



10	ES	11	NUMERO	10	A3
		21	4 78 422		
		22	FECHA DE PRESENTACION		
			8-3-79		

Concedido el Registro de acuerdo con los datos que figuran en la presente descripción y según el contenido de la Memoria adjunta.

**PATENTE DE INTRODUCCION**

47	FECHA DE PUBLICIDAD	51	CLASIFICACION INTERNACIONAL
			A61K 9/24, 31/30
54	TITULO DE LA INVENCIÓN		
	"UN METODO DE PREPARAR UNA FORMULACION DE TABLETA FARMACEUTICA"		
58	PATENTE EXTRANJERA U OTRA FUENTE DE INFORMACION		
	Basada en las solicitudes de patente de Gran Bretaña, 21-5-76 Nº 20984/76 provisional y 9-5-77 Nº 20984/76 completa		
71	SOLICITANTE (S)		
	FISONS LIMITED		20984/76 CBC/SB
	DOMICILIO DEL SOLICITANTE		
	Fison House, 9 Grosvenor Street, Londres, Inglaterra		
72	INVENTOR (ES)		
73	TITULAR (ES)		
74	REPRESENTANTE		
	D. FERNANDO DE ELZABURU MARQUEZ		(P.- 71.295)

1           Esta invención se refiere a una nueva formulación.  
Durante varios años se ha sabido formular una va-  
riedad de medicamentos antialérgicos con diversos excipien-  
tes, con el fin de presentar los medicamentos en una forma  
5 farmacéuticamente aceptable y conveniente. Sin embargo, se  
ha encontrado que cierto número de los excipientes son, o  
contienen, materiales a los que son alérgicos algunos pa-  
cientes. Así pues, se ha dado la situación anómala de que  
un grupo de pacientes que pueden ser particularmente suscep-  
10 tibles a las alergias serían tratados con un medicamento an-  
tialérgico que se ha formulado con un material capaz de cau-  
sar una reacción adversa, por ej. alérgica.

Según la invención, se proporciona una formula-  
ción farmacéutica en tabletas que comprende un medicamento  
15 antialérgico que tiene actividad similar al cromoglicato de  
sodio, como ingrediente activo, en combinación con un lubri-  
cante y un diluyente, no conteniendo el lubricante ni el di-  
luyente ningún material capaz de causar una reacción adver-  
sa en un paciente alérgico.

20           La formulación contiene además, preferiblemente,  
un material auxiliar de fluidez y/o un aglutinante, no con-  
teniendo el auxiliar de fluidez ni el aglutinante ningún  
material capaz de causar una reacción adversa en un pacien-  
te alérgico.

25           El material capaz de causar una reacción adversa  
en el paciente puede ser un material, por ej. lactosa, que  
puede causar una reacción adversa por causa de una deficien-  
cia enzimática en ciertos individuos, o puede ser un mate-  
rial que contiene trazas residuales de un antibiótico, tal  
30 como penicilina, o puede ser un material que contiene un ma-

1 terial alergénico real o potencial.

Un material que no es real ni potencialmente aler-  
génico es un material que no causa una mayor hipersensibili-  
dad del individuo tratado para el material. El material no  
5 tiene que ser capaz de inducir una respuesta inmunológica,  
tanto por medio de anticuerpos como celular. Tampoco el ma-  
terial debe combinarse con proteínas para formar un sistema  
que transporta hapteno y no ha de activar las trayectorias  
complementarias en la formación de C5a ó C3a.

10 En la invención se prefiere particularmente que  
no haya ningún material proteínico en la formulación. Son  
ejemplos de materiales que han de excluirse de la formula-  
ción la gelatina, el almidón, los derivados de almidón (por  
ej. almidón-glicolato de sodio) y acacia. También han de ex-  
15 cluirse de la formulación los materiales que contienen tra-  
zas de proteína por su origen, por ej. la lactosa; o por el  
método de fabricación, por ej. combinaciones de maltosa-ócx-  
trosa producidas por tratamiento enzimático (y vendidas con  
la marca de fábrica de Emdex).

