



ESPAÑA

18 ES

11

21

22

NUMERO	272449
FECHA DE PRESENTACION	

10 Y

MODELO DE UTILIDAD

16 NOV. 1983

30 PRIORIDADES:	32 FECHA	33 PAIS
31 NUMERO		
80 38993	5 de Diciembre de 1.980	Gran Bretaña
81 12987	23 de Abril de 1.981	Gran Bretaña

47 FECHA DE PUBLICIDAD	51 CLASIFICACION INTERNACIONAL
	A61Ka/20

54 TITULO DE LA INVENCIÓN
Unidad farmacéutica de administración oral.

71 SOLICITANTE (S)
SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.

DOMICILIO DEL SOLICITANTE
Mudells, Welwyn Garden City, Hertfordshire AL7 1EX, Inglaterra.

72 INVENTOR (ES)

73 TITULAR (ES)

74 REPRESENTANTE
D. Jose Miguel Gómez-Acebo y Pombo

Este modelo se relaciona con unidades de dosificación farmacéuticas oralmente administrables.

5. Muchos medicamentos son formulados como unidades de dosificación farmacéuticas cohesivas oralmente administrables, por ejemplo, tabletas y grageas. Al aumentar la edad y en ciertas enfermedades, por ejemplo, reumatismo y artritis, los pacientes pierden destreza manual y les es difícil manipular las unidades de dosificación convencionales. En casos extremos, esto se traduce en que los pacientes no cumplen con el tratamiento prescrito.

10. El concepto de este modelo reside en lograr un incremento eficaz en la altura de una unidad de dosificación oralmente administrable dotándola de una forma tal que se incline hacia arriba con respecto a la horizontal. La ventaja de estas unidades de dosificación es que pueden ser cogidas de un modo más fácil.

15. De acuerdo con el presente modelo, se proporciona una unidad de dosificación farmacéutica cohesiva oralmente administrable que tiene una forma tal que su posición más estable, sobre una superficie plana horizontal, es una posición inclinada, siendo el ángulo de inclinación de al menos  $6^{\circ}$ .

20. Por el término "posición más estable" se quiere dar a entender aquí la posición en la cual el centro de gravedad de la unidad se encuentra en su punto más bajo por encima de la superficie plana. Cuando la unidad de dosificación esté conformada de tal modo que existe más de una posición en donde el centro de gravedad se encuentra en su punto más bajo por encima de la superficie, todas esas posiciones se consideren como posiciones más estables.

25. Para que la unidad de dosificación se incline, la

30.

mismo tiene una porción sobre su superficie que es capaz de actuar como punto de apoyo. En la posición inclinada, el centro de gravedad se encuentre a uno de los lados del punto de apoyo.

- 5. Las unidades de dosificación farmacéuticas son artículos sólidos tridimensionales y, por tanto, se extiende a lo largo de tres ejes mutuamente perpendiculares que son denominados aquí; ejes vertical, longitudinal y lateral. Los ejes son asignados como sigue: la dimensión más corta (es decir la extensión más corta a través de la unidad pasando por el centro de gravedad) reside en el eje vertical y la dimensión más larga (es decir la extensión más larga a través de la unidad pasando por el centro de gravedad en una dirección normal al eje vertical) reside en el eje longitudinal; el eje lateral es normal a los ejes vertical y longitudinal. La unidad de dosificación se encuentre en una posición inclinada cuando el plano que contiene a los ejes lateral y longitudinal está inclinado con respecto a la superficie horizontal. El hecho de que una unidad de dosificación esté inclinada o no puede ser determinado por inspección.

Cuando a partir de la simetría de la unidad es posible determinar cuales son los ejes vertical, longitudinal y lateral, entonces dichos ejes son asignados consecuentemente.

- 25. Cuando no es posible localizar los ejes a partir de la simetría del artículo, entonces la dimensión más corta se considere como la distancia más corta a través de la unidad pasando por el centro de gravedad y la dimensión más larga es la extensión más larga a través de la unidad pasando por el centro de gravedad en una dirección normal a la dimensión más corta. La dimensión lateral es normal a las dimensiones más
- 30.

corta y más larga.

5.

Cuando la unidad tiene dos dimensiones más cortas iguales o cuando las dimensiones son iguales, entonces una cualquiera de estas dimensiones puede ser la dimensión más corta.

