

23 93 25

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 00058852 00000002
Fecha (AMB): 2002-07-24 16:04:04
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 329 COMPLETOS
Dependencia: 2000 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

FORMULARIO UNICO DE CORRECCIONES Y MODIFICACIONES
2000-10

1 SOLICITUD DE:
☒ Corrección de Error Material ☐ Modificación a una Solicitud

2 SOLICITANTE

Nombre: DIMENSIONAL FOODS CORPORATION
Dirección: 8 Faneuil Hall Marketplace Boston,
Massachusetts 02109, Estados Unidos de América.
Teléfono: Fax:
E-Mail:
Domicilio: Estados Unidos de América.

IDENTIFICACION
C.C. ☐ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número

3 REPRESENTANTE
O APODERADO

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: AVDA. E2 No. 10-62 Piso 6
BOGOTA
Teléfono: 364-1500 Fax: 376-2211
E-Mail: patents.bogota@bakernet.com

IDENTIFICACION
C.C. ☒ NIT ☐
C.E. ☐ Otro ☐
Número 79782.747 TP 74.295

4 Numero de Expediente: Expediente No. 00.058.852

5 Descripción de la corrección o modificación solicitada En la página 60, líneas 5 y 6, se cambió "46, 46" por "46, 46". En la página-72, línea 24, se cambió "176" por "178". En la página 28, línea 4, se cambio "Warner-Jenkin" por "Warner-Jenkins". En el Capítulo Reivindicatorio se cambió la numeración por que se había numerado mal. En la Reivindicación 14, se cambió "las reivindicaciones" por "la reivindicación". En la reivindicación 21, se cambió "reivindicación 18" por "reivindicación 19". En la Reivindicación 23, había un error de traducción , se modificó el lugar de la frase "altamente higroscópico". En la Reivindicación 36 se cambió "reivindicación 34" por "reivindicación 35". Para tal efecto adjunto nuevamente, Capítulo Descriptivo y Capítulo Reivindicatorio con las modificaciones realizadas.

6 Comprobante de pago No. 21,248 Fecha: Abril 2 de 2002

7 Anexos:

- ☒ Comprobante de pago de la tasa
- ☐ Poderes, si fuere el caso
- ☐ Certificado de existencia y representación legal, cuando el solicitante sean personas jurídicas

8

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE FIRMA: 
C.C. 79.782.747 T.P. 74.295



226
279

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

NIT : 900176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 02 - 21.248
FECHA : ABRIL 2 DE 2002

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 00050052 00000002

Folios: 93

Fecha (AMD): 2002-07-24 16:04:04

Tramite : 002 PATENTES 0 1 REGISTRO/ 329 COMPLETO

Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
JORGE LUIS GOMEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	651024	02/04/2002	37,305,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT. HISTORICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-03 CAMBIO DE MODALIDAD Y MODIFICA	12 MARCAS Y LENAS COMERCIALES	78,000.00
	TOTAL :	78,000.00

SON: SETENTA Y OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE :

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5, 7 y 10
Conmutador 382 0840
Fax 350 5220
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co
Bogotá, D.C., Colombia

RELIEVES DE DIFRACCIÓN DE ALTA RESOLUCIÓN CAPACES DE TRANSMITIR INFORMACIÓN, COMO IMÁGENES HOLOGRÁFICAS, LLEVADOS POR PRODUCTOS COMESTIBLES, EN ESPECIAL FARMACÉUTICOS, Y MÉTODOS Y APARATOS PARA PRODUCIRLOS.

Campo de la invención

Esta invención se refiere en general a formas de dosificación sólidas que llevan relieves de difracción de alta resolución capaces de transmitir información, tal como la reconstrucción de imágenes holográficas, como así también a métodos y aparatos para producir dichas formas.

Antecedentes de la invención

La creación de imágenes holográficas usando diagramas de difracción finos iluminados con luz láser es bien conocida. También se conocen bien los "hologramas" de luz blanca. Un ejemplo común de "hologramas" de luz blanca Benton es la creación de imágenes sobre tarjetas de crédito y semejantes para prevenir la manipulación por personas no autorizadas de la información llevada por las tarjetas, y para aumentar su estética visual. Imágenes conocidas incluyen dibujos de color del tipo arco iris, dibujos, y cambios de color o ubicación de dibujos o partes de dibujos al cambiar el ángulo de visión.

Si bien también es bien conocido grabar un relieve adecuado sobre una sección de una lámina de material plástico generalmente plana, tal como aquella que forma una tarjeta de crédito, con una matriz metálica calentada, la producción de relieves de difracción de alta resolución sobre productos

comestibles presenta problemas especiales. Los materiales adecuados para recibir y retener relieves de difracción sobre productos comestibles no sólo deben ser capaces de recibir un diseño fino, por ejemplo 1.000 a 5.000 líneas por mm, y de retener dicho diseño fino (ser estables), sino también deben ser seguros y sabrosos como alimentos. La retención de relieves de difracción requiere resistencia a la degradación mecánica durante el manejo de rutina como así también resistencia a los efectos adversos del agua, especialmente la humedad del aire, y del calor. Los productos ingeribles también deben ser digeribles, lo que significa típicamente que deben ser solubles en agua. (Se conocen sistemas de liberación de productos farmacéuticos que dependen de la acidez estomacal para disolver un recubrimiento, o que tienen un recubrimiento sustancialmente indigerible con pequeños agujeros a través de los cuales es liberada una sustancia activa).

La Patente U.S. N° 4.668.523 a Begleiter revela el primer sistema para aplicar retículas de difracción de alta resolución a un producto alimenticio para producir hologramas comestibles.

Si bien tales relieves de difracción producidos por deshidratación en moldes probaron ser capaces de proveer color y otros efectos visuales sobre caramelos y otros productos alimenticios, hasta ahora no han sido usados

comercialmente sobre formas de dosificación tales como productos farmacéuticos. De hecho, la producción comercial de formas de dosificación pequeñas que llevan hologramas introduce problemas, enumerados más abajo, no encontrados durante el uso de los métodos generales conocidos para crear alimentos holográficos tales como chupetes.