20 La formación de la tableta puede comprender las  
operaciones de granulación en húmedo, granulación en seco,  
fusión, moldeo, recubrimiento entérico, recubrimiento con  
película o transformación en forma de liberación controlada.  
No obstante, se prefiere usar una composición que pueda com-  
25 primirse en forma de una tableta directamente sin etapas in-  
termedias, por ej. una granulación en húmedo o en seco.

El material auxiliar de fluidez puede ser, por  
ejemplo, talco o dióxido de silicio purificados, y especial-  
mente dióxido de silicio coloidal con un tamaño medio de  
30 partículas de alrededor de 12 nanómetros (nm).

1 El aglutinante puede ser, por ejemplo, polivinilpirrolidona o metilcelulosa.

El lubricante puede ser, por ejemplo, ácido esteárico, un estearato metálico, un polietilenglicol de peso  
5 molecular 4.000 ó más, o talco purificado.

El diluyente, que también puede servir como desintegrante, puede ser celulosa microcristalina, o un derivado de celulosa, por ej. un éter de celulosa tal como metilcelulosa; o bicarbonato de sodio o fosfato dibásico de calcio.

10 La formulación puede comprender también un desintegrante como entidad separada del diluyente. Cuando el desintegrante es una entidad separada, no ha de contener ningún material capaz de causar una reacción adversa, por ej. alérgica, en un paciente alérgico.

15 La formulación puede hacerse mezclando en seco el ingrediente activo con los demás ingredientes, por ej. el auxiliar de fluidez, el aglutinante, el lubricante y el diluyente/desintegrante, por ejemplo en una máquina mezcladora de polvo. El mezclado puede efectuarse en dos etapas, tamizándose la mezcla, o partes de ella, a través de una  
20 malla adecuada (por ej. de 250 micras) al final de la primera etapa, para dispersar cualquier agregado persistente. El polvo tamizado puede mezclarse más después. Después, la mezcla resultante puede comprimirse en una máquina formadora de  
25 tabletas.

El ingrediente activo puede ser cualquier medicamento antialérgico adecuado, que tenga actividad similar al cromoglicato de sodio. Un medicamento que tiene actividad similar al cromoglicato de sodio es capaz de inhibir la  
30 liberación de mediadores farmacológicos que resultan de la

1 combinación in vivo de ciertos tipos de anticuerpos y anti-  
genos específicos, por ejemplo la combinación de anticuerpo  
reactínico y antígeno específico (véase el Ejemplo 27 de la  
Memoria descriptiva de la Patente Británica N.º 1.292.601,  
5 el ensayo de anafilaxis pasiva en la rata).

Los ingredientes activos pueden caracterizarse  
por los siguientes ensayos biológicos y sus resultados.

El compuesto se somete primero al ensayo de anafi-  
laxis cutánea pasiva en ratas. Si el compuesto no muestra  
10 una inhibición importante de las manifestaciones alérgicas  
a dosis de 20 mg/kg por vía intraperitoneal (i.p.) o intra-  
venosa (i.v.) en este ensayo, su actividad es generalmente  
demasiado baja. Pueden usarse otros diversos ensayos bioló-  
gicos para mostrar que el compuesto tiene su actividad anti-  
15 alérgica como inhibidor de los mediadores de la anafilaxis,  
en lugar de como, por ejemplo, un antagonista en un órgano  
extremo, colinérgico o anticolinérgico y estimulador de  
adenil-ciclase. Por lo tanto, pueden emplearse ensayos para  
ver si el compuesto inhibe el efecto de la histamina, sero-  
20 tonina, y la sustancia de reacción lenta de la anafilaxis  
(SRSA), es decir que el compuesto es un antagonista en órga-  
nos extremos de los mediadores. Estos ensayos son muy cono-  
cidos, e incluyen la contracción del íleon de cobaya en pre-  
sencia de metilsergida, para comprobar la actividad con se-  
25 rotonina. Si se observa aún actividad en estos sistemas, se  
debe a la acción de la histamina. Otra comprobación sobre  
la histamina es por medio de la determinación espectrofluor-  
imétrica descrita por Shore, Burkhalter y Cohn, Journal of  
Pharmacology and Experimental Therapeutics, Vol 127, pag  
30 182. Los ingredientes activos según esta invención no son

1 antagonistas en órganos extremos.

