1 a 4, micras de diámetro, para medicamentos que han de penetrar profundamente en los pulmones de un sujeto. La coherencia interna del gránulo blando se puede variar, por tanto, en un intervalo bastante grande, dependiendo de la energía disponible para disgregar el gránulo blando, y su tamaño. La coherencia interna mínima que pueden tener los gránulos blandos dependerá de su tamaño y densidad, y de las fuerzas a que los gránulos blandos estén sometidos durante la fluidización dentro del recipiente. La coherencia interna para un caso dado se puede determinar

por simple ensayo, y modificar como sea apropiado.

Desde luego, se apreciará que el método por el que el recipiente se ha de llenar con los gránulos blandos, y por el que los recipientes llenos se transporten y almacenen, afectará también a la coherencia interna mínima aceptable, para un caso dado, ya que no debe tener lugar una disgregación apreciable de los gránulos blandos bajo estas condiciones.

Por lo que antecede, se apreciará que los gránulos blandos que tienen propiedades satisfactorias se pueden obtener por un cierto número de permutaciones de tamaño y coherencia, y las permutaciones óptimas, dentro de las orientaciones anteriores, se pueden determinar fácilmente en cada caso por simples ensayos empíricos. A título de ejemplo, se ha hallado que para gránulos blandos que se han de suministrar desde una cápsula de gelatina de 6,4 mm de diámetro, y que tiene dos agujeros de 0,8 mm de diámetro en un hombro de la misma, montada sobre un dispositivo (disponible comercialmente bajo la marca registrada "Spinhaler") según la patente británica nº 1.122.284, que tiene un eje de alambre estirado de 2,03 mm de diámetro, articulado en un tubo de cojinetes de nylon duro, de 13 mm de longitud y que tiene un diámetro interior de 2,08 mm en su extremo interior (es decir,

el extremo que aloja al extremo libre del eje) y de
2,44 mm en su otro extremo, y en el que la cápsula gi-
ra alrededor de su eje a una velocidad de aproximada-
mente 1800 rpm, por una corriente de aire que tiene un
5 caudal de 60 litros por minuto, es deseable que los
gránulos tengan un tamaño medio de aproximadamente 140
micras. Se prefiere especialmente que los gránulos es-
tén hechos de cromoglicato disódico.

Los gránulos blandos son preferiblemente ta-
10 les que cuando se ponen en cápsulas de gelatina de 6,4
mm de diámetro, conteniendo cada una 20 mg del medica-
mento en forma de gránulos blandos, cumplan con los
criterios expuestos en los dos ensayos siguientes:

(a) Ensayo de dispersión.

15 Las cápsulas llenas se montan en el soporte
de cápsula del insuflador de polvo (que tiene las di-
mensiones específicas expuestas inmediatamente antes)
de la memoria descriptiva de la patente británica nº
1.122.284, y se perforan para producir dos agujeros de
20 0,8 mm de diámetro en un hombro de la cápsula. La dis-
persión del medicamento en la nube suministrada por el
insuflador se determina usando una versión modificada
del dispositivo de colisión de líquido en etapas múlti-
ples descrito en la memoria descriptiva de la patente
25 británica nº 1.081.881. Las modificaciones incorporadas

en el presente diseño son la adición de una etapa adicional de colisión, y de un tubo de vidrio con una curva en ángulo recto aproximadamente a medio camino de su longitud. La etapa adicional de colisión se añadió antes de las tres etapas descritas en la memoria descriptiva de la patente británica nº 1.081.881, y consiste esencialmente en una boquilla de 2,5 cm de diámetro interior, y una placa de recogida de 5 cm de diámetro, diseñada para dar un corte eficaz de aproximadamente 12 micras, a un caudal de aire de 60 litros por minuto. El tubo de vidrio, también de 2,5 cm de diámetro interior, se aplica a tope al extremo exterior de la boquilla de la etapa adicional, y está revestido interiormente con una película de polietilenglicol 400, para proporcionar una superficie de retención para las partículas que chocan. El insuflador se inserta en el extremo superior horizontal del tubo de vidrio, y se arrastra aire por él a 60 litros por minuto durante 30 segundos. Se tratan de esta manera al menos cinco cápsulas, y se saca la media de los resultados. El peso de medicamento recogido en cada etapa del dispositivo de colisión, sobre el tubo de vidrio, y sobre un papel de filtro situado tras la etapa final, se determina espectrofotométricamente tras disolución en un volumen apropiado de agua destilada

(o por cualquier otro método apropiado).