10.

La inclinación con respecto a la superficie puede presentarse sobre los ejes lateral o longitudinal o puede tener una componente sobre ambos ejes. Cuando existe una componente sobre ambos ejes, el ángulo de inclinación es el ángulo de la componente más grande.

15.

El ángulo de inclinación con respecto a la superficie es convenientemente de al menos 6°. Por ejemplo, puede ser de al menos 8 a 10°. En la práctica es inferior a 45°. Preferiblemente esté comprendido entre 12 y 40°. En particular es de 15, 20 o 30.

20.

Cuando la unidad de dosificación es totalmente convexa, se puede proporcionar un punto de apoyo mediante la intersección de 2 o más superficies que se reúnen en un ángulo oblicuo interno. Dos superficies que se reúnen en un ángulo oblicuo interno se encuentran en una línea, 3 o más superficies se encuentran en un punto. La palabra "convexo" se utiliza aquí en el sentido Euclidiano, significando que para sector de línea recta que tiene sus dos puntos extremos dentro de la forma reside totalmente dentro de la forma.

25.

Las formas que funcionan con el fin de inclinarse al ser totalmente convexas, ha de ser consideradas totalmente convexas. De este modo, todas aquellas variantes menores, por ejemplo, inventaciones, orificios, canales y ranuras que no efectúan esta función, se consideran como no destructivas de la convexidad.

30.

Ejemplos de formas totalmente convexas en donde se proporcionan un punto de apoyo por la intersección de dos o más superficies, son una bpirámide cuadrada, un cilindro oblató que tiene caras extremas piramidales cuadradas y un prisma trigonal que tiene caras extremas piramidales trigonales.

5.

Para una bpirámide cuadrada plena, a partir de la simetría de la unidad, uno de los ejes une los vértices y los otros dos ejes unen los puntos medios de cada par de lados opuestos en la base común de ambas pirámides.

10.

Para un cilindro oblató que tiene caras extremas piramidales cuadradas, uno de los ejes une los vértices de las pirámides, un segundo eje mayor de la sección transversal elíptica del cilindro y el tercer eje es el eje menor de la sección transversal elíptica.

15.

Para un prisma trigonal que tiene caras extremas piramidales trigonales, uno de los ejes une los vértices de las pirámides, un segundo eje es la altura perpendicular desde la base del prisma trigonal a su vértice y el otro eje es mutuamente perpendicular a estos dos ejes.

20.

Alternativamente, la unidad puede tener un cuerpo principal y puntos de apoyo proporcionados por una o más proyecciones.

25.

El cuerpo principal, que es la forma básica de las unidades de dosificación, excluyendo las proyecciones, tiene tres ejes (denominados aquí ejes del cuerpo principal) y las tres dimensiones (denominadas aquí dimensiones del cuerpo principal) que son asignadas con respecto al cuerpo principal en el mismo sentido definido anteriormente para asignar los ejes y dimensiones de la unidad de dosificación. En estas unidades, la inclinación es establecida por referencia a los ejes lateral y lon-

30.

nitud.

gitudinal del cuerpo principal.

La forma básica puede ser cualquier forma básica común en la técnica para una unidad de dosificación farmacéutica.

5. Ejemplos de tales formas básicas en donde todas las dimensiones del cuerpo principal pueden ser iguales, son un cubo y un cilindro recto que tiene una longitud de diámetro.

10. La forma básica puede ser también una que tiene una dimensión más larga del cuerpo principal y dos dimensiones más cortas del cuerpo principal. Preferiblemente, la relación de la dimensión más larga a estas dimensiones más cortas es de 2,5:1 a 3,5:1. Un ejemplo de dicha forma es un paralelepípedo alargado.

15. Preferiblemente, las dos dimensiones más cortas del cuerpo principal son iguales. Un ejemplo de forma es un cilindro recto alargado en donde las dimensiones más cortas del cuerpo principal son dos diámetros perpendiculares. Una forma más típica y preferible es la conocida en la técnica como forma de cápsula, que consiste en un cuerpo cilíndrico que tiene dos extremos convexos (normalmente abovedados o troncocónicos). Adecuadamente, una cápsula es de 17,5 mm de longitud por 6 mm de diámetro.