Los productos farmacéuticos son vendidos y usados típicamente en una variedad de formas, de las cuales cada una provee una unidad de dosificación conocida de un ingrediente activo farmacéutico. Formas típicas incluyen tabletas comunes comprimidas a partir de polvo, y tabletas recubiertas. El término incluye también cápsulas de cubierta dura y cápsulas de gelatina blanda. Para los propósitos de esta solicitud, éstas y otras formas de liberación de unidades de dosificación son llamadas "formas de dosificación". Estas formas de dosificación incluyen típicamente un núcleo que, a su vez, incluye un ingrediente farmacéuticamente activo y un excipiente inerte farmacéuticamente aceptable. En muchos casos, la forma de dosificación incluye también una capa exterior que encierra al núcleo, lo protege, lo contiene (por ejemplo, una cápsula que contiene un material granular, en polvo, o de núcleo viscoso), y/o provee un vehículo para llevar un material que facilita el uso de la forma de dosificación, por ejemplo, un recubrimiento "bufferado" sobre una tableta de aspirina.

+

En el campo farmacéutico, es importante identificar y diferenciar confiablemente un producto del otro. El consumidor debe estar seguro de qué medicina está tomando. El fabricante tiene interés en establecer la identidad de su marca y de aumentar la lealtad a la marca. También es de interés ser capaz de detectar falsificaciones y de diferenciar formas de dosificación en forma disimulada, por ejemplo, para el uso en ensayos doblemente ciegos.

Los productos farmacéuticos y alimenticios han sido limitados al uso de ciertos colores aprobados por la FDA y otras agencias internacionales producidos químicamente por colorantes y lacas. Muchos países tienen regulaciones diferentes que gobiernan el uso de estos productos químicos, lo que lleva a la dificultad de crear productos idénticos producidos uniformemente para las compañías farmacéuticas que trabajan internacionalmente. Además, sería deseable tener la capacidad de producir una mayor variedad de colores además de los pocos aprobados por las regulaciones, especialmente efectos "semejantes al arco iris" producidos por la yuxtaposición de múltiples colores de longitudes de onda de variación gradual.

El monitoreo de las condiciones de almacenamiento es importante para preservar la integridad de un producto.

"Edible Holografy: The application of holographic techniques to food processing", SPIE, Vol. 1461, "Practical

Holography V" (1991) ["Holografía comestible: la aplicación de técnicas holográficas al procesamiento de alimentos", SPIE, Vol. 1461, "Holografía Práctica V" (1991)] discute en las páginas 102-109 el uso de un punzón y una matriz para comprimir un polvo en una tableta, usando simultáneamente una placa de punzón metálico para imprimir un microrelieve a medida que el polvo se transforma en un núcleo sólido en una compresora de tabletas. Un rápido desgaste de la matriz y dificultades para liberar el núcleo comprimido de la matriz son apenas algunos de los problemas que limitan esta técnica.

Más generalmente, un sistema comercialmente viable para transmitir información holográficamente sobre productos farmacéuticos debe tomar en cuenta una variedad de requerimientos además de los discutidos previamente para productos alimenticios. Una diferencia mayor es que las formas de dosificación farmacéuticas "no son depositadas", es decir, no son vertidas en forma de líquido a un molde para ser conformadas, tal como ocurre con un caramelo duro. También, las formas de dosificación farmacéutica son pequeñas en comparación con productos comestibles comerciales actuales tales como chupetes, y pueden tener superficies exteriores no planas en las cuales sería deseable colocar un diagrama de difracción holográfico. Además, el material en el cual se forma el microrelieve no puede interactuar adversamente con el(los) ingrediente(s) activo(s) farmacéuticamente activo(s)

para reducir su eficacia y no debe presentar otras objeciones a la ingestión, por ejemplo, alérgicas. El microrelieve que produce la imagen sobre una forma de dosificación también debe ser confiablemente durable y estable durante fabricación, empaque, envío y bajo condiciones de almacenamiento aceptables, es decir, condiciones que no afectan adversamente la eficacia o la vida útil requerida de la forma de dosificación. El microrelieve debe tener una larga vida de estante, lo que requiere una alta resistencia a cambios de forma en la escala de micrones debida a fuerzas mecánicas aplicadas, y a la degradación debida a cambios de temperatura o a la absorción de humedad. Un microrelieve tal es llamado "estable". Si es aplicado como una capa sobre el núcleo, la capa que contiene el relieve no debe deslaminarse o "formar burbujas". La formación de burbujas (bubbling) es una preocupación particular al usar calor durante la aplicación o el procesamiento de la capa.

Microrelieves adecuados usados sobre productos farmacéuticos deben ser compatibles con equipos de fabricación y técnicas modernas para fabricar formas de dosificación, y deben ser de implementación económica. Un microrelieve tampoco debe ser perjudicial para la eficacia del producto farmacéutico. Cualquier calor usado como parte del proceso de fabricación para implementar un microrelieve no debe degradar la eficacia del(de los) ingrediente(s)

farmacéuticamente activo(s). Mientras que los hologramas son transferidos y reconstruidos mejor sobre superficies planas, comprimidos recubiertos con caras planas tienen la tendencia de adherirse entre sí, o formar "mellizos" ("twin"), durante el proceso de recubrimiento. La producción de microrelieves de difracción sobre productos recubiertos debe resistir la formación de mellizos para mantener porcentajes de rendimiento aceptables. Microrelieves adecuados también deben ser formados con el uso de materiales que no requieren nuevas aprobaciones de las autoridades regulatorias.

También es deseable saber si un producto ingerible retiene probablemente su eficacia después de haber sido fabricado y almacenado. Expresado en otras palabras, sería útil disponer de un indicador fácilmente visible de la historia ambiental de cualquier forma de dosificación dada. Un indicador tal, por ejemplo, sería útil para indicar si una forma de dosificación ha sido expuesta a temperaturas elevadas, por ejemplo, mayores de 100°F, y a humedades elevadas, por ejemplo, mayores de 80 % de humedad relativa (RH), durante cualquier período prolongado de tiempo durante el almacenamiento o previo a la venta o el uso. Este problema es atendido comúnmente imprimiendo una fecha de vencimiento sobre un contenedor del producto. Sin embargo, sería mejor si existiera alguna indicación visual de eficacia sobre el mismo producto.

