



60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

10 A 1

11 NUMERO 455.273

21

22 FECHA DE PRESENTACION 22-1-77

60
61
62
63
64
65
66
67
68
69
70
71
72
73
74
75
76
77
78
79
80
81
82
83
84
85
86
87
88
89
90
91
92
93
94
95
96
97
98
99
100
101
102
103
104
105
106
107
108
109
110
111
112
113
114
115
116
117
118
119
120
121
122
123
124
125
126
127
128
129
130
131
132
133
134
135
136
137
138
139
140
141
142
143
144
145
146
147
148
149
150
151
152
153
154
155
156
157
158
159
160
161
162
163
164
165
166
167
168
169
170
171
172
173
174
175
176
177
178
179
180
181
182
183
184
185
186
187
188
189
190
191
192
193
194
195
196
197
198
199
200
201
202
203
204
205
206
207
208
209
210
211
212
213
214
215
216
217
218
219
220
221
222
223
224
225
226
227
228
229
230
231
232
233
234
235
236
237
238
239
240
241
242
243
244
245
246
247
248
249
250
251
252
253
254
255
256
257
258
259
260
261
262
263
264
265
266
267
268
269
270
271
272
273
274
275
276
277
278
279
280
281
282
283
284
285
286
287
288
289
290
291
292
293
294
295
296
297
298
299
300
301
302
303
304
305
306
307
308
309
310
311
312
313
314
315
316
317
318
319
320
321
322
323
324
325
326
327
328
329
330
331
332
333
334
335
336
337
338
339
340
341
342
343
344
345
346
347
348
349
350
351
352
353
354
355
356
357
358
359
360
361
362
363
364
365
366
367
368
369
370
371
372
373
374
375
376
377
378
379
380
381
382
383
384
385
386
387
388
389
390
391
392
393
394
395
396
397
398
399
400
401
402
403
404
405
406
407
408
409
410
411
412
413
414
415
416
417
418
419
420
421
422
423
424
425
426
427
428
429
430
431
432
433
434
435
436
437
438
439
440
441
442
443
444
445
446
447
448
449
450
451
452
453
454
455
456
457
458
459
460
461
462
463
464
465
466
467
468
469
470
471
472
473
474
475
476
477
478
479
480
481
482
483
484
485
486
487
488
489
490
491
492
493
494
495
496
497
498
499
500
501
502
503
504
505
506
507
508
509
510
511
512
513
514
515
516
517
518
519
520
521
522
523
524
525
526
527
528
529
530
531
532
533
534
535
536
537
538
539
540
541
542
543
544
545
546
547
548
549
550
551
552
553
554
555
556
557
558
559
560
561
562
563
564
565
566
567
568
569
570
571
572
573
574
575
576
577
578
579
580
581
582
583
584
585
586
587
588
589
590
591
592
593
594
595
596
597
598
599
600
601
602
603
604
605
606
607
608
609
610
611
612
613
614
615
616
617
618
619
620
621
622
623
624
625
626
627
628
629
630
631
632
633
634
635
636
637
638
639
640
641
642
643
644
645
646
647
648
649
650
651
652
653
654
655
656
657
658
659
660
661
662
663
664
665
666
667
668
669
670
671
672
673
674
675
676
677
678
679
680
681
682
683
684
685
686
687
688
689
690
691
692
693
694
695
696
697
698
699
700
701
702
703
704
705
706
707
708
709
710
711
712
713
714
715
716
717
718
719
720
721
722
723
724
725
726
727
728
729
730
731
732
733
734
735
736
737
738
739
740
741
742
743
744
745
746
747
748
749
750
751
752
753
754
755
756
757
758
759
760
761
762
763
764
765
766
767
768
769
770
771
772
773
774
775
776
777
778
779
780
781
782
783
784
785
786
787
788
789
790
791
792
793
794
795
796
797
798
799
800
801
802
803
804
805
806
807
808
809
810
811
812
813
814
815
816
817
818
819
820
821
822
823
824
825
826
827
828
829
830
831
832
833
834
835
836
837
838
839
840
841
842
843
844
845
846
847
848
849
850
851
852
853
854
855
856
857
858
859
860
861
862
863
864
865
866
867
868
869
870
871
872
873
874
875
876
877
878
879
880
881
882
883
884
885
886
887
888
889
890
891
892
893
894
895
896
897
898
899
900
901
902
903
904
905
906
907
908
909
910
911
912
913
914
915
916
917
918
919
920
921
922
923
924
925
926
927
928
929
930
931
932
933
934
935
936
937
938
939
940
941
942
943
944
945
946
947
948
949
950
951
952
953
954
955
956
957
958
959
960
961
962
963
964
965
966
967
968
969
970
971
972
973
974
975
976
977
978
979
980
981
982
983
984
985
986
987
988
989
990
991
992
993
994
995
996
997
998
999
1000

30 PRIORIDADES:

31 NUMERO	32 FECHA	33 PAIS
2606/76	23-1-76	Gran Bretaña
2608/76	23-1-76	" "
2606/76 (Completa)	13-1-77	" "

47 FECHA DE PUBLICIDAD

51 CLASIFICACION INTERNACIONAL A61K9/48, C07D 311/04

62 PATENTE DE LA QUE ES DIVISIONARIA

64 TITULO DE LA INVENCIÓN

"UN METODO MEJORADO PARA LA PRODUCCION DE UN COMPUESTO MEDICINAL, TAL COMO UNA SAL DE 1,3-BIS(2-CARBOXY-CROMON-5-ILCOXI) PROPAN-2-OL, EN FORMA DE PILDORAS O GRANULOS BLANDOS".

71 SOLICITANTE (S) (2606/76)

FISONS LIMITED

DOMICILIO DEL SOLICITANTE

Fison House, 9 Grosvenor Street, Londres, Inglaterra.

72 INVENTOR (ES)

John Howard Bell

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE (P.- 64.913)

DON ALBERTO DE ELZABURU MARQUEZ

lfg

1 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica y a su preparación.

5 En la patente británica de la solicitante, número 1.122.284, se ha descrito y reivindicado un dispositivo insuflador para ser utilizado en la administración de medicamentos en polvo, mediante inhalación, que comprende un dispositivo similar a una hélice, que lleva una cápsula de polvo montada de manera que puede girar, dentro de una envolvente o alojamiento tubular, por medio de un eje articulado flojamente en un tubo de apoyo, cónico, teniendo la envolvente una pieza de embocadura, mediante la cual un usuario puede inhalar aire a través del dispositivo.