20. La forma básica puede ser también una que tiene dos dimensiones más largas del cuerpo principal sustancialmente iguales y una dimensión corta del cuerpo principal. Ejemplos de tales formas son un paralelepípedo recto cuadrado y la forma de tableta circular convencional, es decir, un cilindro recto, en donde las dimensiones más largas del cuerpo principal son dos diámetros perpendiculares y la dimensión más corta del cuerpo principal es la altura.
- 25.
- 30.

Cuando la forma básica tiene dos dimensiones más largas del cuerpo principal sustancialmente iguales, preferiblemente la relación de la dimensión más corta a la dimensión más larga es del orden de 1:2 a 1:3,5. Cuando la forma básica de la unidad de dosificación tiene tales dimensiones, preferiblemente la forma es la de una tableta circular convencional (para la cual las dimensiones adecuadas son de 10 mm de diámetro por 4 mm de altura o bien 17 mm de diámetro por 6,5 mm de altura) o un paralelepípedo recto (cuyas dimensiones adecuadas son de 7,5 mm por 7,5 mm de ancho por 3 mm).

5.

10.

Con preferencia, el cuerpo principal tiene dos caras una en cada extremo de la dimensión más corta (formando las caras superior e inferior de la unidad) y varias caras laterales. En particular, puede tener de 3 a 8 caras laterales y especialmente 3, 4 o 5 caras laterales, por ejemplo, 3 tal como en un prisma trigonal.

15.

Se prefieren las unidades de esta forma básica debido a que las mismas ruedan menos fácilmente.

20.

Preferiblemente, cualquier arista o vértice de la forma básica de la unidad de dosificación se encuentra achaflanada o redondeada. Por ejemplo, cuando la forma básica es un cubo, las aristas de las 6 caras pueden estar achaflanadas; cuando la forma básica es la de un prisma trigonal regular, las aristas de las caras triangulares pueden ser achaflanadas y los vértices que unen las caras triangulares pueden ser redondeados; cuando la forma básica es un paralelepípedo recto de poca altura, los vértices que unen estas caras más grandes pueden estar redondeados y las aristas de las dos caras más grandes pueden estar achaflanadas; y cuando la forma básica es un cilindro de poca altura, las aristas de las caras circulares pueden estar achaflanadas.

25.

30.

Naturalmente, podrá apreciarse que otras variantes de pequeña importancia en la forma, por ejemplo, indentaciones, orificios, canales, y ranuras se consideran que no afectan a la forma básica.

5. La forma, tamaño, número y posición de las proyecciones se eligen con respecto a la forma básica y tamaño de la unidad de dosificación, de manera que cuando la unidad se coloca sobre una superficie horizontal plana en su posición más estable, la unidad descansa sobre al menos una proyección y el plano que contiene los ejes lateral y longitudinal del cuerpo principal esté inclinado con respecto a la superficie.

La proyección puede ser, por ejemplo, un saliente o un nervio. Preferiblemente, la proyección es un saliente.

10. Cuando la proyección es un saliente, este puede ser de forma cúbica, paralelepípedica recta, piramidal o en forma de bóveda o cúpula. Cuando el saliente es piramidal, puede ser una pirámide trigonal, cuadrada o pentagonal. Cualquier arista o punto existente sobre las proyecciones son con preferencia achaflanadas o redondeadas.

15. Cuando el saliente tiene forma de cúpula, puede tener una ó más caras sobre su superficie. Por ejemplo, puede tener de 1 a 4 caras.

Preferiblemente, cuando el saliente forma de cúpula, esta es redondeada.

20. Cuando la proyección es un nervio, puede tener una sección transversal triangular, rectangular o curvada.

El tamaño de la proyección se puede determinar empíricamente, en función del ángulo de inclinación requerido para cualquier unidad particular.

25. Un cubo simple puede adoptar seis posiciones más esta

bles equivalentes sobre una superficie plana, es decir, cuando está descansando sobre la superficie sobre una de sus caras. En consecuencia, cuando la forma básica de la unidad de dosificación es un cubo, se requiere una proyección en cada cara. De este modo, cada cara puede tener una proyección en forma de un saliente o nervio.

5.