Es, por lo tanto, un objeto principal de esta invención, proveer un producto comestible, incluyendo una forma de dosificación en cualquier variedad amplia de formas y configuraciones, que tiene un microrelieve estable cuya estabilidad puede ser controlada, y que transfiera información tal como imágenes y efectos visuales holográficos.

Otro objeto principal es proveer materiales aprobados, métodos y aparatos específicos para producir tal producto que son costo-efectivos y compatibles con equipos y técnicas modernos de producción a alta velocidad tales como aparatos para el recubrimiento de tabletas.

Aún otro objeto de esta invención es proveer un sistema para introducir una identificación holográfica de la marca para una amplia gama de productos comestibles en una amplia gama de formas.

Otro objeto es proveer una indicación visual de control de calidad sobre cada forma de dosificación en la forma de un holograma que cambia visiblemente si la forma de dosificación ha sido expuesta a condiciones adversas severas de temperatura o humedad.

Un objeto adicional es proveer un sistema para controlar y detectar formas de dosificación falsificadas.

Aún otro objeto es proveer formas de dosificación con identificadores disimulados adecuados para ser usados en

estudios doblemente ciegos.

Otro objeto es proveer las ventajas anteriores sin requerir una nueva aprobación regulatoria de la forma de dosificación.

Aún otro objeto es proveer imágenes y efectos de color y visuales para productos alimenticios y para farmacéuticos, (1) sin el uso de colores, colorantes, tintas, o metales regulados por la FDA, o (2) con otros colores diferentes a los aprobados por la FDA, o (3) con el uso de colorantes aprobados por la FDA solamente como colores de contraste para hacer los efectos e imágenes holográficos más fácilmente visibles.

Resumen de la invención

Enunciado en forma amplia, la invención provee formas de dosificación farmacéuticas y otros productos comestibles que llevan un microrelieve, y en particular un relieve de difracción de alta resolución. El relieve de difracción es termoformado en una capa de un material adecuado, y una vez formado, es estable. La invención provee además los materiales, aparatos y procesos con los cuales tales relieves de difracción pueden ser aplicados. Por medio de esta invención, un microrelieve capaz de difractar luz puede ser aplicado directamente sobre un producto tal como una forma de dosificación.

La presente invención permite monitorear condiciones de

almacenamiento para preservar la integridad del producto. Las retículas de difracción comestibles como un componente estructural de una forma de dosificación tienen la capacidad de hacer visibles al ojo sin ayuda cambios microscópicos, causados por calor y humedad, que pueden modificar la profundidad y la separación de la retícula, cambiando de este modo la forma en la cual la misma interactúa con la luz. De este modo es posible detectar con el ojo sin ayuda modificaciones generales en el recubrimiento, tal como una expansión, aún tan pequeñas como la longitud de onda de la luz, debido a cambios en los ángulos de reconstrucción de color y la eficiencia de difracción.

La invención provee la producción económica de colores comestibles sin la necesidad de agregar al producto materiales objetables tales como ciertos colorantes, tintas, lacas de aluminio, metales tales como oro o plata o minerales tales como mica.

En una realización de este aspecto, la invención provee una forma de dosificación que comprende:

un núcleo que comprende una sustancia farmacéuticamente activa y un soporte farmacéuticamente activo;

una capa exterior sólida termoformable que recubre dicho núcleo, y un microrelieve en dicha capa.

En una forma, la capa de material que retiene el microrelieve es recubierta sobre el núcleo en una paila y lo

encierra completamente. En otra forma, esta capa recubre el núcleo parcialmente. La capa puede ser impresa o laminada sobre el núcleo. En aún otra forma, la misma capa puede contener un material farmacéuticamente activo y constituir la forma de dosificación entera.

Esta capa es formada a partir de una solución acuosa de un material termoformable seleccionado del grupo formado por celulosa modificada, almidón alimenticio modificado, gelatina, ceras, gomas vegetales, y combinaciones de los mismos. El material preferido comprende una celulosa modificada, a saber, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), y mezclas de los mismos.

El material también puede incluir preferentemente un plastificante y un colorante. La selección del plastificante y/o del material termoformable y las proporciones relativas son ajustadas para controlar la respuesta del microrelieve a la humedad durante el tiempo. Aceites y ceras con distintos puntos de fusión mezclados con esta capa proveen un control sobre la respuesta del microrelieve a la temperatura durante el tiempo. El palidecimiento o el cambio de color (debido a un cambio en el ángulo de reconstrucción) de la imagen visual o el efecto producido por el microrelieve provee una indicación visual de la historia ambiental de la forma de dosificación y de su integridad. Ceras adecuadas incluyen parafina (con bajo punto de fusión) y cera carnaúba (con alto

punto de fusión). Plastificantes higroscópicos adecuados incluyen azúcares tales como dextrosa (altamente higroscópica) y propilenglicol.

Si las formas de dosificación son preparadas por recubrimiento en paila, los núcleos son configurados para resistir la formación de mellizos, reduciendo la cantidad de área plana sobre la superficie exterior de la forma de dosificación y curvando convexamente las superficies exteriores, particularmente las caras de las tabletas. La reducción del área plana incluye la formación en cada cara de un comprimido de una cavidad con un fondo generalmente plano que recibe y retiene el microrelieve.

Expresado en forma amplia, un método para producir un microrelieve sobre una forma de dosificación de acuerdo con la presente invención incluye las etapas de:

- a. recubrir el núcleo con una capa de material termoformable que puede recibir y retener un diagrama de difracción holográfico;
- b. proveer una placa que tiene un diagrama de difracción holográfico formado sobre al menos una porción de una primera superficie de la misma;
- c. transportar dichos núcleos recubiertos a una posición opuesta a dicha primera superficie de la placa;
- d. calentar al menos una, la placa o la superficie recubierta, durante el o previo al tiempo durante el cual se

encuentran en dicha relación de oposición;

f. presionar la primera superficie de la placa en la capa recubierta para reproducir el diagrama de difracción holográfico en la capa de recubrimiento;

g. enfriar la capa de recubrimiento con la reproducción; y

h. desmoldar la primera superficie de la placa de la capa de recubrimiento.