Si los resultados de estos ensayos muestran que el ingrediente activo no es un antagonista en órgano extremo, pueden hacerse más ensayos para mostrar que el compuesto no muestra su actividad por colinérgico o anticolinérgico, por ej. por el inverso de la contracción de la cadena traqueal de cobaya inducida por acetilcolina. Un ingrediente activo no es colinérgico ni anticolinérgico.

Se encontrarán grupos específicos de ingredientes activos entre los ácidos cromona-2-carboxílicos, y sus derivados adecuados, por ej. los descritos en las Memorias descriptivas de las Patentes Británicas N.ºs. 1.368.243, 1.144.905 y 1.230.087, y la Memoria descriptiva de la patente de Alemania Federal N.º 2.553.688. Se encuentran otros ingredientes activos entre las xantonas, por ej. de las Patentes Belgas N.ºs 759.292 y 787.843 y la Memoria descriptiva de las Patentes Holandesas N.ºs. 72.09622 y 73.06958; entre los compuestos de la Patente Belga N.º 809.935; entre las nitroindandionas, por ej. de la Patente Belga n.º 792.867; entre las fenantrolinas, por ej. de la Patente Belga N.º 773.200; entre las azapurinas, por ej. de la Patente Belga N.º 776.683; los oxazoles, por ej. de la OLS de Alemania Federal 2.459.380; y las flavonas, por ej. de la Patente Belga N.º 823.875.

Se prefieren particularmente las cromonas y los compuestos similares a las cromonas de las Memorias descriptivas de Patentes Británicas N.ºs. 1.144.905 y 1.230.087 y en la Memoria descriptiva de Patente de Alemania Federal N.º 2.553.688. Más específicamente, se prefiere el 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)propan-2-ol o un derivado farmacéuticamente aceptable, por ej. una sal, tal como la sal disódica;

1 ésta última se conoce como cromoglicato de sodio o cromolin-  
-sodio. Como otros compuestos preferidos pueden citarse el  
ácido 6,7,8,9-tetrahidro-4-oxo-10-propil-4H-nafto[2,3-b]  
piran-2-carboxílico, y sus derivados farmacéuticamente acep-  
5 tables (denominados aquí colectivamente "ingrediente activo  
B") y el ácido 6,7,8,9-tetrahidro-5-hidroxi-4-oxo-10-propil-  
-4H-nafto[2,3-b]piran-2-carboxílico y sus derivados farma-  
céuticamente aceptables (denominados aquí colectivamente  
"ingrediente activo A"). Cuando se usan los compuestos de  
10 cromona y similares a cromona descritos en este párrafo, se  
prefiere que la composición no contenga cationes di- nitró-  
básicos.

Los derivados farmacéuticamente aceptables com-  
prendidos en el significado de los ingredientes activos A ó  
15 B incluyen las sales, los ésteres y las amidas farmacéutica-  
mente aceptables del grupo de ácido 2-carboxílico. Las sa-  
les adecuadas incluyen las sales de amonio, de metal alcali-  
no (por ej. sodio, potasio y litio) y las sales con bases  
orgánicas adecuadas, por ej. sales con hidroxilamina, alco-  
20 hilaminas inferiores, tales como metilamina o etilamina, con  
alcoholaminas inferiores sustituidas, por ej. alcoholaminas  
sustituidas por hidroxilo, tales como tris(hidroximetil)me-  
tilamina, o con compuestos heterocíclicos nitrogenados mono-  
cíclicos sencillos, por ej. piperidina o morfolina. Los és-  
25 teres adecuados incluyen los ésteres simples de alcohol in-  
ferior, por ej. el éster de etilo, los ésteres derivados de  
alcoholes que contienen grupos básicos, por ej. alcoholes  
disustituidos por alcoholamino inferior, tales como el éster  
de  $\beta$ -(dietoxiamino)-etilo, y los ésteres de aciloxialcoholo,  
30 por ej. un éster de acilo inferior-alcoholo inferior tal co-