Un cilindro recto de longitud de diámetro tiene 3 posiciones más estables, es decir, cuando descansa sobre una de sus dos caras planas o sobre su lado curvado. Dicha unidad de dosificación requiere una proyección en cada cara extrema y al menos tres salientes dispuestos alrededor de la circunferencia para asegurar la inclinación o, un equivalente funcional, por ejemplo un nervio circunferencia.

10.

Un cilindro alargado y concretamente una unidad de dosificación en forma de cápsula de sección transversal circular, se encuentra en su posición más estable cuando descansa sobre su lado y, por tanto, requiere al menos tres salientes dispuestos alrededor de la circunferencia para asegurar la inclinación, por ejemplo tres salientes a  $120^{\circ}$  entre sí, a un equivalente funcional, por ejemplo un nervio alrededor de su circunferencia.

15.

20.

Una tableta circular convencional se encuentra en su posición más estable cuando descansa sobre cualquiera de sus caras extremas y un paralelepipedo de poca altura se encuentra en su posición más estable cuando descansa sobre una de sus caras más grandes. De este modo, una tableta circular o paralelepipedo de poca altura requiere dos proyecciones una en cada una de las caras planas o caras más grandes respectivamente.

25.

Cuando la unidad tiene dos caras extremas y varias caras laterales, como anteriormente se ha descrito, con prefe-

30.

rencia tiene dos proyecciones en forma de salientes y preferiblemente uno de los salientes está localizado centralmente en cada una de las caras extremas.

5. Cualquier medicamento oralmente administrable puede ser formulado como una unidad de dosificación conformada de acuerdo con este modelo. Sin embargo, los medicamentos para el tratamiento de enfermedades en donde la destreza manual se ve perjudicada, pueden ser formulados particularmente de un modo ventajoso según el modelo.

10. Por tanto, con preferencia el ingrediente activo es un agente anti-inflamatorio, analgésico, anti-artrítico o anti-reumático. Por ejemplo, puede ser aloxiprina, aspirina, azapropazona, hidratada, benorilato, buprofen, delta-quimotripsina, napsilato de dextropropoxifeno, diclotenac sódico, febuproten, fenclotenac, fenoproten, feprazona, flurbiproten, ácido flutenámico, sulfato de hidroxicloroquina, indometacina, cetoproten, ácido metenámico, naproxen, oxifenbutazona, paracetamol, penicilamina, fenilbutazona, piroxicam, aurotiomalato sódico, tolmetina ó auranofina. En particular, el ingrediente activo es auranofina.

20. Las unidades de dosificación de este modelo son cohesivas, es decir, su forma externa no es proporcionada por una envoltura conformada. Ejemplos de unidades del modelo son las tabletas y gregesas, en particular la unidad es una tableta.

25. Las unidades de dosificación de este modelo pueden incluir excipientes farmacéuticos. Por ejemplo, cuando la unidad de dosificación es una tableta, los excipientes convencionales incluyen una carga, un auxiliar de compresión, un lubricante, un aglutinante, un agente desintegrante y un agente humectante. Las cargas pueden ser solubles o insolubles y ejem-

30.

5. plos de las mismas son tierra alba, sucrosa y lactosa. Auxiliares de compresión típicos son celulosa microcristalina y fosfato dicalcico. Agentes lubricantes típicos son ácido esteárico y sus sales de metal alcalino y de aminas farmacéuticamente aceptables. Ejemplos de aglutinantes son polivinilpirrolidona, polietilenglicol, gomas naturales (incluyendo veegum, tragacanto y acacia), pasta de almidón y gelatina. Ejemplos de agentes desintegrantes son alginatos y sus sales y almidones de maiz y de patata. Ejemplos de agentes humectantes incluyen laurilsulfato sódico, surfactantes de polietileno y polisorbatos.

10. Estas unidades cohesivas pueden estar revestidas con película o azúcar.

15. Las unidades de dosificación de este modelo se pueden preparar conformando el ingrediente activo con cualquier excipiente a cualquiera de las formas anteriormente definidas.

20. La unidad de dosificación puede configurarse a la forma deseada aplicando forma al exterior. Por ejemplo, la unidad puede obtenerse comprimiendo los ingredientes, es decir, el ingrediente activo y cualquier excipiente, con un punzón y matriz conformados.

25. Cuando la unidad de dosificación del modelo es una tableta, ésta se puede preparar molturando con aire o con martillos el ingrediente activo y, cuando sea necesario, el excipiente, hasta un fino tamaño de partícula, tras lo cual se mezclan los ingredientes y se comprimen con un punzón y matriz.