10 Con este dispositivo y con otros dispositivos, por ejemplo el descrito en la memoria de patente británica número - 1.331.216, un usuario inhala aire a través del dispositivo que hace que gire un recipiente de polvo montado en él. El polvo existente en el recipiente se fluidifica y distribuye en la corriente de aire que es inhalada por el usuario. Para una distribución óptima, se ha encontrado que las partículas de medicamento en polvo deben ser comparativamente libremente fluyentes y sin embargo deben tener un tamaño de partícula final inferior a aproximadamente 10 micras para garantizar una adecuada penetración del medicamento en los pulmones del usuario. Estos dos requerimientos son a primera vista mutuamente excluyentes, pues

20 to que tales polvos finos no son suficientemente libremente fluyentes. Se ha encontrado ahora que este problema puede mitigarse o superarse, dándole al medicamento en polvo la forma de pequeñas píldoras o gránulos blandos, que fluirán satisfactoriamente dentro del recipiente, siendo sin embar-

30

1 go de una coherencia interna suficientemente baja para
deshacerse en partículas de medicamento más finas, de un
tamaño terapéuticamente eficaz, en la corriente de aire
turbulenta alrededor del extremo del recipiente. La forma-
5 ción del medicamento en forma de píldoras o gránulos blan-
dos ayuda también al llenado del medicamento en cápsulas
y puede permitir que en la composición se omitan diluyen-
tes, tales como lactosa de grano grueso, que se han incor-
porado antiguamente en las composiciones de inhalación de
10 polvo.

Por consiguiente, la presente invención propor-
ciona un medicamento en forma de píldora o gránulo, en el
cual la píldora o gránulo es blando, tiene un diámetro de
10 a 1.000, preferiblemente de 30 a 500 micras, y compren-
15 de una aglomeración de partículas de medicamento individuales,
de las cuales por lo menos el 90% y, preferiblemente por lo
menos el 95% en peso, tienen un diámetro inferior a 10 mi-
cras, caracterizado porque las píldoras o gránulos tienen

(i) una "Reducción de Carga Transmitida Total"
20 (como se define en lo que sigue) de más de 100, preferible-
mente mayor de 400, más preferiblemente mayor de 800, y,
lo más preferiblemente, mayor de 1.000 gramos, y/o

(ii) un producto de "Reducción de Carga Transmi-
tida Total" (como se define en lo que sigue) y un "Retardo
25 de Respuesta" (como se define en lo que sigue) de más de
30, preferiblemente mayor de 40 y, más preferiblemente,
entre 40 y 1.000 gramos/cm, y/o

(iii) un "retardo de respuesta" (como se define
en lo que sigue) de por lo menos 0,3, preferiblemente de
30 por lo menos 0,4 y, más preferiblemente, de entre 0,4 y

1 0,8 cm.

5 La píldora o gránulo blando tiene, preferiblemente, una coherencia interna tal que la píldora o gránulo permanece intacto cuando se carga en un recipiente, por ejemplo en una cápsula, utilizando máquinas llenadoras automáticas o semiautomáticas, en las condiciones de transporte y de almacenamiento, y cuando se fluidifica dentro de un recipiente en el dispositivo desde el cual se pretende distribuir las píldoras o gránulos, y que sin embargo puede deshacerse en partículas de un tamaño terapéutica-
10 mente eficaz fuera del recipiente, cuando aquél se descarga del recipiente.

15 El medicamento en las píldoras o gránulos blandos de la invención, puede ser seleccionado de un amplio margen de medicamentos en polvo y puede estar en forma amorfa o cristalina, y puede haber sido triturado, por ejemplo molido, y, si es necesario, clasificado o tamizado, por ejemplo en un tamiz de chorro de aire, para obtener un tamaño adecuado, o puede haber sido preparado por cristalización directa hasta el tamaño deseado. Sin embargo,
20 se prefiere que el medicamento sea uno que haya de ser administrado por inhalación y que tenga un número de partículas sustancial, por ejemplo mayor del 95% en peso, de un tamaño inferior a 10 micras, por ejemplo, entre 0,01 y
25 10 y, preferiblemente, entre 1 y 4 micras de diámetro, antes de la incorporación a las píldoras blandas de la invención. Deseablemente, las partículas de medicamento individuales son aglomerantes por sí mismas, como es usualmente el caso con un material higroscópico. Ejemplos de medicamentos adecuados incluyen aquellos adecuados para el tra-
30

1 tamiento por inhalación de enfermedades alérgicas de las
vias respiratorias, tales como

5 las sales farmacéuticamente aceptables de 1,3-bis
(2-carboxi-cromon-5-iloxi) propan-2-ol, sales farmacéutica-
mente aceptables de 1,3-bis-(2-carboxicromon-7-iloxi)pro-
pan-2-ol, aminas simpatomiméticas (por ejemplo, isopre-
nelina, efedrina o iscetarina y sales de las mismas), an-
tibióticos (por ejemplo tetraciclina), esteroides, enzimas,
vitaminas y antihisteminas. Si se desea, se puede utili-
zar una mezcla de medicamentos, por ejemplo, una mezcla de
10 la sal disódica de 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)propan-
2-ol (conocida comunmente como cromoglicato sódico, cromo-
glicato disódico o cromolinsodio) e isoprenelina.

15 Las píldoras o gránulos pueden contener otros
ingredientes, por ejemplo, diluyentes, colorantes y agen-
tes aromatizantes. Si el medicamento no es aglomerante por
sí mismo, por ejemplo higroscópico, puede ser deseable in-
corporar una pequeña porción de un aglomerante en las píld-
oras o gránulos blandos. Los aglomerantes adecuados inclu-
yen goma de scacia, goma de tragacanto, celulosas, tales co-
20 mo sales y éteres de carboximetilcelulosa, dextrano y solu-
ciones de azúcar. Si el medicamento no es humedecido fácil-
mente puede ser deseable incorporar una pequeña proporción de
un agente tensioactivo en las píldoras o gránulos blandos
y/o utilizar un disolvente en la preparación de los mismos.
25 En general, se prefiere no utilizar un aglomerante, agen-
te tensioactivo ni disolvente (distinto del agua) en las
píldoras o gránulos blandos.

30 Cuando el medicamento es higroscópico, una pe-
queña proporción de agua, la cual, si es necesario se aña-

1 de el medicamento en fase de vapor, para las píldoras, y
en fase líquida, para los gránulos, es usualmente suficien
te para actuar como aglomerante. El contenido de humedad
5 físicas del material particular, por ejemplo, para el cro-
moglicato disódico, la solicitante prefiere que las píldo-
ras o gránulos blandos contengan menos del 15% y, prefe-
riblemente, entre 8 y 11% en peso de agua.