1 mo el éster de pivaloiloximetilo, o un bis-éster derivado  
de un compuesto dihidroxilado, por ej. un éster de di(hidro-  
xialcoholo inferior), tal como el éster de bis-2-oxapropan-  
1,3-dilo. También pueden usarse las sales farmacéuticamen-  
5 te aceptables de los ésteres básicos, por ej. el clorhidra-  
to.

En la invención se prefiere usar como ingrediente  
activo A ó B el ácido carboxílico libre o su sal de sodio.  
En particular se prefiere usar el ácido carboxílico libre,  
10 ya que es más aceptable por vía oral que sus derivados.

Se prefiere que la formulación contenga menos del  
50%, y preferiblemente entre alrededor de 0,5 y 18% en peso  
de ingrediente activo A ó B. Inesperadamente, se ha encon-  
trado que incluso con proporciones muy pequeñas de ingredien-  
15 te activo A ó B es muy de desear un lubricante. Se prefiere  
que el lubricante constituya hasta el 4,0%, y preferiblemen-  
te de 0,2 a 4,0%, del peso de la composición. También se  
prefiere que la composición contenga entre alrededor de 0,1  
y 5,0%, por ej. alrededor de 0,5% en peso, del auxiliar de  
20 fluidez. Se prefiere que el aglutinante constituya de alre-  
dedor del 0,5 al 5% del peso de la composición, y que el di-  
luyente/desintegrante constituya de alrededor del 80 al 99%  
del peso de la composición.

Se prefieren formulaciones de tabletas que contie-  
25 nen un ingrediente activo A con un contenido de 3 a 15%, y  
más preferiblemente de 4 a 10% en peso de agua, ya que es-  
tas formulaciones tienen características ventajosas de flui-  
dez y compresión.

Según otra característica de esta invención, se  
30 proporciona una formulación farmacéutica que comprende de

1 2 a 12 mg (determinados en forma de ácido libre) de un in-  
grediente activo A en forma de dosificación unitaria. En  
particular, se prefiere una forma de dosificación unitaria  
que comprenda de 3 a 12 mg (determinados como ácido libre)  
5 y más preferiblemente de 3 a 6 mg (determinados como ácido  
libre) de un ingrediente activo A. Pueden usarse adecuada-  
mente formas de dosificación unitaria que comprenden 3, 6  
ó 12 mg (determinados como ácido libre) del ingrediente ac-  
tivo A.

10 Se proporciona también en la invención una formu-  
lación farmacéutica que comprende de 10 a 50 mg (determina-  
dos como ácido libre) de un ingrediente activo B en forma  
de dosificación unitaria. En particular, se prefiere una  
forma de dosificación unitaria que comprende de 10 a 30 mg  
15 (determinados como ácido libre) de ingrediente activo B.

Las formas de dosificación unitaria de esta inven-  
ción son ventajosas porque representan la dosis que el pa-  
ciente ha de tomar en cualquier momento. Así pues, el pacien-  
te sólo tiene que tomar una dosis unitaria (o posiblemente  
20 dos dosis unitarias, según la capacidad del paciente para  
tragar las dosis unitarias mayores) en cualquier momento,  
lo que permite una terapia consistente y conveniente al eli-  
minar errores de dosificación. Las dosificaciones superiores  
a una dosis aislada de 20 mg de ingrediente activo A (deter-  
25 minado en forma de ácido libre) o superiores a 50 mg de in-  
grediente activo B (determinado en forma de ácido libre) en  
cualquier momento, tienen tendencia a causar alguna irrita-  
ción estomacal en algunos pacientes, y las dosis inferiores  
a 2 mg de ingrediente activo A (determinados como ácido li-  
30 bre) o inferiores a 10 mg de ingrediente activo B (determi-

1 nados, como ácido libre) tienden a producir fallos cada vez  
mayores del paciente a responder terapéuticamente.