30. Alternativamente, los ingredientes molturados se pueden granular antes o después del mezclado. Un ejemplo de un proceso de granulación es seco comprende pasar los ingredientes molturados a través de rodillos de compresión para obtener

un polvo compacto basto y pasar el polvo a través de un tamiz.

Un ejemplo de un proceso de granulación en húmedo comprende humectar los ingredientes molidos y mezclados con agua, etano o una solución de un agente aglutinante, por ejemplo, polivinilpirrolidona, pasar la masa humectada a través de un tamiz basto (tamaño de malla 2 a 10 según normas británicas; 1,6 a 11 mm), secar los gránulos bastos y pasar entonces el material a través de un tamiz fino. Los gránulos pueden prepararse también utilizando un granulador de lecho fluido, en donde el polvo seco (es decir el ingrediente molido seco) se añade al granulador, se humecta por pulverización y posteriormente se seca in situ.

5.

10.

El revestimiento de película o azúcar se puede aplicar a las composiciones medicinales cohesivas conformadas por técnicas convencionales.

15.

El modelo se describirá ahora a modo de ejemplo con referencia a los dibujos adjuntos, en donde:

La figura 1 es una vista en perspectiva de una unidad de dosificación del modelo.

20.

La figura 1A es una vista en planta de la unidad de dosificación de la figura 1 desde abajo.

La figura 1B es un alzado de la unidad de dosificación de la figura 1 en una posición inclinada.

25.

Con referencia a las figuras 1 a 1B, la unidad tiene un cuerpo principal indicado generalmente por 11 y puntos de apoyos proporcionados por las proyecciones 12 y 13.

30.

El cuerpo principal 11 tiene la forma de un prisma trigonal regular de poca altura, que tiene una dimensión más corta de cuerpo principal 14, una dimensión más larga de cuerpo principal 15 y una dimensión lateral de cuerpo principal 16.

5. Las proyecciones 12 y 13 son salientes en forma de boveda. Uno de los salientes está situado centralmente sobre cada una de las caras triangulares 17. Las aristas periféricas 18 de las caras grandes están achaflanadas. Los vértices 19 que unen las caras triangulares están redondeados.

10. Cuando descansa sobre una superficie plana, sobre una cara pequeña, es decir una cara lateral como se muestra en la figura 1, la unidad se encuentra en una posición metastable y puede ser empujada a la posición inclinada estable tal y como se muestra en la figura 1B en donde uno de los salientes 13 está en contacto con la superficie.

Los siguientes ejemplos ilustran el modelo.

EJEMPLO 1

15. Se prepara una tableta a partir de los siguientes ingredientes:

	mg por tableta
Auranofina	6,0
Lactosa	231,0
Almidón de maíz	31,0
20. Celulosa microcristalina	31,0
Glicolato de almidón sódico	15,5
	mg por tableta
Estearato de magnesio	1,55
TOTAL	316,05

25. Se mezclan auranofina y almidón de maíz junto con suficiente lactosa para producir una mezcla homogénea (la primera mezcla). Se mezcla la lactosa restante con la celulosa microcristalina y con glicolato de almidón sódico (segunda mezcla). Se combina entonces entre sí la primera y la segunda mezcla y se incorpora en la misma el estearato de magnesio. Esta

30.

mezcla final se comprime con punzones y matrices de manera que se obtenga tal y como se muestra en cualquiera de los dibujos, particularmente en las figuras 1 a 1B.

5. Se prepara una solución acuosa polimérica para revestimiento en película añadiendo 3,72 kg de hidróxipropilmetilcelulosa (viscosidad 5 cps), 3,72 kg de hidroximetilcelulosa (viscosidad 15 cps) y 0,74 kg de propilenglicol a 80 kg de agua purificada en agitación. La mezcla se agita durante 30 min y se deja reposar para desairearla (16 horas aproximadamente). La mezcla se completa entonces a 100 kg con agua purificada.