El tamaño de las píldoras o gránulos blandos de
10 la invención puede variar dentro del margen indicado en-
teriormente, para adecuarse a los dispositivos desde los
cuales han de ser distribuidos. Para un dispositivo deter-
minado, existe un tamaño óptimo para la píldora o gránulo,
para una óptima fluidificación de las píldoras o gránulos
15 blandos, y esto puede ser fácilmente determinado mediante
simples ensayos, por ejemplo, determinando la fluidifica-
ción de píldoras o gránulos extremadamente resistentes,
dentro del dispositivo que se pretende utilizar. La soli-
citante ha encontrado también que una distribución óptima
20 de las píldoras o gránulos blandos está relacionada con
el tamaño del orificio del recipiente, a través del cual
han de salir las píldoras o gránulos. La solicitante pre-
fiere que las píldoras o gránulos tengan un tamaño compren-
dido entre una veinteava parte y una quinta parte del diá-
metro del orificio, el cual tiene, usualmente, un diámetro
25 comprendido entre 500 y 2.000 por ejemplo, de aproximadamen-
te 700 a 1.500 micras.

Como guía general, la solicitante ha encontrado
que las píldoras o gránulos blandos satisfactorios para
30 ser utilizados en los insufladores del tipo descrito en la

1 patente británica número 1.122.284 (comercialmente asequi-
ble bajo la marca registrada "Spinhaler") y movidos por
2 inhalación humana, tienen un tamaño medio comprendido en
3 el margen de 50 a 250 micras, preferiblemente un tamaño
4 medio en el margen de 120 a 160 micras y, lo más preferi-
5 blemente, un tamaño medio de aproximadamente 140 micras.

Las píldoras o gránulos blandos deben ser lo su-
ficientemente coherentes para ser cargados en recipientes,
transportados y almacenados, ya que no debe ocurrir en es-
tas condiciones ningún desmenuzamiento apreciable de las
10 píldoras o gránulos blandos.

De lo que antecede se apreciará que las píldoras
o gránulos blandos que tienen propiedades satisfactorias
pueden obtenerse mediante varias permutaciones del tamaño
15 y de la coherencia. A modo de ejemplo, se ha encontrado
que para píldoras o gránulos blandos que han de ser dis-
tribuidos desde una cápsula de gelatina de 6,4 mm de diáme-
tro y que tiene dos orificios de 0,8 mm de diámetro en un
hombro o saliente de la misma, montada en un dispositivo
20 (asequible comercialmente bajo la marca registrada "Spinha-
ler") de acuerdo con la patente británica número 1.122.284,
que tiene un eje de alambre estirado de 2,03 mm de diámetro,
articulado en un tubo de apoyo de nylon duro de 13 mm de
longitud, y que tiene un diámetro interior de 2,08 mm en
25 su extremo interior (es decir, el extremo que aloja el ex-
tremo libre del eje) y de 2,44 mm en su otro extremo, y en
el cual se hace girar la cápsula alrededor de su eje a una
velocidad de aproximadamente 1.800 revoluciones por minuto,
30 mediante una corriente de aire que tiene un caudal de 60

1 litros por minuto, es deseable que las píldoras tengan un tamaño medio de aproximadamente 140 micras. Es especialmente preferido que las píldoras o gránulos estén hechos de cromoglicato disódico.

5 Las píldoras o gránulos blandos son preferiblemente tales que cuando se alojen en cápsulas de gelatina de 6,4 mm de diámetro, que contienen cada una de ellas 20 mg del medicamento en forma de píldoras o gránulos blandos, éstos satisfacen los criterios establecidos en los ensayos
10 (a) y (b) siguientes:

(a) Ensayo de dispersión.

Las cápsulas cargadas se montan en el soporte de la cápsula del insuflador de polvo (que tiene las dimensiones específicas indicadas inmediatamente antes) de la memoria de la patente británica número 1.122.284, y se perforan
15 para producir dos orificios de 0,8 mm de diámetro en un hombro de la cápsula. La dispersión del medicamento en la nube distribuida por insuflador, se determina utilizando una versión modificada del elemento de choque líquido de
20 etapas múltiples, descrito en la memoria de la patente británica número 1.081.881. El elemento de choque modificado se ilustra en la figura 3, la cual representa una sección transversal a través del elemento de choque.

En la figura 3, el insuflador de polvo 1 está
25 situado en el manguito tubular 2 de caucho mediante el cual está conectado el tubo acodado de vidrio 3. El extremo inferior del tubo de vidrio 3 está insertado en un recipiente 4, el cual está parcialmente lleno de agua destilada 5 y tiene un disco de choque poroso 6. Conectada a un lado
30 del recipiente 4 hay una unidad de filtro 7, la cual a su

1 vez esté conectada a una bomba de vacío a través del tubo
8. Las dimensiones del dispositivo se dan a continuación:

	a - a	35 mm
	b - b	150 mm
5	c - c	19 mm
	d - d	30 mm
	e - e	55 mm
	f - f	100 mm
	g - g	4 mm
10	h - h	38 mm
	i - i	6 mm
	j - j	10 mm

El insuflador se inserta en el extremo superior
horizontal del tubo de vidrio y se aspira aire a 60 litros
15 por minuto, durante 30 segundos. De esta manera, se tratan
por lo menos 5 cápsulas y se saca un promedio de los re-
sultados. El peso del medicamento recogido sobre el filtro
y el del resto del aparato y el del insuflador, se deter-
mina espectrofotométricamente después de disolverlo en un
20 volumen apropiado de agua destilada (o por cualquier otro
método apropiado).

Las píldoras o gránulos blandos se dispersen sa-
tisfactoriamente, si sobre el filtro del elemento de cho-
que líquido se encuentra un promedio total para cada cáp-
25 sula de por lo menos 8%, preferiblemente de por lo menos
10% y, lo más preferiblemente, de por lo menos 14% en peso
del medicamento.

(b) Ensayo de vaciado.

Las cápsulas cargadas se montan en el soporte de
30 La cápsula del insuflador de polvo (que tiene las dimen-

1 siones específicas indicadas anteriormente) de la memoria
de patente británica número 1.122.284, y se perforan pa-
ra producir dos orificios de 0,8 mm de diámetro en un hom-
bro de la cápsula. El insuflador se coloca en un dispositi-
5 vo destinado a aspirar aire a través de él durante 2,5
segundos, sin que el caudal de aire exceda en ningún momen-
to de 60 litros por minuto, y manteniéndolo a 60 litros por
minuto durante por lo menos dos segundos. La cápsula mon-
tada en el insuflador se somete a 4 aspiraciones, como se
10 han descrito, y se determina el peso del material que queda
en la cápsula. El método anterior se repite 20 veces y se
determina el promedio de los resultados.