Los gránulos blandos se dispersan satisfactoriamente si se halla una media total para cada cápsula de al menos 0,5 mg, preferiblemente al menos 1,0 mg, y
5 más preferiblemente al menos 1,5 mg del medicamento en una combinación de las dos últimas etapas y el papel de filtro del dispositivo de colisión de líquido en etapas múltiples.

(b) Ensayo de vaciado.

10 Las cápsulas llenas se montan en el soporte de cápsula del insuflador de polvo (que tiene las dimensiones específicas antes expuestas) de la memoria descriptiva de la patente británica nº 1.122.284, y se perforan para producir dos agujeros de 0,8 mm de diámetro
15 en un hombro de la cápsula. El insuflador se pone en un dispositivo adaptado para aspirar aire a través del mismo durante 2,5 segundos, sin que en momento alguno exceda el caudal de aire de 60 litros por minuto, y manteniéndolo a 60 litros por minuto durante al menos
20 2 segundos. La cápsula montada sobre el insuflador se somete a 4 aspiraciones como la descrita, y se determina el peso de material que queda en la cápsula. El método anterior se repite 20 veces, y se determina la media de los resultados.

25 Los gránulos blandos salen satisfactoriamente

si ha salido de cada cápsula una media de al menos 50%, preferiblemente al menos 75%, y más preferiblemente al menos 90% en peso del material.

También es pertinente el siguiente Ensayo de resistencia:

5 Se puede conseguir una medida de la resistencia de los gránulos blandos de la invención mediante un dispositivo (disponible de Instron Limited, Coronation Road, High Wycombe, Buckinghamshire, Inglaterra, como Modelo TM-SM) para la medida de las propiedades de esfuerzo/deformación de materiales. Este dispositivo comprende un macho capaz de ajustarse de forma prieta en una matriz de 4 mm de diámetro y 1,55 cm de longitud. La matriz está abierta por el extremo superior, salvo cuando se inserta el macho en ese extremo, y está cerrada en el extremo inferior por una placa sensible a la presión. En el funcionamiento, la matriz se llena de forma suelta con el material a ensayar, se mueve el macho a velocidad constante en el interior de la matriz, desde el extremo superior, y se registra gráficamente la presión sobre la placa sensible a la presión. Se ha hallado que con gránulos blandos según la invención tiene lugar una medida de 10 g sobre la placa sensible a la presión cuando el volumen de gránulos blandos se ha reducido en aproxi-

10

15

20

25

madamente 25 a 35%, de preferencia aproximadamente 30%,
del volumen original de gránulos blandos, y que tiene
lugar una medida de 1 kg sobre la placa sensible a la
presión cuando el volumen de los gránulos blandos se
5 ha reducido en aproximadamente 50 a 70%, de preferencia
aproximadamente 60%, del volumen original de gránulos
blandos. También es perceptible que la medida de la
fuerza sobre la placa de presión no aumenta regularmen-
te, sino de manera aproximadamente escalonada. El aumen-
10 to de fuerza sobre la placa sensible a la presión no
es continuo, y puede haber disminuciones de la fuerza
al aumentar la penetración en la matriz, así como los
esperados aumentos de fuerza al aumentar la penetra-
ción. Se cree que esta respuesta irregular a la presión
15 aplicada es debida a la rotura de los gránulos blan-
dos.

En otro aspecto, la invención proporciona
también una cápsula, cartucho, o recipiente análogo,
que contiene gránulos blandos de la invención, opcio-
20 nalmente en asociación con otros gránulos o partículas.
Se prefiere que el recipiente esté lleno de forma suel-
ta, hasta menos de aproximadamente 50% en volumen, con
los gránulos blandos de la invención. Desde luego, los
gránulos blandos no se deben hacer compactos en el re-
25 cipiente. Se prefiere que el recipiente, por ejemplo

cápsula, contenga de 10 a 100 mg de los gránulos blandos. El recipiente se puede perforar convenientemente (y tapar por encima, por ejemplo con una tapa de plástico) durante su manufactura, y usar luego, tras retirar la tapa, en un dispositivo de inhalación que no tenga mecanismo de perforación.