Expresado ampliamente, un aparato para la producción continua (no en partidas) de un microrelieve sobre un núcleo que puede contener una sustancia farmacéuticamente activa y que está recubierto con una capa delgada de un producto termoformable, incluye

un dispositivo de recubrimiento que recubre el núcleo con una capa delgada de un material termoformable,

un transportador que lleva los núcleos recubiertos en una primera dirección,

una placa que contiene un diagrama de difracción holográfico sobre una superficie de la misma que enfrenta los núcleos recubiertos sobre el transportador, pudiendo la placa moverse a lo largo de la primera dirección en coordinación con el transporte, y con la una superficie separada de los núcleos recubiertos,

un calentador para aumentar rápidamente la temperatura de una, la placa y la capa delgada de recubrimiento, a un nivel en el cual la capa de recubrimiento es formable,

un aparato para presionar la una superficie de la placa dentro de la capa de recubrimiento después del calentamiento, para reproducir el diagrama de difracción en la capa de recubrimiento,

un enfriador para bajar rápidamente la temperatura de la capa de recubrimiento para estabilizar el diagrama de difracción en la capa de recubrimiento, y

un aparato para separar dicha una superficie de la placa de la capa de recubrimiento.

Éstas y otras características y objetos serán entendidos fácilmente de la descripción detallada siguiente de las realizaciones preferidas que deben ser leídas con ayuda de los dibujos acompañantes.

Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una vista lateral de un comprimido recubierto de cara curvada en posición horizontal de acuerdo con la presente invención;

la Fig. 2 es una vista desde arriba de un comprimido recubierto de cara curvada alternativo de acuerdo con la presente invención con inscripción en una cara;

la Fig. 2A es una vista lateral del comprimido mostrado en la Fig. 2 en posición vertical;

la Fig. 2B es una vista lateral del comprimido de las figuras 2 y 2A en posición horizontal;

la Fig. 2C es una vista detallada de la inscripción en

sección vertical tomada a lo largo de la línea 2C-2C en la Fig. 2;

la Fig. 3 es una vista desde arriba correspondiente a la Fig. 2 de una realización alternativa de la presente invención con caras planas y bordes inclinados;

la Fig. 3A es una vista lateral del comprimido recubierto de la Fig. 3 en posición vertical;

la Fig. 3B es una vista lateral del comprimido mostrado en la Fig. 3 en posición horizontal;

la Fig. 3C es una vista detallada de la inscripción en sección vertical tomada a lo largo de la línea 3C-3C en la Fig. 3;

la Fig. 4 es una vista desde arriba correspondiente a la Fig. 3 de otro comprimido recubierto de acuerdo con la presente invención con caras centrales planas y bordes redondeados;

la Fig. 4A es una vista lateral del comprimido mostrado en la Fig. 4 en posición vertical;

la Fig. 4B es una vista lateral del comprimido mostrado en la Fig. 4 en posición horizontal;

la Fig. 4C es una vista detallada en sección vertical tomada a lo largo de la línea 4C-4C en la Fig. 4;

la Fig. 5 es una vista desde arriba de un comprimido recubierto de cara plana de acuerdo con la presente invención con una cavidad central y bordes redondeados;

la Fig. 5A es una vista lateral del comprimido mostrado en la Fig. 5 en posición vertical;

la Fig. 5B es una vista lateral del comprimido mostrado en la Fig. 5 en posición horizontal;

la Fig. 5C es una vista detallada en sección vertical tomada a lo largo de la línea 5C-5C de la Fig. 5;

la Fig. 6 es una vista desde arriba de una realización alternativa de un comprimido recubierto de cara plana con una cavidad doble de acuerdo con la presente invención;

la Fig. 6A es una vista lateral del comprimido mostrado en la Fig. 6 en posición vertical;

la Fig. 6B es una vista lateral del comprimido mostrado en la Fig. 6 en posición horizontal;

la Fig. 6C es una vista en sección vertical tomada a lo largo de la línea 6C-6C en la Fig. 6;

la Fig. 7 es una vista lateral de un comprimido de acuerdo con la presente invención con una sección de una capa que contiene un dibujo de microrelieve, adherida al núcleo del comprimido;

la Fig. 8 es una vista en perspectiva de una cápsula de acuerdo con la presente invención con una porción quebrada para mostrar un material de núcleo suelto o viscoso contenido en la cápsula, teniendo la misma cápsula formado un microrelieve en su superficie o dentro de la misma;

la Fig. 9 es una vista en perspectiva de una cápsula de

gelatina blanda de acuerdo con la presente invención con una ventana recortada para mostrar un material de núcleo viscoso contenido en la cápsula y el dibujo de microrelieve formado dentro de la misma;

la Fig. 10 es una vista lateral de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la presente invención en posición horizontal, en la cual una capa que lleva un dibujo de microrelieve tiene incorporada ella misma (un) ingrediente(s) farmacéuticamente activo(s);

la Fig. 11 es una vista en perspectiva de un empaque para una pluralidad de formas de dosificación;

las Figs. 12A-H muestran, cada una, disposiciones alternativas de acuerdo con la presente invención en ambas vistas, una desde arriba y una lateral en posición horizontal, con excepción de la Fig. 12C que es solamente una vista desde arriba, para controlar la formación de mellizos de comprimidos recubiertos;

la Fig. 13 es una vista simplificada en perspectiva de un aparato del tipo cinta transportadora de acuerdo con la presente invención con una placa de transferencia movable para producir productos farmacéuticos con hologramas, también de acuerdo con la presente invención;

la Fig. 14 es una vista lateral del aparato mostrado en la Fig. 13;

la Fig. 15 es una vista detallada en perspectiva del

dispositivo de termoformado con placa de transferencia movable mostrado en las Fig. 13 y 14;

la Fig. 16 es una vista simplificada en perspectiva de un aparato del tipo cinta transportadora con placa de transferencia de movimiento doble de acuerdo con la presente invención para fabricar productos farmacéuticos holográficos, también de acuerdo con la presente invención;