Las píldoras o gránulos blandos se descargan sa-
tisfactoriamente si se ha descargado desde cada cápsula un
15 promedio de por lo menos el 50%, preferiblemente de por
lo menos el 75% y, lo más preferiblemente, de por lo menos
el 90% en peso del material.

Los siguientes ensayos son también importantes
para definir las píldoras o gránulos de la invención:

20 (c) Retardo de respuesta.

El retardo de respuesta puede ser medido median-
te un dispositivo (asequible en la Instron Limited, Corona-
tion Road, High Wycombe, Buckinghamshire, Inglaterra, como
modelo TM-SM) para la medida de las propiedades de esfuer-
25 zo/deformación de materiales. Este dispositivo se ilustra
en la figura 2 y comprende un punzón 1 capaz de encajar aju-
stadamente en una matriz 2 de 4 mm de diámetro y de 1,55 cm
de longitud. La matriz está abierta por el extremo superior,
salvo cuando el punzón está insertado en este extremo, y
30 está cerrada por el extremo inferior por la superficie de

1 una célula piezoeléctrica 3 conectada a un registrador des-
tinado a registrar las cargas comprendidas entre 1 y 1.000
gramos. Durante el funcionamiento, el material a ensayar
4 se carga cuidadosamente en la matriz, de tal manera que
5 se evite el puenteado, y la superficie se nivela con la
parte superior de la matriz. El punzón se introduce a una
velocidad constante en la matriz desde el extremo superior,
y la carga transmitida a la célula piezoeléctrica se re-
gistra gráficamente. El retardo de respuesta se define co-
mo la distancia en cm que recorre la punta del punzón por
10 debajo de la parte superior de la matriz, antes de que la
célula piezoeléctrica registre una respuesta de 1 g.

(d) Reducción de carga transmitida total.

Se ha encontrado también que con medicamentos de
15 acuerdo con la invención, que se dispersan satisfactoria-
mente, la carga aplicada transmitida a la célula piezoeléct-
rica en el dispositivo descrito en (c) anterior, no aumen-
ta constantemente (véase por ejemplo la figura 1). En di-
cha figura 1 en ordenadas se representa la carga detectada
20 por la célula piezoeléctrica. En abscisas se representa la
distancia recorrida por la parte del punzón en centímetros
medida desde la superficie original del lecho de polvo.
El punto 0 más lejos del eje de ordenadas representa la
iniciación. El retroceso de la curva, o la "disminución"
25 de la carga en gramos, puede ser denominado como la "Reduc-
ción de Carga Transmitida Total" del material bajo ensayo.
Por lo tanto, la "Reducción de Carga Transmitida Total" pue-
de ser definida como la suma de las reducciones de la car-
ga transmitida detectadas por la célula piezoeléctrica,
30 mientras la carga registrada en actuación sobre la célula

1 progresa desde 0 a 1.000 g.

Se ha encontrado que el parámetro más útil para la definición de las píldoras o gránulos de acuerdo con la invención, es el producto de la "Reducción de Carga Transmitida Total" por el "Retardo de Respuesta".

Las píldoras y gránulos de acuerdo con la invención tienen una densidad aparente, en estado suelto, inferior a la de los gránulos o píldoras producidas por técnicas convencionales. Por lo tanto, las píldoras y gránulos blandos de cromoglicato disódico tienen una densidad aparente, en estado suelto, inferior a 0,3 g por cm^3 , preferiblemente entre 0,2 y 0,3 g por cm^3 y, lo más preferiblemente, entre 0,22 y 0,28 g por cm^3 .

En otro aspecto, la invención proporciona también una cápsula, cartucho o recipiente similar, que contiene píldoras o gránulos blandos de la invención, opcionalmente en asociación con otras píldoras, gránulos o partículas. Se prefiere que el recipiente se llene, de una manera suelta, hasta menos del 80% aproximadamente en volumen, preferiblemente hasta menos de aproximadamente un 50% en volumen, con las píldoras o gránulos blandos de la invención. Desde luego, las píldoras o gránulos blandos no deben ser densificados o compactados en el recipiente. Se prefiere que el recipiente, por ejemplo la cápsula, contenga entre 10 y 100 mg de las píldoras o gránulos blandos. El recipiente puede ser perforado convenientemente (y sobrecubierto, por ejemplo, con una sobrecubierta de plástico) durante su producción y, seguidamente, puede ser utilizado, después de retirar la sobrecubierta, en un dispositivo de inhalación que no tiene mecanismo de perforación.

1 Si se desea utilizar las píldoras o gránulos de
la invención en asociación con otros ingredientes, tales
como colorantes, edulcorantes o excipientes, tales como
5 lactosa, estos otros ingredientes pueden ser aplicados a
las píldoras o gránulos, o mezclados con ellos, utilizan-
do técnicas convencionales. Se prefiere que las píldoras
o gránulos blandos de la invención contengan solamente
medicamento y agua y que no estén mezclados con otros in-
10 gredientes.

Las píldoras o gránulos blandos de la invención
15 pueden ser producidos por varios métodos.

Así, de acuerdo con la invención, se proporcio-
na un método para la producción de píldoras o gránulos blan-
dos de acuerdo con la invención, que comprende someter
15 partículas de medicamento (opcionalmente mezcladas con
cualquier otro ingrediente que se desee incorporar a las
píldoras), las cuales o bien son aglomerantes por sí mis-
mas de una manera intrínseca, o han sido convertidas en
aglomerantes por sí mismas, a una aglomeración controlada.

20 Esta aglomeración controlada puede ser realizada mediante

(a) extrusión de las partículas de medicamento
a través de una abertura,

(b) aglomeración controlada en un lecho fluidi-
25 ficado, o

(c) secado por pulverización de una solución o
suspensión del medicamento.

En el método (a) que es el método preferido, un
medicamento finamente dividido, que tiene por ejemplo un
tamaño de partícula medio en el margen de 0,01 a 10 micras,
30 puede ser sometido, si es necesario, a un tratamiento ini-

1 cial para hacer que las partículas de polvo sean aglomeran-
tes por sí mismas. Así, si el medicamento es de naturale-
za higroscópica, el tratamiento puede realizarse por ex-
posición al agua de las partículas de polvo.