Además del ingrediente activo A ó B, las dosis  
unitarias pueden contener también (preferiblemente en una  
5 proporción principal un coadyuvante, diluyente o excipiente  
farmacéuticamente aceptable. Son ejemplos de coadyuvantes,  
diluyentes o excipientes farmacéuticamente aceptables: para  
tabletas y grageas: celulosa microcristalina, lactosa, almi-  
dón, talco, ó ácido esteárico; para cápsulas: ácido tartá-  
10 co, almidón, ácido esteárico o lactosa. Las dosis unitarias  
pueden formularse también en una forma de liberación contro-  
lada.

En la invención se proporciona también un procedi-  
miento de producción de formas de dosificación unitarias,  
15 que comprende transformar un ingrediente activo A ó B, op-  
cionalmente en mezcla con un coadyuvante, diluyente o exci-  
piente farmacéuticamente aceptable, en unidades discretas y  
separadas, cada una de las cuales contiene la dosis unita-  
ria requerida. La transformación en unidades discretas se  
20 efectúa normalmente introduciendo un volumen apropiado (o  
un peso) del ingrediente activo finamente dividido o granu-  
lado, opcionalmente en combinación con un coadyuvante, dilu-  
yente o excipiente, en un espacio definido, por ej. una cáp-  
sula, o la boquilla de una máquina formadora de tabletas.

Según esta invención, se proporciona también una  
25 composición farmacéutica en tabletas, que comprende un in-  
grediente activo A ó B, en combinación con un lubricante y  
un diluyente, y también, preferiblemente, un auxiliar de  
fluidez, un aglutinante y un desintegrante.

30 Se prefiere que ninguno de los ingredientes con-

1 tenga ningún material real ni potencialmente alergénico, y en particular ningún material proteínico. Por lo tanto, se prefieren formulaciones en tabletas como las descritas anteriormente, y que contienen un ingrediente activo A ó B.

5 Preferiblemente, las tabletas según la invención tienen una resistencia diametral al aplastamiento de al menos 1,5, y preferiblemente de 3 a 7, kp Schleuniger (Dr. K Schleuniger and Co, Zurich, Suiza). Se prefiere también que las tabletas sean tales que, al someterlas a ensayo con el  
10 aparato de ensayo de desintegración de la Farmacopea de los Estados Unidos XIX, usando agua como medio, se desintegren en menos de 30 minutos. Se prefiere también que las tabletas sean poco quebradizas. En particular, se prefiere que, cuando 20 tabletas previamente transformadas en polvo y pesadas se hacen girar en un tambor de desmenuzamiento Roche  
15 (Shafer EGE, Wollish EG, y Engel CE, Journal of the American Pharmaceutical Association (1956) Vol 45 págs. 114-116) a 25 rpm durante 8 minutos, y después se vuelven a transformar en polvo, la pérdida de peso de la tableta sea menor de  
20 3%, y más preferiblemente menor de 1%.

Las dosis unitarias y otras composiciones de esta invención, y en particular las composiciones que contienen cromoglicato de sodio o un ingrediente activo A ó B, están indicadas para uso en el tratamiento de estados alérgicos,  
25 por ej. el asma (especialmente el asma alérgica) y los estados del tracto gastrointestinal tales como la enfermedad de Crohn, la colitis ulcerosa y la proctitis. Las dosis unitarias y demás composiciones están indicadas también para uso en el tratamiento de la llamada asma "intrínseca" (en la que  
30 no puede demostrarse sensibilidad a ningún antígeno extrín-

1 seco). Las dosis unitarias y otras composiciones están también indicadas para uso en el tratamiento de la fiebre del heno, la urticaria y eczema.