la Fig. 17 es una vista lateral del aparato mostrado en la Fig. 16;

la Fig. 18 es una vista simplificada en perspectiva de una realización alternativa de un aparato del tipo cinta transportadora, con placa de transferencia de movimiento doble de acuerdo con la presente invención para fabricar productos farmacéuticos holográficos;

la Fig. 19 es una vista lateral del aparato mostrado en la Fig. 18;

la Fig. 20 es una vista desde arriba de una cinta transportadora para segmentos de placas de acuerdo con la presente invención;

la Fig. 20A es una vista en corte tomada a lo largo de la línea 20A-20A de la Fig. 20;

la Fig. 21 es una vista simplificada en perspectiva de un tipo de aparato con marco lineal y placa de transferencia para fabricar productos farmacéuticos holográficos de acuerdo con la presente invención;

la Fig. 22 es una vista detallada en perspectiva de la unidad de marco y placa de transferencia mostrada en la Fig. 21;

la Fig. 23 es una vista desde arriba de un aparato que usa las construcciones y un método de operación de acuerdo con las Fig. 20 y 21;

las Fig. 24A y 24B son cortes laterales del aparato mostrado en la Fig. 23 tomados a lo largo de las líneas 24A-24A y 24B-24B, respectivamente;

la Fig. 25 es una vista en perspectiva de una realización alternativa de un aparato rotatorio de acuerdo con la presente invención que opera con unidades de marco y placa de transferencia del tipo mostrado en la Fig. 22;

la Fig. 26 es una vista en perspectiva de un aparato rotatorio alternativo del tipo marco y placa de transferencia de acuerdo con la presente invención;

la Fig. 27 es una vista lateral del aparato mostrado en la Fig. 26;

la Fig. 28 es una vista detallada desde arriba del conjunto de reproducción mostrado en las Fig. 26 y 27;

la Fig. 29 es una vista en perspectiva de un aparato con punzón y matriz de acuerdo con la presente invención;

la Fig. 30 es una vista detallada en perspectiva de varios punzones y matrices mostrados en la Fig. 29 con una lengüeta central pivotante que puede eyectar un comprimido;

la Fig. 31 es un diagrama de flujo que muestra un proceso altamente generalizado de acuerdo con la presente invención para el termoformado de un dibujo de microrelieve sobre una forma de dosificación sólida, recubierta;

la Fig. 32 es una vista esquemática en perspectiva de un aparato de acuerdo con la presente invención para imprimir directamente con láser un dibujo de relieve de difracción en una capa de recubrimiento exterior de una forma de dosificación; y

la Fig. 33 es una vista en perspectiva de un aparato alternativo de acuerdo con la presente invención que opera al modo de una impresora de alta velocidad.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Mientras que la presente invención puede ser usada para crear relieves en una variedad de formas de dosificación ingeribles, incluyendo productos de confitería, está descrita principalmente con respecto al uso con productos farmacéuticos.

Según lo usado en ésta, "microrelieve" significa un dibujo regular de ranuras y resaltos o semejante que representa información óptica o un efecto visual al ser expuesto a una energía radiante adecuada. "Relieve de difracción" o "retículo" y "microrelieve" incluyen ambos (1) dibujos de las ranuras y los resaltos producidos por la interferencia de luz láser, con máquinas para formar redes de

247

difracción, y con otras técnicas conocidas, dibujos que pueden ser transferidos subsecuentemente a la forma de dosificación por un molde o por energía radiante y (2) la información visual, las imágenes y los efectos producidos por estos dibujos de ranuras y resaltos al ser iluminados apropiadamente. Un verdadero holograma registra los dibujos de interferencia producidos por una fuente de luz láser (coherente) con su haz de salida dividido, y su imagen o efecto es su reconstrucción con luz láser. Como usado en ésta, las expresiones "holograma" y "holográfico" tienen la intención de incluir la producción de información óptica, imágenes y efectos sobre la forma de dosificación, como así también su reconstrucción, usando o luz láser o luz blanca incoherente.

En una realización preferida, el relieve de difracción es un relieve de difracción de alta resolución. "Alta resolución" se refiere a un relieve de difracción que es capaz de difractar luz visible y tener al menos 400, y típicamente 1.000 a 5.000, líneas por mm (a un desplazamiento de fase de la retícula de $\frac{1}{4}$ a 1 micrón). Las dimensiones del relieve de difracción son proporcionales a la longitud de onda de la luz con la cual debe interactuar. La información registrada y transmitida por el microrelieve puede ser color, profundidad, imagen, datos ópticos, y/o un efecto cinético.

Las Figs. 1-12 muestran varias formas de dosificación

unitaria 10 para la liberación de productos farmacéuticos por ingestión oral. "Sustancia farmacéuticamente activa" se refiere a productos farmacéuticos de venta bajo receta como así también a otros productos ingeridos, administrados oralmente, tales como los medicamentos OTC (over-the-counter, de venta libre). De este modo, el término es usado en su sentido convencional que significa un compuesto o una mezcla de compuestos farmacéuticamente activos para el tratamiento de una enfermedad. El término también puede hacer referencia a suplementos de nutrición y dietéticos que están en la forma de una forma de dosificación sólida. Las formas de dosificación utilizadas en la invención incluyen todas las formas actualmente conocidas tales como tabletas de polvo comprimido, comprimidos recubiertos (caplets), cápsulas de gelatina duras y blandas, como así también formas nuevas tales como comprimidos de almidón moldeados por inyección, y "secciones" de capa delgada como la mostrada en la Fig. 10. Para el propósito de esta invención, a veces se hará referencia en forma colectiva a las formas de dosificación 10 que son útiles dentro de su alcance simplemente como "formas de dosificación". Se entiende que el núcleo de la forma de dosificación puede ser creado con o sin compuestos farmacéuticamente activos (tal como en placebos, ensayos doblemente ciegos y productos de confitería). La expresión "forma de dosificación farmacéutica" se refiere a una forma