5 Cuando se requieren píldoras blandas, las partí-
culas de polvo pueden ser sometidas a una atmósfera hú-
meda, por ejemplo a una temperatura comprendida entre -
aproximadamente 15° y 50°C. Aunque la cantidad de agua
necesaria para conseguir unas adecuadas propiedades para
10 que se aglomeren por sí mismas, puede variar de medica-
mento a medicamento, no será necesario usualmente aumen-
tar el contenido de agua del polvo más allá de aproxima-
damente un 1% en peso, por ejemplo de 5 a 10%, cuando se
requieren píldoras blandas. Cuando el medicamento no es
15 higroscópico, las propiedades necesarias para que se aglo-
meren por sí mismas, pueden ser comunicadas mediante la
adición de un aglomerante farmacéuticamente aceptable, por
ejemplo, uno seleccionado entre los mencionados anterior-
mente, o tratando el polvo con un líquido (en condiciones
20 cuidadosamente controladas), el cual puede ser evaporado
para que produzca puentes de un residuo sólido que aglome-
ren las partículas de polvo, o que provoque un adecuado
contacto entre las partículas. Se apreciará que la nature-
leza del aglomerante puede afectar a la coherencia de la
25 píldora o gránulo resultante, formado a partir del medica-
mento tratado. Si se desea, se puede utilizar una solución
aglomerante con un medicamento higroscópico, con el fin
de mejorar la coherencia interna de la píldora o gránulo
resultantes. Una vez que se ha hecho que las partículas
30 sean aglomerantes por sí mismas, éstas se hacen pesar (op-

1 cionalmente, después de haber sido volteadas por ejemplo
en un tambor o bandeja durante un tiempo controlado) a
través de una abertura del tamaño aproximado de las pí-
doras deseadas, por ejemplo, se las hace pasar forzadamen-
te a través de aberturas de un tamiz vibrador, el cual
5 tiene una abertura de malla similar al tamaño final desea-
do de la píldora o gránulo. El producto de este paso a
través de una abertura, son píldoras del medicamento pre-
viamente formadas.

10 Cuando se requieren gránulos blandos, las partí-
culas de polvo pueden ser mezcladas con un exceso de un
disolvente adecuado, por ejemplo agua líquida, y el mate-
rial humedecido se hace pasar a través de una abertura,
por ejemplo un tamiz, tal como un tamiz vibrador, de una
abertura de malla aproximadamente igual o mayor, que el
15 tamaño requerido para los gránulos finales y, seguidamen-
te, se seca el material tamizado resultante hasta el con-
tenido final deseado de disolvente, por ejemplo, agua.
A continuación, el material puede ser granulado en seco
para dar el producto requerido.

20 Cuando se desea incorporar otro ingrediente,
por ejemplo un aglomerante, a los gránulos blandos, el
otro ingrediente puede ser mezclado convenientemente, bien
sea con el medicamento antes de ser humedecido éste, o bien
puede incorporarse el disolvente utilizado para humedecer
25 el medicamento.

La cantidad de agua o de otro disolvente, utili-
zada en la granulación puede ser crítica, en ciertas cir-
cunstancias. Así, se ha encontrado que con el cromoglica-
to disódico (DSCG), la utilización de una cantidad mayor
de aproximadamente un 25% en peso de agua (medida en base
30 al DSCG seco) hace que los gránulos sean demasiado resig

1 tentes y no posean propiedades de dispersión satisfac-
torias. Por lo tanto, se prefiere utilizar entre aproxi-
madamente 12 y 25 % y, preferiblemente, entre 17 y 23% en
peso de agua, en la granulación del cromoglicato disódico.

5 El secado se efectúa preferiblemente en una es-
tufa de aire caliente, forzado por convección y calentado
previamente. La temperatura de secado esté comprendida,
deseablemente, entre 60 y 100°C y, más especialmente, en-
tre 80 y 90°C.

10 Los gránulos blandos pueden ser producidos, tam-
bién, mediante aglomeración controlada del medicamento en
un lecho fluidificado, o mediante secado por pulveriza-
ción de una solución o suspensión del medicamento.

15 En el procedimiento (b), las partículas finas
de medicamento que han de ser configuradas en forma de
píldoras o gránulos, pueden ser suspendidas, junto con
cualesquiera otros ingredientes que se desee incorporar
a las píldoras o gránulos, en una corriente de gas, en un
aparato de lecho fluidificado. Cuando ha de configurarse
20 en píldoras o gránulos un material higroscópico, el con-
tenido de agua del material sólido puede ajustarse median-
te variación de la humedad de la corriente de gas que pe-
sa a través del lecho fluidificado, o mediante pulveri-
zación de agua dentro del lecho. El medicamento puede ser
25 tratado en el lecho fluidificado durante un tiempo y en
unas condiciones, suficientes para producir píldoras o
gránulos previos, de la coherencia interna y tamaño desea-
dos.

30 En el procedimiento (c), una solución o, más
preferiblemente, una suspensión del medicamento, puede ser

1 secada por pulverización para producir un gránulo blando.
Se prefiere utilizar una suspensión de partículas indivi-
duales de medicamento del tamaño de partícula l deseado,
conteniendo también la suspensión cualesquiera otros in-
5 gredientes que se deseen incorporar a los gránulos. El
líquido de la suspensión es preferiblemente un material
que no sea disolvente del medicamento o que sea un mal
disolvente del mismo, de tal manera que no se formen puen-
tes de medicamento, o no se formen muchos, entre las
10 partículas de medicamento, durante el secado por pulveri-
zación. Cuando se desea en el producto una cantidad con-
trolada de agua, puede incluirse en el líquido de la sus-
pensión una cantidad correspondientemente mayor de agua.

El grado de densificación del polvo tratado du-
15 rante la aglomeración controlada, variará de acuerdo con
el método y polvo utilizados en la aglomeración. Sin em-
bargo, como guís, se ha encontrado que se pueden formar
píldoras previas adecuadas mediante el procedimiento (a),
a partir de un polvo de cromoglicato disódico que contiene
20 entre aproximadamente 8 y 10% en peso de agua, haciendo
pasar forzosamente el polvo a través de un tamiz que ten-
ga aberturas de un tamaño de aproximadamente 150 micras.

Las píldoras previas producidas por cualquiera
de los anteriores procedimientos, pueden ser sometidas,
25 si se desea o si es necesario, a volteo y agitación, uti-
lizando métodos convencionales, hasta que se consigan el
tamaño, forma y coherencia deseadas para las píldoras.
Se prefiere que una proporción, por ejemplo una mayoría,
de las píldoras blandas y, especialmente, de las píldoras
30 blandas de cromoglicato disódico, sean aproximadamente es-

1 féricas. Convenientemente, el volteo y la agitación se
realizan en una máquina de producción de píldoras del ti-
po de bandeja o tambor. El tratamiento de las píldoras pre-
vias en una máquina como ésta, se realiza hasta que la
5 mayoría de las píldoras de la carga tengan un tamaño com-
prendido en el margen deseado. El tamaño de las píldoras
previas utilizadas y las condiciones utilizadas en su agi-
tación y volteo, pueden variarse de la manera conocida
para conseguir el tamaño final deseado para la píldora
10 blanda. El tiempo durante el cual se voltean las píldoras
es, en ciertas circunstancias, importante para la produc-
ción de píldoras blandas viables. El efecto del volteo y
de la agitación de las píldoras es, en general, reforzar-
las y aumentar su tamaño ligeramente, y hacerlas más aproxi-
15 madamente esféricas de forma.