Los gránulos blandos de la invención se pueden preparar por un cierto número de métodos.

Así, según la invención, se proporciona un método para la manufactura de gránulos blandos según la invención, que comprende someter partículas de medicamento que se aglomeran por sí mismas, intrínsecamente o por habérseles dado ese carácter, hasta una aglomeración controlada. Esta aglomeración controlada se puede efectuar:

- (a) extruyendo las partículas de medicamento por una abertura,
- (b) por aglomeración controlada en lecho fluidizado, o
- (c) secando por pulverización una solución o suspensión del medicamento.

En el método (a), que es el método preferido, un medicamento finamente dividido, por ejemplo que tiene un tamaño medio de partícula comprendido entre 0,01 y 10 micras, se puede someter, si es necesario, a un tratamiento inicial para hacer que las partículas de

polvo se aglomeren por sí mismas. Así, si el medicamento es de naturaleza higroscópica, el tratamiento se puede efectuar humedeciendo las partículas de polvo por exposición de las mismas a una atmósfera húmeda, por ejemplo a una temperatura de aproximadamente 15 a 50°C. Aunque la cantidad de agua requerida para conseguir propiedades adecuadas de autoaglomeración puede variar entre medicamento y medicamento, usualmente no será necesario aumentar el contenido de agua libre en el polvo más allá de aproximadamente 15% en peso, por ejemplo hasta de 5 a 10%. Si el medicamento no es higroscópico, las propiedades de autoaglomeración necesarias se pueden comunicar por adición de un aglutinante farmacéuticamente aceptable, por ejemplo uno elegido de entre los antes mencionados, o tratando el polvo con un líquido (bajo condiciones cuidadosamente controladas), que se puede evaporar para producir puentes de un residuo sólido que aglutina las partículas de polvo, o que causa un contacto adecuado entre partículas. Se apreciará que la naturaleza del adhesivo puede afectar a la coherencia del gránulo resultante, formado a partir del medicamento tratado. Si se desea, se puede usar una solución de aglutinante con un medicamento higroscópico, con el fin de mejorar la coherencia interna del gránulo resultante.

Una vez que se ha hecho que las partículas se aglomeren por sí mismas, se pasan por una abertura de aproximadamente el tamaño de los gránulos deseados, por ejemplo se fuerzan a través de las aberturas de un tamiz vibratorio que tenga una abertura de malla similar al tamaño deseado para el gránulo final. El producto de este paso por una abertura consiste en gránulos previos de medicamento, conformados.

En el procedimiento (b), las partículas finas de medicamento a las que se ha de dar forma de gránulos se pueden suspender, junto con cualesquiera otros ingredientes que se desea incorporar en los gránulos, en una corriente de gas en un aparato de lecho fluidizado. Cuando se ha de dar forma de gránulos a un material higroscópico, el contenido de agua en el material sólido se puede ajustar por variación de la humedad de la corriente de gas que pasa por el lecho fluidizado. El medicamento se puede tratar en el lecho fluidizado durante un cierto tiempo, y bajo condiciones suficientes para producir gránulos previos de la coherencia interna y tamaño deseados.

En el procedimiento (c), una solución, o más preferiblemente una suspensión, del medicamento se puede secar por pulverización. Se prefiere usar una suspensión de partículas discretas de medicamento del

tamaño fino de partícula deseado, conteniendo también la suspensión cualesquiera otros ingredientes que se desee incorporar en los gránulos. El líquido de la suspensión es preferiblemente un no disolvente, o un disolvente deficiente, del medicamento, de manera que no se forme ningún puente, o no muchos, de medicamento entre las partículas de medicamento durante el secado por pulverización. Cuando se desee en el producto una cantidad controlada de agua, se puede incluir en el líquido de la suspensión una cantidad correspondientemente mayor de agua.

La magnitud de compactación del polvo tratado durante la aglomeración controlada variará según el método y el polvo usados en la aglomeración. Sin embargo, como guía, se ha hallado que se pueden formar gránulos previos adecuados por el procedimiento (a), a partir de un polvo de cromoglicato disódico que contenga de aproximadamente 8 a 10% en peso de agua, forzando el polvo a través de un tamiz que tenga aberturas de aproximadamente 150 micras de tamaño.