5 Se prefieren particularmente las formulaciones que contienen 1,3-bis(2-carboxicromon-5-iloxi)propan-2-ol ó ácido 6,7,8,9-tetrahidro-5-hidroxi-4-oxo-10-propil-4H-nafto[2,3-b]piran-2-carboxílico, o un derivado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

10 La invención se ilustra, pero en modo alguno se limita, por medio de los ejemplos siguientes.

#### EJEMPLO I

15	<u>Tableta</u>	<u>mg/tableta</u>
	Acido 6,7,8,9-tetrahidro-5-hidroxi-4-oxo-10-propil-4H-nafto[2,3-b]piran-2-carboxílico micronizado o molido.	3,0
20	Dióxido de silicio coloidal "Aerosil 200" (Aerosil es una marca de fábrica)	0,5
	Polivinilpirrolidona "Plasdon" K29-32 (Plasdon es una Marca de Fábrica)	2,0
25	Acido esteárico, abertura de malla de 251 micras	0,5
	Celulosa microcristalina "Avicel PH 101" (Avicel es una Marca de Fábrica)	94,0
30	Aproximadamente	100,0

1 El ácido 6,7,8,9-tetrahidro-5-hidroxi-4-oxo-10-pro-  
 2 pil-4H-nafto[2,3-b]piran-2-carboxílico micronizado o moli-  
 3 do se mezcló con el dióxido de silicio coloidal, la polivi-  
 4 nilpirrolidona, el ácido esteárico y la celulosa microcris-  
 5 talina, en una mezcladora de polvo de alta velocidad. Las  
 6 paredes de la mezcladora y la paleta móvil se rascaron con  
 7 una espátula al cabo de unos 5 minutos de mezclado, y se  
 8 continuó éste hasta que se hubo alcanzado un grado adecuado  
 9 de mezclado.

10 Para mejorar las propiedades de fluidez y compre-  
 11 sión y aumentar la estabilidad de la tableta en almacena-  
 12 miento (con respecto a la resistencia al aplastamiento y al  
 13 tiempo de desintegración), se reguló el contenido de hume-  
 14 dad de la mezcla en el intervalo de 3-15% en peso/peso, y  
 15 preferiblemente en el intervalo de 4-10% peso/peso.

16 La mezcla final se comprimió después en una máqui-  
 17 na formadora de tabletas, hasta una resistencia diametral  
 18 al aplastamiento de 5 kp Schleuniger.

19 EJEMPLO 2

20	<u>Tableta</u>	<u>mg/tableta</u>
21	Cromoglicato de sodio, B.P.	
22	(Farmacopea Británica)	200
23	Bicarbonato de sodio, B.P.	150
24	Talco purificado	16
25		<hr/>
26	Peso en seco total	366

27  
28  
29  
30

1 El cromoglicato de sodio y el bicarbonato de so-  
dio se mezclaron en seco juntamente en un mezclador planeta-  
rio, y después se humedecieron con agua purificada, añadién-  
dose alrededor de 20 partes de agua a 100 partes en peso de  
5 sólidos. El material humedecido se hizo pasar a través de  
un tamiz de abertura de malla de 1003 micras, y después se  
secó en un secador en lecho flúido. Se añadió el talco puri-  
ficado y se mezcló con los gránulos secos y las tabletas se  
10 comprimieron en troqueles de 10 mm en una máquina formadora  
de tabletas giratoria, hasta una resistencia diametral al  
aplastamiento de 6-8 kp Schleuniger.