Como se ha indicado anteriormente, el producto
final que se obtiene por la operación de agitación o vol-
teo, tendrá una gama de tamaños aproximados al tamaño me-
dio deseado. El producto puede ser clasificado, por ejem-
20 plo tamizado, para eliminar el material de tamaño excesi-
vo e insuficiente. Los materiales de tamaño excesivo e
insuficiente, pueden, si se desea, ser desmenuzados a la
forma de partículas muy finas y recirculados a la etapa
de aglomeración.

25 Las píldoras o gránulos blandos finales pueden
ser introducidos en cualquier forma adecuada de recipien-
te, tal como una cápsula o cartucho. Si se desea utilizar
las píldoras o gránulos de la invención, en asociación
con otros ingredientes, tales como colorantes, edulcoran-
30 tes o excipientes, tales como lactosa, estos otros ingre-

1 dientes pueden ser aplicados a las píldoras o gránulos,
o mezclados con ellos, utilizando técnicas convencionales.
Se prefiere que las píldoras o gránulos blandos de la in-
vención contengan solamente medicamento y agua. Las píld-
5 doras o gránulos blandos pueden ser utilizados también,
en mezcla con hasta un 75% en peso de partículas de me-
dicamento, libres, que tengan un diámetro comprendido en-
tre 0,01 y 10 micras.

De acuerdo con la presente invención, se propor-
10 ciona también un método de aplicación de un medicamento,
por ejemplo de cromoglicato disódico, a un paciente, por
medio de inhalación, siendo dispersado el medicamento en
una corriente de aire, caracterizado porque un recipiente
perforado que contiene píldoras o gránulos blandos de acuer-
15 do con la invención, se hace girar y vibrar en una corrien-
te de aire, la cual es inhalada por el paciente. La rota-
ción y vibración pueden ser producidas, convenientemente,
por uno cualquiera de varios dispositivos, por ejemplo,
el dispositivo de la memoria de la patente británica núme-
20 ro 1.122.284. Es conocido que el cromoglicato disódico es
utilizable en el tratamiento del asma y de la rinitis.

En esta memoria, el término "píldora" se utili-
za para designar un aglomerado que se mantiene unido me-
diante fuerzas entre partículas (por ejemplo fuerzas de
25 Van der Waal) y se produce, típicamente por un procedimien-
to que implica vapor de agua. Las píldoras son, en general,
de forma esférica. El término "gránulos" se utiliza para
designar un aglomerado que se mantiene unido mediante puen-
tes entre las partículas. En el caso de un gránulo blando,
30 estos puentes son quebradizos o frágiles. Los gránulos pue-

1 den ser de casi cualquier configuración. Los gránulos se producen típicamente, sobrehumedeciendo el medicamento con disolvente, por ejemplo agua, y, seguidamente, eliminando algo del disolvente.

5 La invención se ilustrará ahora mediante los siguientes ejemplos, en los cuales, todas las partes y porcentajes son en peso, a menos que se indique otra cosa.

Ejemplo 1.

10 El contenido de humedad del cromoglicato disódico micronizado, que, por lo menos un 98% del mismo, tiene un tamaño de partícula inferior a 10 micras y que tiene un diámetro medio, en gran parte, de entre 1 y 3 micras, se ajustó desde un valor inicial de 4 a 6% en peso, hasta un valor de aproximadamente 9,5% en peso, exponiendo el
15 polvo sobre una bandeja a una atmósfera de humedad relativa de 33%, a 18-24°C.

Una vez que se hubo conseguido el contenido de humedad deseado, el polvo tratado fue volcado (después de un volteo inicial opcional en un aparato productor de píldoras del tipo de tambor) sobre un tamiz de acero inoxidable de 150 micras de abertura de malla, en un tamizador vibratorio de Russel, que funcionaba a una frecuencia de
20 1000 ciclos por segundo. El polvo sobre el tamiz se forzó a pasar a través de las aberturas del tamiz, utilizando una espátula de acero inoxidable que se presionaba por encima de la superficie del tamiz. El material que sale del tamizador en forma de partículas con un diámetro medio de
25 partícula de aproximadamente 150 micras, se alimentó directamente a un aparato productor de píldoras del tipo de tambor, dispuesto de manera que giraba alrededor de un eje
30

1 horizontal. El tambor del aparato productor de píldoras
era de aproximadamente 0,3 metros de diámetro interior y
de 0,37 m de longitud, con un extremo cerrado y el otro
5 extremo provisto de un hombro troncocónico, que conducía
a un orificio de 0,18 metros, a través del cual se podía
cargar o retirar del tambor el material. El interior del
tambor estaba altamente pulimentado. Dos kg del material
procedente del tamizador, fueron cargados en el tambor,
el cual se hizo girar entonces a una velocidad periférica
10 de 0,38 m por segundo \pm 0,025 m por segundo, durante 15
minutos. Al final de este tiempo, las píldoras blandas
tenían un diámetro de partícula medio de 135 micras y no
más del 10% en peso era retenido por un tamiz de 350 micras
de abertura de malla, y no menos del 90% en peso, era re-
15 tenido por un tamiz de 63 micras de abertura de malla.
El contenido de humedad de las píldoras blandas finales
estaba comprendido en el margen de 8,5 a 10,5% en peso.

Se apreciará que aquellas operaciones del proce-
dimiento realizadas después del ajuste del contenido de
20 humedad del polvo inicial, deben ser realizadas en condi-
ciones de humedad controlada, de tal manera que no se al-
tere apreciablemente el contenido de agua del polvo. El
agua utilizada en el procedimiento debe ser estéril y el
aire utilizado en el procedimiento, debe ser aire de Cla-
se 100.
25

Las píldoras blandas producidas por el procedi-
miento anterior son aproximadamente esféricas y tienen
una estructura abierta y suelta y una superficie esponjosa,
cuando se observen al microscopio.

30 Una cantidad de hasta 90 mg, por ejemplo de 40 a

1 60 mg, de las píldoras blandas anteriores, se colocó en
una cápsula de gelatina, que tenía dos orificios de 0,8
5 mm de diámetro perforados en el saliente u hombro de la
misma, la cual se montó en un dispositivo como se des-
cribe en la patente Británica número 1.122.284, que tiene
la construcción y dimensiones detalladas a que se ha he-
cho referencia anteriormente. Cuando se hizo pasar a tra-
vés de este dispositivo aire a un caudal de 60 litros por
10 minuto, se encontró que la carga de la cápsula era consi-
guiente y completamente distribuida en la corriente de aire,
y dispersada para proporcionar una nube de partículas muy
finas adecuadas para inhalación.