10. Se carga una cantidad de tabletas en una máquina de revestimiento por pulverización de tambor rotativo convencional y se separa el polvo suelto mediante tamboreo de las tabletas a través de una corriente de aire caliente (90°C) durante un corto periodo de tiempo (aproximadamente 10 seg.). Las tabletas se pulverizan entonces y se secan alternativamente con la solución acuosa polimérica de revestimiento en película utilizando una pistola de pulverización electrónicamente controlada que pulveriza intermitentemente a las tabletas en tamboreo con la solución. El periodo de pulverización y los posteriores periodos de secado son regulados de manera que las tabletas no se encuentren visiblemente mojadas en cualquier momento dado. El ciclo de pulverización/secado se continúa hasta que las tabletas son revestidas.

20. Las tabletas revestidas son transferidas a un recipiente de pulimentado de lona, se mezclan con cera de carnauba finamente pulverulenta (250 micras) y se laminan hasta obtener una lámina.

<u>Ingredientes</u>	<u>mg por Tableta</u>
Aurenofina	6,0
Lactosa	231,0
Almidón megelatinizado N.F.	31,0
Celulosa microcristalina	31,0
Glicolato de almidón sódico	13,5
Estearato de magnesio	1,55

5.

10.

15.

20.

La aurenofina, la lactosa y el almidón se granulan con agua. La granulación se seca durante la noche y se clasifica a tamaños que pasen a través de un tamiz de 840 micras. La granulación se mezcla entonces con los restantes ingredientes y se comprime en tabletas utilizando troqueles y matrices conformados de tal modo que se forma una tableta como la mostrada en cualquiera de los dibujos adjuntos, en particular las figuras 1 a 1B.

Descrita suficientemente la naturaleza del invento, así como la manera de realizarlo en la práctica, debe hacerse constar que las disposiciones anteriormente indicadas son susceptibles de modificaciones de detalle en cuanto no alteren su principio fundamental.

REIVINDICACIONES

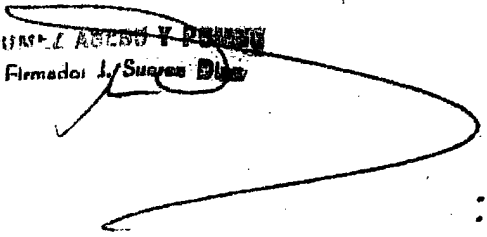
5. 1.- Unidad farmacéutica de administración oral, cohesiva, en forma de tabletas y similares, caracterizada porque tiene un cuerpo principal y puntos de apoyo proporcionados por el menos una proyección, del tal forma que su posición más estable sobre una superficie plana horizontal es una posición inclinada, siendo el ángulo de inclinación de al menos 6°.
10. 2.- Unidad según la reivindicación 1, caracterizada porque la proyección es un saliente.
- 3.- Unidad según la reivindicación 2, caracterizada porque dicho saliente es de forma de cúpula.
15. 4.- Unidad según la reivindicación 3, caracterizada porque el saliente es redondeado.
- 5.- Unidad según la reivindicación 3, caracterizada porque el saliente en forma de cúpula tiene al menos un chaflán plano.
20. 6.- Unidad según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizada porque presenta dos proyecciones que emergen respectivamente de las caras opuestas del cuerpo principal.
25. 7.- Unidad según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizada porque las aristas o vértices de la forma básica están achaflanados o redondeados.
- 8.- Unidad farmacéutica de administración oral, tal y como queda sustancialmente descrito en la presente Memoria y en los dibujos adjuntos.

Este Memoria consta de dieciseis hojas escritas a máquina por una sola cara.

Madrid, 14 MAR. 1983

SMITH KLINE & FRENCH LABORATORIES LIMITED.

J. M. LÓPEZ AGUIRRE Y PARRERA  
e. n. Firmado: J. Suarez Diaz

A large, handwritten signature in dark ink, which appears to be 'J. Suarez Diaz', is written over the typed name. Below the signature is a large, horizontal, wavy scribble.