de dosificación que incluye un ingrediente farmacéuticamente activo. Estas formas están incluidas dentro del alcance de la invención y pueden ser fabricadas con los métodos y aparatos revelados. En el comprimido farmacéuticamente activo, la cápsula de gelatina dura o blanda, y las formas de tabletas de almidón moldeadas por inyección, los ingredientes farmacéuticamente activos o los ingredientes son mezclados típicamente con un soporte que comprende excipientes que no reaccionan con el ingrediente activo. Un núcleo puede contener excipientes farmacéuticos convencionales asociados con la producción de formas de dosificación sólidas del tipo previamente mencionado como así también otros excipientes conocidos en el arte. Tales excipientes pueden depender de la fórmula exacta, incluir uno o más ligantes, saborizantes, bufferes, diluyentes, colorantes, lubricantes, agentes edulcorantes, agentes espesantes y agentes deslizantes. Algunos excipientes pueden tener funciones múltiples, por ejemplo, ambas funciones como ligante y desintegrante. Soportes y excipientes están bien documentados en el arte. Vea, por ejemplo, Remington's Pharmaceutical Sciences, Eighteenth Edition, Mack Publishing Company, 1990, que es incorporado en ésta por referencia.

La presente invención crea formas de dosificación que llevan relieves de difracción que pueden transmitir información, visible o disimulada, al ojo humano con

iluminación normal (por ejemplo, luz diurna y/o incandescente) y/o especial (por ejemplo, láser). En al menos las formas preferidas, estos relieves son formados por termoformado de un modo compatible con los aparatos y métodos actuales para la producción de formas de dosificación con elevada capacidad y velocidad.

Un aspecto de la presente invención es el uso de una capa exterior 12 de un material que puede recibir un relieve de difracción 16 de alta resolución, y retener este dibujo de relieve en forma confiable durante la vida útil prevista del producto, bajo condiciones anticipadas de fabricación, manejo, almacenamiento y uso. En particular, se ha encontrado que ciertos materiales pueden ser: (1) formados en capas exteriores o recubrimientos sólidos alrededor de un núcleo, (2) calentados subsecuentemente para ablandar (incluyendo licuar) las capas, (3) moldeados para formar un relieve de difracción de alta resolución, y luego (4) enfriados para retener el dibujo de relieve en una forma sólida si (5) es liberado o desmoldado. Las características generales de estos materiales son que tienen una estabilidad controlable al agua, son termoformables, y son capaces de ser aplicados a la forma de dosificación por técnicas conocidas de recubrimiento en paila, impresión o laminación. Tales materiales ventajosamente también producen recubrimientos que son resistentes a rajaduras, arrugamiento y/o cristalización,

pueden fluidificarse o ligarse a una temperatura menor que aquella que afectará el núcleo en forma adversa, pueden retener una retícula con un desplazamiento de fase en la escala de la longitud de onda de la luz, tienen gusto aceptable, no interfieren con la liberación de los contenidos de los núcleos, y tienen estabilidad controlable al calor y al agua durante el almacenamiento, de modo de controlar con precisión el palidecimiento o la decoloración. Estas modificaciones controlables observadas como palidecimiento o decoloración proveen una indicación fácilmente visible de la historia ambiental de la forma de dosificación y de su calidad.

La referencia a una "capa" 10 termoformable debe ser entendida como incluir una pluralidad de capas termoformables recubiertas y/o depositadas adyacentes entre sí, por ejemplo un recubrimiento base termoformable coloreado provisto como fondo y sobrecubierto por una capa termoformable clara que recibe un microrelieve.

Más específicamente, materiales de grado alimenticio que pueden funcionar en alguna medida, si bien con varios grados de estabilidad, como recubrimiento exterior termoformable para recibir y retener un relieve de difracción incluyen: azúcares de grado alimenticio (por ejemplo, glucosa, fructosa, sacarosa, dextrosa, maltosa y mezclas de los mismos); proteínas y/o polipéptidos tales como albúmina,

260
252

caseína, fibrina, y colágeno y gelatinas, particularmente gelatinas con resistencia Bloom 150 a 250; lípidos tales como aceites, triglicéridos, y grasas; ceras de punto de fusión controlable tales como parafina, cera carnaúba y cera de abejas; y varios polisacáridos, a saber, hidratos de carbono tales como celulosa y almidones, geles complejos, celulosa modificada, e hidrocoloides. Celulosas modificadas adecuadas, las que son actualmente preferidas, incluyen hidroxipropilcelulosa (HPC) e hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC).

Para la forma de dosificación 10 de la presente invención, la capa 12 que contiene el relieve de difracción está formada preferentemente de dos recubrimientos (1) un recubrimiento o capa de color de una solución acuosa de la celulosa modificada HPC y/o HPMC, un plastificante, y un colorante de contraste para hacer el holograma más fácilmente visible, (2) un segundo recubrimiento claro de HPMC que está sobrepuesto y recubre el recubrimiento de color. Si no se usa colorante, o en el núcleo o en la capa termoformable 12, un microrelieve llevado en la capa 12 puede ser no fácilmente visible. En este caso puede funcionar como una marca de agua en papeles de calidad. Tal holograma, sin uso de un colorante en el núcleo y con una capa clara 12, puede funcionar para controlar falsificaciones y proveer las ventajas de una información disimulada.

Para el producto farmacéutico holográfico 10 de la presente invención, se usan en algunas formulaciones adherentes tales como una goma laca a base de agua, y almidones de goma tales como goma acacia, particularmente cuando se desea adherir la capa 12 a un núcleo 14 o para adherir una etiqueta formada por la capa 12 a un núcleo o a un recubrimiento exterior sobre la forma de dosificación.