Por contraste, cuando el polvo micronizado ini-
cial a partir del cual se habían preparado las píldoras,
15 se ensayó en condiciones idénticas, se distribuía, de en-
sayo a ensayo, una cantidad de polvo comparativamente pe-
queña.

Se obtuvieron resultados similares cuando una
sal disódica de 1,3-bis-(2-carboxicromon-7-iloxi)-propen-
20 -2-ol (6% de agua), sulfato de isoprenalina y tetracicli-
na, se sometieron al procedimiento del ejemplo para obte-
ner píldoras blandas.

Ejemplo 2.

Utilizando el dispositivo ilustrado en la figu-
25 ra 2 y píldoras de cromoglicato disódico de acuerdo con
el Ejemplo 1, se obtuvo un retardo de respuesta de más de
0,4 cm, una Reducción de Carga Transmitida Total de más
de 900 g, y una dispersión de más del 10%.

Ejemplo 3.

30 En la cuba de un mezclador planetario se coloca-

1 ron 1.000 g de cromoglicato disódico micronizado, de un
determinado contenido de agua. La cantidad de agua calculada
para llevar el contenido de humedad del cromoglicato
5 disódico al margen deseado, se añadió entonces gradual-
mente, siendo rascados regularmente los lados de la cuba
del mezclador, para asegurar una distribución uniforme de
la humedad. Seguidamente, el cromoglicato disódico húmedo
se hizo pasar por un tamiz vibrador, que tenía un tamaño
10 de malla de 1.000 micras. A continuación, se secó el pro-
ducto en una estufa de aire caliente, de circulación for-
zada por convección, previamente calentado, a 85°C, duran-
te 2 horas, hasta que el contenido de humedad de los grá-
nulos estuvo comprendido en el margen de 5 a 8% en peso.
Seguidamente los gránulos se tamizaron a través de un ta-
15 miz de 250 micras. Se encontró que los gránulos resultan-
tes fluían bien y podían ser cargados con facilidad en
cápsulas de gelatina.

Ejemplo 4.

20 Utilizando el dispositivo ilustrado en la figu-
ra 2, gránulos de cromoglicato disódico producidos de
acuerdo con el Ejemplo 3, y el ensayo de dispersión tal
como se ha descrito anteriormente, se obtuvieron disper-
siones de más del 10%, para gránulos producidos utilizan-
do de un 10 a un 25% en peso de agua en la etapa de gra-
25 nulación. Estos gránulos tenían retardos de respuesta de
más de 0,3 cm y una reducción de carga transmitida total
de más de 100 g.

1

REIVINDICACIONES

5

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:

10

1ª.- Un método mejorado para la producción de un compuesto medicinal, tal como una sal de 1,3-bis(2-carboxi-cromon-5-iloxi)propan-2-ol, en forma de píldoras o gránulos blandos, en el cual la píldora o gránulo blando tiene un diámetro de 10 a 1.000 micras, y comprende una aglomeración de partículas de medicamento individuales, el 90% de las cuales por lo menos tiene un diámetro inferior a 10 micras, que comprende la aglomeración controlada de medicamento que comprende partículas de medicamento individuales, el 90% de las cuales, por lo menos, tiene un diámetro inferior a 10 micras, caracterizado porque las píldoras o gránulos tienen (i) una "Reducción de Carga Transmitida Total" de más de 100 gramos, y/o (ii) un producto de "Reducción de Carga Transmitida Total" y de "Retardo de Respuesta" de más de 30 gramos/cm, y/o (iii) un "Retardo de Respuesta" de por lo menos 0,3 cm.

15

20

25

2ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual, en el ensayo de dispersión tal como ha sido descrito en lo que antecede, un total promedio de por lo menos un 8% en peso de medicamento se encuentra sobre el filtro del elemento de choque líquido.

30

3ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1ª o 2ª, en el cual, en el ensayo de vaciado tal como se ha descrito en lo que antecede, un pro-

R9

1 medio de por lo menos un 50% en peso del material ha sido vaciado de cada cápsula.

4ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual las partículas
5 de medicamento individuales son aglomerantes por sí mismas.

5ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el medicamento
10 es un medicamento de inhalación para el tratamiento de las enfermedades alérgicas producidas por los tubos o cánulas de ventilación.

6ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 5ª, en el cual el medicamento de inhalación comprende una sal farmacéuticamente aceptable de 1,3-bis(2-carboxicromon-
15 5-iloxi)propen-2-ol.

7ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 6ª, en el cual el medicamento de inhalación comprende cromoglicato disódico.

8ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 7ª, en el cual el medicamento contiene menos de un 15% en
20 peso de agua.

9ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual la aglomeración controlada comprende extruir el medicamento que comprende
25 las partículas de medicamento individuales, a través de una abertura.

10ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 9ª, en el cual la aglomeración controlada comprende forzar el medicamento que comprende partículas de medicamento
30 individuales, a través de un tamiz de un tamaño de

pey

1 malla similar al tamaño de píldora final deseado.

5 11ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el medicamento que comprende partículas de medicamento individuales, se somete a un tratamiento inicial para hacer que las partículas sean aglomerantes por si mismas.

10 12ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, en el cual el medicamento es higroscópico y el tratamiento inicial comprende humedecer las partículas de polvo, exponiéndolas a una atmósfera húmeda a una temperatura comprendida entre 15 y 50°C.


13ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el cual el producto de la aglomeración controlada se somete a volteo y agitación.

15 14ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 1ª, para la producción de un gránulo blando, que comprende mezclar las partículas de medicamento individuales con un exceso de disolvente, hacer pasar el material humedecido a través de una abertura de un tamaño entre igual y
20 mayor que el tamaño requerido para los gránulos finales y, seguidamente, secar el material resultante hasta el contenido de disolvente final deseado.

25 15ª.- Un método de acuerdo con la reivindicación 14ª, en el cual el medicamento es cromoglicato disódico, el disolvente es agua y el contenido de agua del cromoglicato disódico, antes del secado, es de 12 a 25%.

16ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 14ª o 15ª, en el cual la temperatura de secado es de 60 a 100°C.

30 17ª.- Un método de acuerdo con cualquiera de las



1 reivindicaciones 1ª a 16ª, en el cual el medicamento com-
prende cromoglicato disódico y las píldoras o gránulos
tienen una densidad aparente en forma suelta, inferior a
0,3 g por cm³.

5 18ª.- Un método mejorado para la producción de un
compuesto medicinal, tal como una sal de 1,3-bis(2-carbo-
xi-cromon-5-iloxi)propan-2-ol, en forma de píldoras o grá-
nulos blandos.