Los gránulos previos producidos por cualesquiera de los anteriores procedimientos se pueden someter, si se desea o es necesario, a volteo y agitación usando métodos usuales, hasta que se consigan el tamaño, la forma y la coherencia que se deseen para los

gránulos. Se prefiere que una cierta proporción, por ejemplo la mayoría, de los gránulos blandos, y especialmente de gránulos blandos de cromoglicato disódico, sea aproximadamente esférica. Convenientemente, el volteo y la agitación se pueden efectuar en un tipo de máquina de granulación de bandeja o tambor. El tratamiento de los gránulos previos en tal máquina se efectúa hasta que la mayoría de los gránulos de la carga tienen un tamaño dentro del intervalo deseado. El tamaño de los gránulos previos usados, y las condiciones usadas en su agitación y volteo, se pueden variar de manera conocida para conseguir el tamaño final deseado de gránulo blando. El tiempo durante el que se voltean los gránulos tiene importancia bajo ciertas circunstancias, para la producción de gránulos blandos viables. El efecto del volteo y la agitación de los gránulos es, en general, reforzarlos y aumentar ligeramente su tamaño, y hacerles de forma más próxima a la esférica.

Como se ha indicado antes, el producto final que sale de la etapa de agitación o volteo tendrá una gama de tamaños alrededor del tamaño medio deseado. El producto se puede clasificar, por ejemplo tamizar, para eliminar cualquier material demasiado grande y pequeño. El material demasiado grande y pequeño se puede romper en partículas muy finas, y recircular a la etapa de

aglomeración, si se desea.

Los gránulos blandos finales se pueden poner en cualquier forma adecuada de recipiente, tal como una cápsula o un cartucho. Si se desea usar los gránulos de la invención en asociación con otros ingredientes, tales como colorantes, edulcorantes o vehículos, tales como lactosa, estos otros ingredientes se pueden aplicar a o mezclar con los gránulos usando técnicas usuales. Se prefiere que los gránulos blandos de la invención contengan solo medicamento y agua.

Según la presente invención se proporciona también un método para aplicar un medicamento, por ejemplo cromoglicato disódico, a un paciente mediante inhalación, siendo dispersado el medicamento en una corriente de aire, caracterizado porque una cápsula perforada que contiene gránulos blandos según la invención se hace girar y vibrar en una corriente de aire que es inhalada por el paciente. La rotación y vibración se pueden producir convenientemente por cualquiera de un cierto número de dispositivos, por ejemplo el dispositivo de la memoria descriptiva de la patente británica número 1.122.284. El cromoglicato disódico es conocido como útil en el tratamiento de asma y fiebre del heno.

La invención se ilustrará ahora mediante el siguiente ejemplo, en el que todas las partes y los tan-

tos por ciento son en peso, a no ser que se indique otra cosa.

Ejemplo

5 El contenido de humedad en cromoglicato di-
sódico micronizado que tenía al menos el 98% del mismo
un tamaño de partícula menor que 10 micras, y que tenía
un diámetro medio másico de 1 a 3 micras, se ajustó des-
de un valor inicial de 4 a 6% en peso a un valor de
10 aproximadamente 9,5% en peso, por exposición del polvo,
en una bandeja, a una atmósfera de humedad relativa
del 33%, a 18 a 24°C.

15 Tras haber alcanzado el contenido de hu-
medad deseado, el polvo tratado fue volcado sobre una
malla de tamiz de acero inoxidable, de 150 micras de
abertura, montada en un tamizador vibratorio Russel
que trabajaba a una frecuencia de 1.000 ciclos por se-
gundo. El polvo sobre la malla fué forzado a través de
las aberturas del tamiz usando una espátula de acero
20 inoxidable empujada a lo largo de la superficie de la
malla. El material que salía del tamizador, en forma
de partículas con diámetro medio de partícula de aproxi-
madamente 150 micras, fué introducido directamente en un
granulador de tambor adaptado para girar alrededor de
25 un eje horizontal. El tambor del granulador tenía apro-