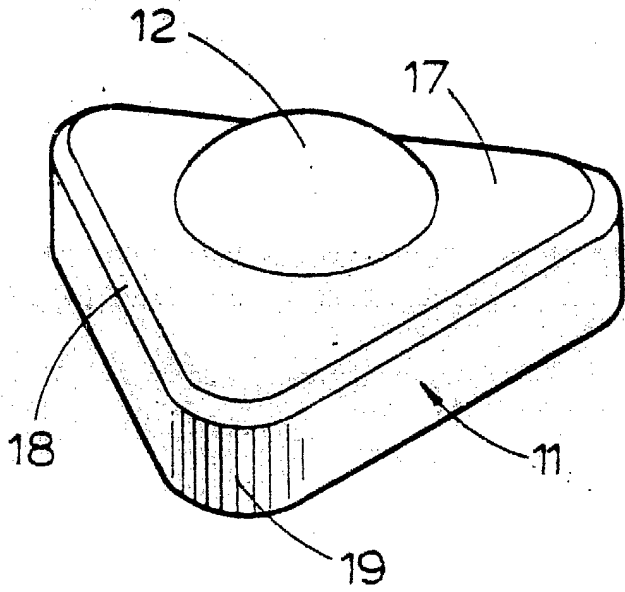


Fig. 1

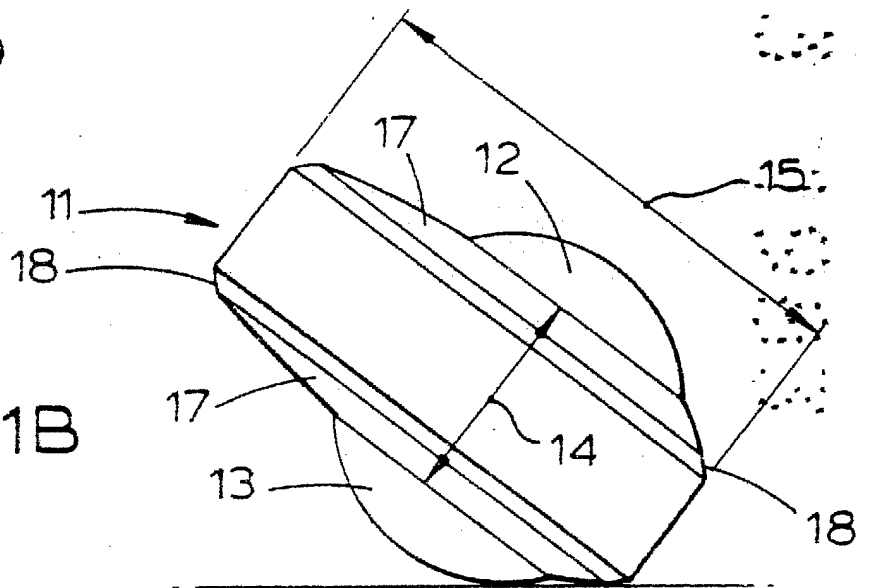


Fig. 1B

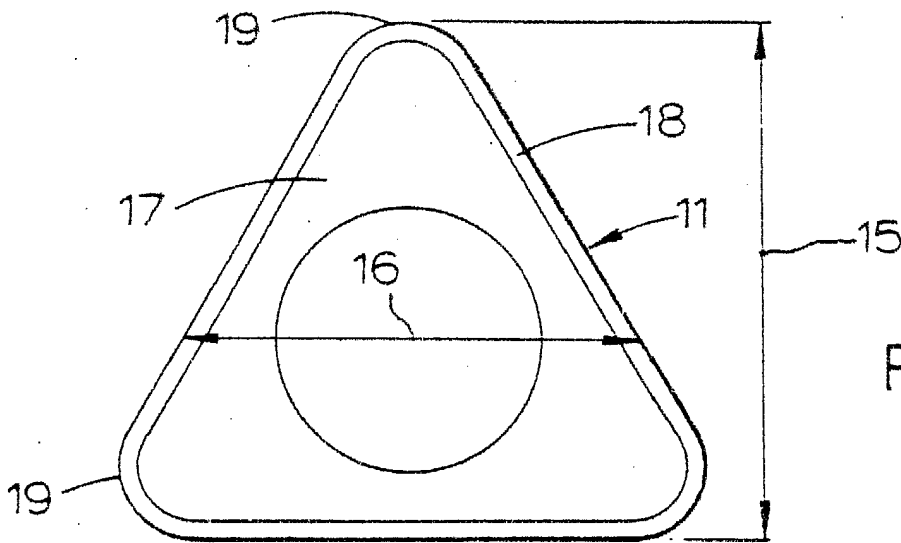


Fig. 1A

ESCALA  
VARIABLE

14 MAR. 1983

A. M. GONZALEZ  
Dr. D. Filomeno J. Gonzalez