10 Tal y como se ha descrito en la Memoria que antece-
de, representado en los dibujos que se acompañan y para
los fines que se han especificado.

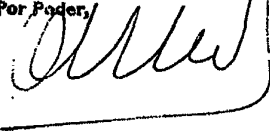
Esta Memoria consta de VEINTISIETE hojas escritas
a máquina por una sola cara.

Madrid, 20.ENE 1978

15

P.A.

Alberto de Elizaburu
For Pader,



20

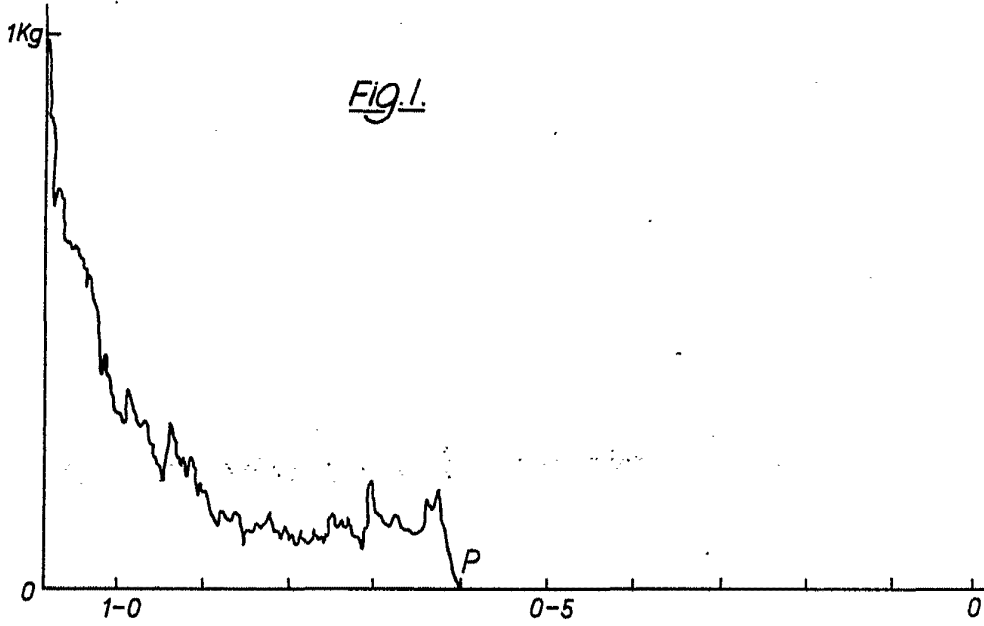
25

30

170178

VAL





Alberio de Elizaburu
Por Redu

Alberto di Elabbato
Pat. No. 111,111

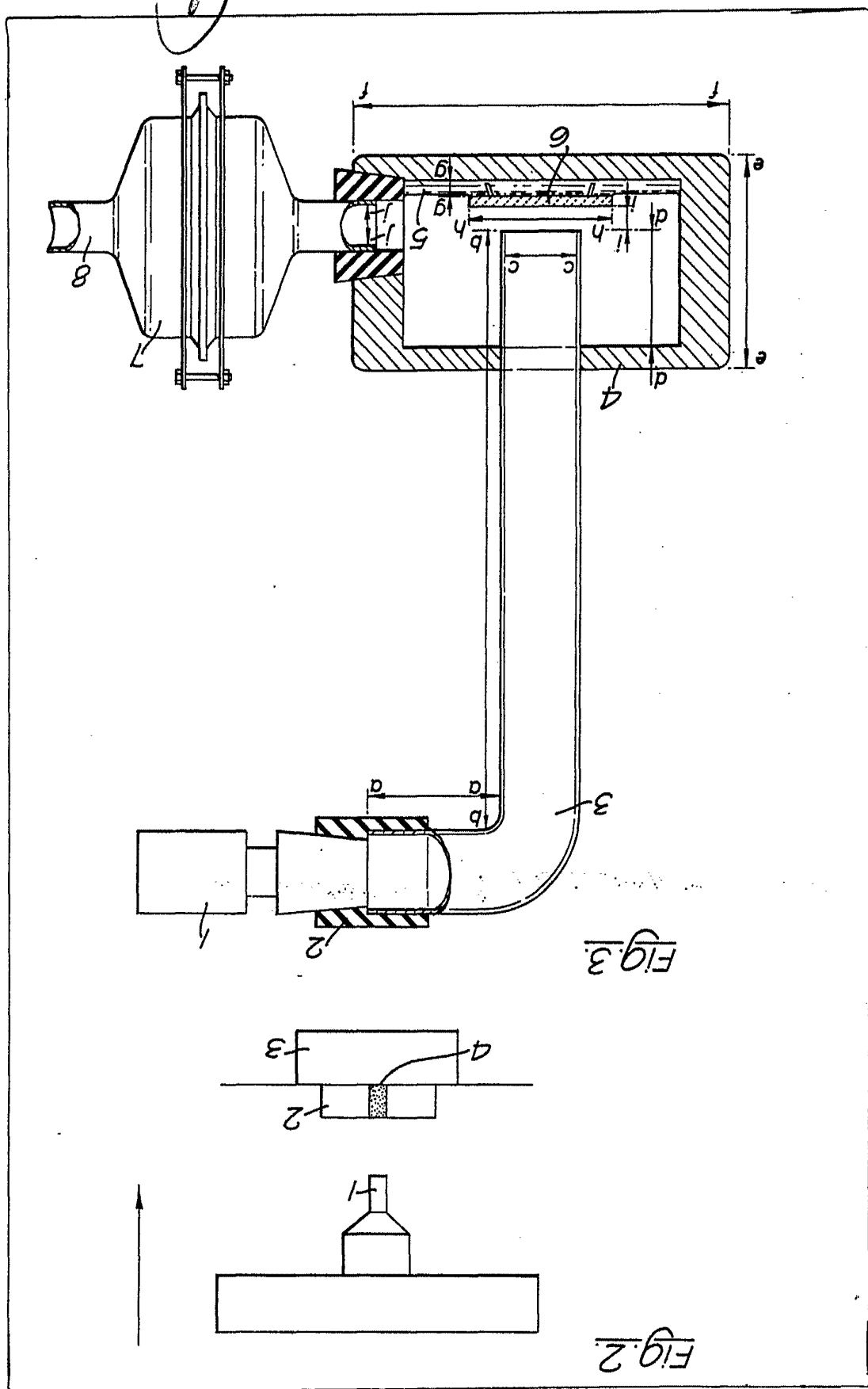


FIG. 3

FIG. 2