La siguiente Tabla I muestra ejemplos de materiales que han sido mezclados en una solución acuosa y ensayados como capas que contienen un relieve de alta resolución para las formas de dosificación farmacéuticas 10:

TABLA I

Celulosa modificada	Plastificador	Colorante	Otros Ingredientes
1. HPMC PS/6	Maltodextrina DE 40		
2. HPMC PS/6 HPC LF			
3. HPMC 606			
4. HPMC E-15			Shellac (adherente)
5. HPMC	Triacetina	Spectraspray™ púrpura (O-340)	
6. HPMC			Monodiglicérido (tensoactivo) Shellac (adhesivo)
7. HPMC 606, 100 g		Spectraspray rojo D360a, 8 g	Peg 400, 14,8 g (tensoactivo) Agua, 51,8 g
8. HPMC 606, 100 g		Spectraspray 1072, 8 g	Peg 400, 2 g (tensoactivo) Agua, 16 g
9. HPMC 600, 100 g	Triacetina, 2 g	Spectraspray 1072, 8 g	Agua, 14 g

10. HPMC 606, 50 g	Myracet, 2 g (monodiglicérico)	Spectraspray 1072, 8 g	Marcoat™ 125 Shellac, 20 g (tensoactivo) Aspartame, 0,015 g (edulcorante)
11. a. <u>Recubrimiento base</u> HPMC lactosa b. <u>Recubrimiento exterior</u> HPMC	 Triacetina	 Dióxido de titanio, azul FD&C #2, laca de aluminio	 Lactosa (saborizante)
12. HPMC 2910	Polietylenglicol 3350	Dióxido de titanio	
13. a. <u>Recubrimiento base</u> HPMC e-5 b. <u>Recubrimiento exterior</u> HPMC e-5	 Polietylenglicol 3350 Polietylenglicol 3350	 Dióxido de titanio azul FD&C #2, laca de aluminio	
14. Gelatina, resistencia Bloom 250		Si	Jarabe de maíz (reforzador) Glicerina

Los grados de HPMC (por ejemplo, "P5/6") arriba mencionados son los de su fabricante, Dow Chemical Co.

"Spectraspray" es una descripción comercial de un colorante líquido de Warner-Jenkins , Inc.

"Marcoat" es una descripción comercial de una solución acuosa de goma laca (Shellac) de Emerson, Inc.

"DE 40" significa "equivalencia a 40 % de dextrosa".

Los ejemplos 11 y 13 usan dos recubrimientos completos;

ambos pueden ser aplicados sobre comprimidos usando dispositivos de recubrimiento convencionales de "pailas". El recubrimiento base lleva preferentemente colorante; el recubrimiento exterior es claro y brillante como así también altamente estable al sostener y mantener un dibujo de microrelieve. Para reforzar la capa pueden agregarse reforzadores tales como Shellac (goma laca), jarabe de glucosa de baja conversión, y otros materiales de elevado peso molecular y muy reticulados, efectuándose el refuerzo para mantener el dibujo durante la liberación de la matriz de termoformado y, luego, para obtener una mayor estabilidad durante el manejo, el almacenamiento y el uso. En general, materiales de cadena larga, de alto peso molecular y muy reticulados agregan resistencia y estabilidad a la capa 12 que lleva el microrelieve. Los tensoactivos reducen la tensión superficial de la capa 12; controlan la formación de "glóbulos" ("beading").

Los colorantes producen el fondo o color de contraste deseado para la forma de dosificación y para la imagen o efecto holográfico producido por el microrelieve. Los colorantes pueden hacer el relieve más fácilmente observable.

Debido a que la capa 12 es ingerida y tomada por la boca, la capa 12 también puede incluir edulcorantes para facilitar el chupado y/o tragado de la forma de dosificación o del producto alimenticio.

256
769

Ejemplo 1

Este ejemplo ilustra la preparación de una realización preferida usando materiales estándar y un equipo de recubrimiento.

Una primera solución para aplicar una primera capa (de color), usando una paila rotatoria de recubrimiento con ventilación lateral (disponible bajo la marca comercial registrada ACCELACOTA de Thomas Engineering, Chicago, Ill.), fue preparada mezclando los componentes siguientes:

<u>Componente</u>	<u>Cantidad, t p</u>
Solución acuosa que contiene 10 t en peso de HPMC	78 t
Triacetina (plastificante)	1,6 t
Colorante FD&C negro, laca FD&C azul 2, laca rojo 40, laca FD&C amarillo 6	6,4 t
Agua	14 t

La solución de recubrimiento final contenía aproximadamente 2 t en peso de sólidos.

2 kg de núcleos de tabletas, comprimidos a partir de polvo, del tipo mostrado en la Fig. 3 (forma de diamante redondeado, ancho 0,4020 pulgadas, longitud 0,5540 pulgadas y espesor en su centro de aproximadamente 0,243 pulgadas) y descritos más abajo fueron recubiertos en la máquina rotatoria de recubrimiento ACCELACOTA previamente mencionada con paila rotatoria de 15 pulgadas y enfriamiento, operada

785
257

bajo las condiciones operativas mostradas en la Tabla 1, siendo las condiciones indicadas en la tabla las usadas comúnmente en el arte.

Tabla 1

Tiempo Minutos	Peso/ ml	Temperatura de entrada, °C	Temperatura de salida, °C	RPM	CFM	Aire atom. PSI	Pulverización g/min
0	0	70	52,5	12	240	45,9	0
5	89	70	51	12	240	45,9	17,8
10	185	70	50,5	13	240	46,2	19,2
15	280	70	50,9	14	240	45,7	19
20	381	69	51	15	240	45,5	20,2
25	481	68	50,5	15	240	45,6	20
30	640	70	50,2	15	240	45,8	17,7

En los Ejemplos 1 y 2, "Peso/ml" es el aumento de peso acumulado durante el proceso de recubrimiento en paila durante el recubrimiento de las formas de dosificación, siendo "ml" o "mililitros" una medida de peso aproximada en gramos dado que un ml de agua pesa un gramo. Temperatura de entrada y temperatura de salida °C son las temperaturas del aire de entrada y de salida a la y desde la paila en grados centígrados. "CFM" significa metros cúbicos por minuto del flujo de aire a través de la paila y "Aire atom. PSI" es la presión de aire en la paila de recubrimiento en libras por pulgada cuadrada. "RPM" significa revoluciones por minuto, o sea la velocidad a la cual gira la paila del dispositivo de

recubrimiento. "Pulverización g/min" es la velocidad en gramos por minuto con la cual la solución acuosa del material de recubrimiento es pulverizada en la paila del aparato de recubrimiento. "Tiempo Minutos" es el tiempo transcurrido durante la operación de recubrimiento en la paila para la formación del recubrimiento.