ximadamente 0,3 m de diámetro interior y 0,37 m de longitud, con un extremo cerrado y el otro extremo provisto de un hombro en forma de tronco de cono que conducía a un orificio de 0,18 m a través del cual el material se podía cargar en o retirar del tambor. El interior del tambor estaba muy pulido. Se cargaron dos kilogramos del material procedente del tamizador en el tambor, que luego se hizo girar a una velocidad periférica de 0,38 m por segundo \pm 0,025 m por segundo, durante 15 minutos. Al final de este tiempo, los gránulos blandos tenían un diámetro medio de partícula de 135 micras, y no más del 10% en peso quedaba retenido sobre un tamiz de 350 micras de abertura, y no menos del 90% en peso quedaba retenido sobre un tamiz de 63 micras de abertura. El contenido de humedad en los gránulos blandos finales estaba comprendido entre 8,5 y 10,5% en peso.

Se apreciará que aquellas etapas del procedimiento efectuadas tras ajuste del contenido de humedad en el polvo inicial se deben efectuar bajo condiciones de humedad controlada, para no alterar apreciablemente el contenido de agua en el polvo.

Los gránulos blandos producidos por el método anterior son aproximadamente esféricos, y tienen una estructura abierta y suelta, y una superficie tipo pelusa

cuando se ven al microscopio.

5 Se pusieron hasta 90 mg, por ejemplo 40 ó
60 mg, de los gránulos blandos anteriores en una cápsula de gelatina que tenía dos agujeros de 0,8 mm de
diámetro, perforadas en su hombro, que se montó en un
dispositivo según se describe en la patente británica
nº 1.122.284, que tenía la construcción detallada y
las dimensiones antes mencionadas. Cuando se hizo pa-
sar por este dispositivo aire con un caudal de 60 li-
10 tros por minuto, se halló que la carga de la cápsula
se suministraba de forma consistentemente completa a
la corriente de aire, y se disgregaba proporcionando
una nube de partículas muy finas, adecuadas para inha-
lación.

15 A modo de contraste, cuando el polvo micro-
nizado inicial del que se habían preparado los gránu-
los se ensayó bajo condiciones idénticas, se suminis-
tró desde la cápsula relativamente poco del polvo, y
la cantidad suministrada varió inconsistentemente de
20 ensayo a ensayo.

Se obtuvieron resultados similares cuando
se sometieron sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-
-7-iloxi)propan-2-ol (6% de agua), sulfato de isopre-
nalina y tetraciclina al método del ejemplo, para ob-
25 tener gránulos blandos.

- REIVINDICACIONES -

5
10 Los puntos de invención propia y nueva, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Patente de Invención en España, por VEINTE años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

15 1ª.- Método mejorado para la fabricación de un medicamento de inhalación en forma de gránulos blandos, donde los gránulos blandos tienen de 10 a 1.000 micras de diámetro y comprenden una aglomeración de partículas individuales de medicamento, al menos el 90% de las cuales tiene un diámetro menor de 10 micras, que comprende someter un medicamento, que comprende partículas individuales de medicamento, al menos el 90% de las cuales tiene un diámetro menor de 10 micras, a un tratamiento
20 inicial para hacer que las partículas sean autoaglomerantes, seguido por una aglomeración controlada de las partículas extruyéndolas a través de una abertura, particularmente forzando las partículas de medicamento a través de un tamiz de tamaño de abertura de malla similar al tamaño de gránulo final deseado.
25

2a.- Método según la reivindicación 1a, donde el medicamento es higroscópico, y el tratamiento inicial comprende humedecer las partículas exponiéndolas a una atmósfera húmeda.

5 3a.- Método según la reivindicación 2a, donde las partículas se exponen a la atmósfera húmeda a una temperatura de 15 a 50°C.

10 4a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el producto de la aglomeración controlada se somete a volteo y agitación.

5a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el producto se clasifica para eliminar cualquier material demasiado grande y pequeño.

15 6a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde los gránulos blandos comprenden cromoglicato disódico.

20 7a.- Método según cualquiera de las reivindicaciones precedentes, donde el gránulo blando es esférico.

8a.- Método mejorado para la fabricación de un medicamento de inhalación en forma de gránulos blandos.

Tal y como se ha descrito en la Memoria que antecede y para los fines que se han especificado.

Esta Memoria consta de veintiseis hojas es-
critas a máquina por una sola cara.

Madrid, 27.ENE.1977

P.A.

Alberto de Elzaburu
Por Poder,