EJEMPLO 3

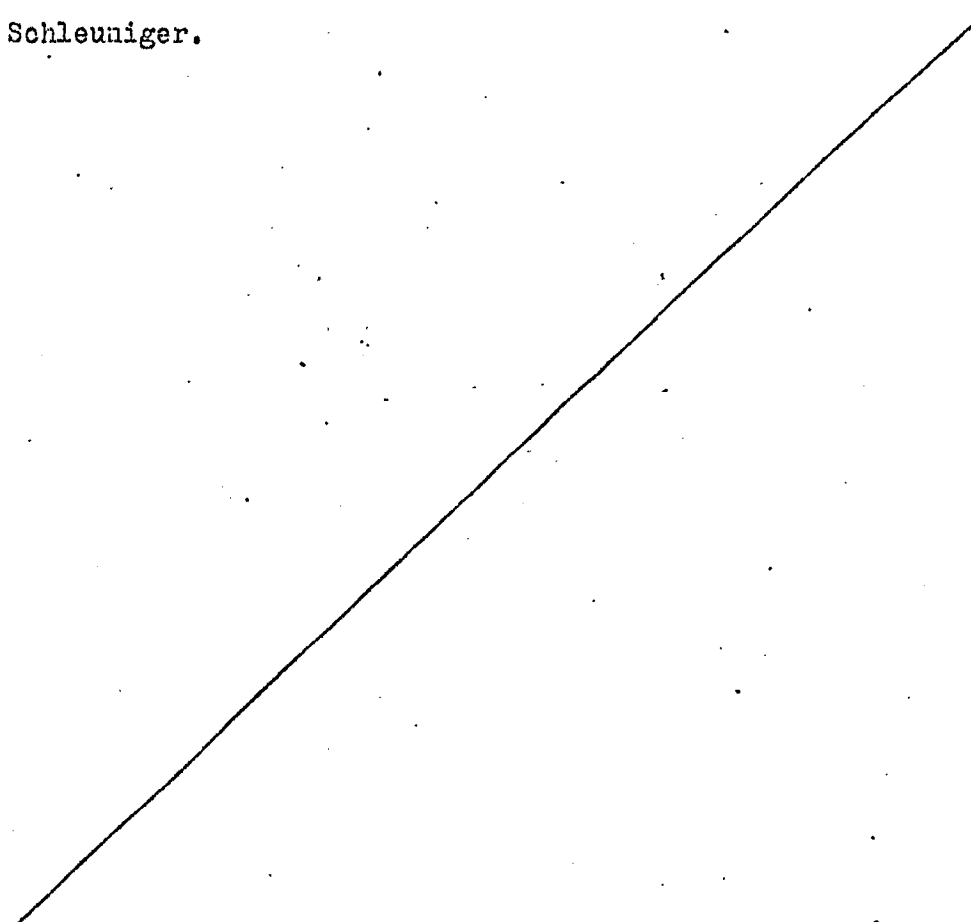
15	<u>Tableta</u>	<u>mg/tableta</u>
	Acido 6,7,8,9-tetrahidro-4-oxo-10-propil- -4H-nafto[2,3-b]piran-2-carboxílico	25,0
20	Bicarbonato de sodio, B.P.	75,0
	Celulosa microcristalina "Avicel PH 101"	50,0
25	Metilcelulosa 20 B.P.C (añadida en forma de disolución acuosa al 5%)	1,5
	Acido esteárico, abertura de malla de 251 micras	3,0
		<hr/>
30		154,5

1 El ácido 6,7,8,9-tetrahidro-4-oxo-10-propil-4H-  
-nafto[2,3-b]piran-2-carboxílico, la mitad de la celulosa  
microcristalina, y el bicarbonato de sodio, se mezclaron en  
seco conjuntamente y se humedecieron con una disolución  
5 acuosa al 5% de la metilcelulosa, añadiendo, adecuadamente,  
20 partes de disolución a 100 partes en peso de polvo. El  
polvo humedecido se granuló a través de un tamiz de abertu-  
ra de malla de 1000 micras, y se secó en lecho fluidizado  
usando una temperatura del aire de entrada de 60°C. Los grá-  
10 nulos secos se hicieron pasar a través de un tamiz de aber-  
tura de malla de 1000 micras, y se mezclaron con la celulo-  
sa microcristalina restante y con el ácido est cárico. La  
mezcla se comprimió en una máquina formadora de tabletas  
hasta una resistencia diametral al aplastamiento de 4-7 kp  
15 Schleuniger.

20

25

30



1

REIVINDICACIONES

5

Los puntos de invención propia, no nueva, pero no establecida, practicada ni divulgada en España, que se presentan para que sean objeto de esta solicitud de Introducción, por DIEZ años, son los que se recogen en las reivindicaciones siguientes:

10

1ª.- Un método de preparar una formulación de tableta farmacéutica, que comprende un medicamento antialérgico que tiene actividad similar al cromoglitato de sodio, como ingrediente activo, en combinación con un lubricante, comprendiendo el lubricante desde 0,2 a 4,0% en peso de la composición, y un diluyente tal como celulosa microcristalina, un éter de celulosa, bicarbonato só dico o fosfato cálcico dibásico, no conteniendo el lubricante ni el diluyente ningún material, tal como material proteínico, capaz de causar una reacción adversa, por -- ejemplo una reacción alérgica, en un paciente alérgico, cuyo método comprende mezclar los ingredientes en tales proporciones que se produzca una composición que contiene menos de 50%, y preferiblemente de 0,5 a 18%, en peso, del ingrediente activo e incorporar también opcionalmente en la formulación de 0,1 a 5,0% en peso de un auxiliar de fluidez tal como talco o dióxido de silicio y de 0,5 a 5,0% en peso de un aglutinante tal como polivinilpirrolidona o metilcelulosa, no conteniendo el auxiliar de -- fluidez ni el aglutinante ningún material capaz de causar una reacción adversa en un paciente alérgico, comprendiendo

30

1 do el diluyente de 80 a 99% en peso de la composición que  
también sirve opcionalmente como desintegrante, efectuán-  
dose la mezcla preferiblemente en dos etapas, siendo la  
5 mezcla tamizada a través de un tamiz fino al final de la  
primera etapa y siendo finalmente comprimida en una ta-  
bleta de resistencia a la trituración diametral de al me-  
nos 1,5 kp Schleuniger.

2ª.- Un método de acuerdo con la reivindica-  
ción 1ª, en donde el ingrediente activo es cromoglicato  
10 sódico.

3ª.- Un método de acuerdo con la reivindica-  
ción 1ª, en donde el ingrediente activo es ácido 6,7,8,9-  
tetrahidro-4-oxo-10-propil-4H-nafto[2,3-b]piran-2-car-  
boxílico, ácido 6,7,8,9-tetrahidro-5-hidroxi-4-oxo-10-pro-  
15 pil-4H-nafto[2,3-b]piran-2-carboxílico o un derivado  
farmacéuticamente aceptable de cualquiera de ellos.

4ª.- Un método de acuerdo con la reivindica-  
ción 1ª, en donde, la formulación contiene ácido 6,7,8,9-  
tetrahidro-5-hidroxi-4-oxo-10-propil-4H-nafto[2,3-b]pi-  
20 ran-2-carboxílico, o un derivado del mismo farmacéutica-  
mente aceptable, y de 3 a 15% en peso de agua.

5ª.- Un método de acuerdo con la reivindica-  
ción 1ª, para preparar una formulación farmacéutica que  
comprende 3 a 50 mg (determinado como ácido libre) de áci-  
25 do 6,7,8,9-tetrahidro-5-hidroxi-4-oxo-10-propil-4H-nafto-  
[2,3-b]piran-2-carboxílico, o ácido 6,7,8,9-tetrahidro-  
-4-oxo-10-propil-4H-nafto[2,3-b]piran-2-carboxílico o  
un derivado farmacéuticamente aceptable de cualquiera de  
ellos, como ingrediente activo, en una forma de dosifica-  
ción unitaria, que comprende comprimir un peso o volumen  
30

1 - apropiado del ingrediente activo en un espacio definido.

6ª.- UN METODO DE PREPARAR UNA FORMULACION  
DE TABLETA FARMACEUTICA.

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

Esta Memoria consta de dieciocho hojas escri-  
tas a máquina por una sola cara.

Madrid, 08. MAR 1979

P.A.

10

Fernando de Elizaburu  
Per Poder

15

20

25

30

27029

JMS