Después de aplicar el primer recubrimiento, se aplicó una segunda capa (clara) con una solución que contenía los componentes siguientes, siendo el recubrimiento aplicado bajo las condiciones operativas de la paila mostradas en la Tabla 2:

<u>Componente</u>	<u>Cantidad, % p</u>
Solución acuosa que contiene 10 % en peso de HPMC	45 %
Triacetina	0,5 %
Agua	54,5 %

La solución final contenía aproximadamente 5 % en peso de sólidos.

Tabla 2

Tiempo Minutos	Peso/ ml	Temperatura de entrada, °C	Temperatura de salida, °C	RPM	CFM	Aire atom. PSI	Pulverización g/min
4	53	68	50,2	16	240	45,8	13,3
8,5	117	68	51	16	240	45,9	15,5

El peso final de la capa de color era 3 %, en base al peso de la tableta final (es decir, el núcleo recubierto con

ambas capas). La ganancia de peso final para la capa clara era de 0,25 %, en base al peso de la tableta final.

Se transfirió térmicamente un microrelieve a las tabletas usando un aparato 69 y una placa de transferencia 76 según lo mostrado y descrito en las Fig. 21-24 con los valores preferidos dados en la memoria descriptiva, siendo el microrelieve termoformado aplicado durante aproximadamente 2 segundos a una presión de aproximadamente 10 kg/tableta y a una temperatura de aproximadamente 125°C.

Las tabletas recubiertas fueron almacenadas durante 3 semanas a 85°F y 65 % de humedad relativa (RH). Después del período de 3 semanas, las tabletas todavía retuvieron una eficacia de difracción de 80-90 %. Tabletas almacenadas a temperaturas similares, pero a una humedad relativa de 80 %, alcanzaron el punto en el cual el microrelieve comenzó a palidecer, es decir, el punto en el cual los cambios en la imagen o el efecto producido por el microrelieve se hicieron visibles y/o detectables.

Ejemplo 2

Según lo descrito en el Ejemplo 1, se formó una primera capa de color sobre las tabletas del tipo descrito en el Ejemplo 1 por recubrimiento en paila con una solución que contenía los componentes siguientes:

268
250

<u>Componente</u>	<u>Cantidad, % p</u>
Solución que contiene 10 % en peso de HPMC	68 %
Triacetina	0,5 %
Colorante FDA Azul 2 (laca de aluminio)	5 %
Lactosa	1 %
Dióxido de titanio	0,6 %
Agua	24,9 %

La solución final contenía aproximadamente 12 % en peso de sólidos.

2,2 kg de tabletas comprimidas del tipo mostrado en la Fig. 1 (forma de diamante redondeado, ancho 0,4020 pulgadas, longitud 0,5540 pulgadas y espesor en su punto de mayor grosor de aproximadamente 0,198 pulgadas) y descritas con mayor detalle más abajo fueron recubiertas en la misma paila de recubrimiento de 15 pulgadas descrita en el Ejemplo 1, operada según lo mostrado en la Tabla 3.

Tabla 3

<u>Tiempo</u> <u>Minutos</u>	<u>Peso/</u> <u>ml</u>	<u>Temperatura</u> <u>de entrada, °C</u>	<u>Temperatura</u> <u>de salida, °C</u>	<u>RPM</u>	<u>CFM</u>	<u>Aire atom.</u> <u>PSI</u>	<u>Pulverización</u> <u>g/min</u>
0	0	70	53,2	11	240	44,3	0
5	102	70	60,7	11	240	44,3	20,4
10	201	70	50,8	12	240	44,5	19,8
17	335	69	50,7	12	240	44,3	20
25	494	69	51	13	240	43,1	19,5
33	650	68	52	13	240	44,5	19,3

Después de aplicar el primer recubrimiento, se aplicó una segunda capa (clara) con una solución que contenía los siguientes componentes, siendo el recubrimiento aplicado bajo las condiciones operativas de la paila de recubrimiento mostradas en la Tabla 4:

<u>Componente</u>	<u>Cantidad, g</u>
HPMC acuosa (solución al 10 g)	42 g
Triacetina	0,5 g
Agua	57,5 g

Tabla 4

<u>Tiempo</u> <u>Minutos</u>	<u>Peso/</u> <u>ml</u>	<u>Temperatura</u> <u>de entrada, °C</u>	<u>Temperatura</u> <u>de salida, °C</u>	<u>RPM</u>	<u>CFM</u>	<u>Aire atom.</u> <u>PSI</u>	<u>Pulverización</u> <u>g/min</u>
0	0	69	53,6	13	240	44,3	0
10	159	69	52,5	13	240	43,8	15,9
20	324	69	51,2	14	240	43,5	16,5
35	618	70	51	14	240	44,2	19,6

La ganancia de peso final para la primera capa (expresada como g en peso) era de aproximadamente 2 g en base al peso de la tableta final. La ganancia de peso final para la capa clara era 1,25 g, en base al peso final de la tableta.

Un microrelieve fue transferido térmicamente a las tabletas usando un aparato 69 y una placa de transferencia 76 descritos en las Fig. 21-24, con los valores preferidos dados en la memoria descriptiva, siendo aplicado el microrelieve

termoformado según lo descrito en el Ejemplo 1.

Las tabletas recubiertas fueron almacenadas durante 3 semanas a 55°F y 50 % de humedad relativa. Después de un período de 3 semanas, las tabletas retuvieron todavía una eficacia de difracción del 80-90 %. Las tabletas almacenadas a una temperatura mayor de 100°F palidecieron.

En los ejemplos preferidos precedentes, el recubrimiento exterior 12 comprende dos recubrimientos completos, siendo ambos aplicados usando una "paila" rotatoria convencional para el recubrimiento de tabletas. Los colorantes en el primer recubrimiento producen un color de fondo deseado para la forma de dosificación y proveen un contraste para la imagen o efecto holográfico producido por el microrelieve. También es posible agregar color al núcleo previo a la compresión. Muchas veces si el tamaño de partícula de las lacas de aluminio y del dióxido de titanio utilizados en el primer recubrimiento no es lo suficientemente fino, las partículas pueden interferir con el proceso de transferencia por adherencia al molde. Esto resulta en dibujos manchados inefectivos. Por lo tanto, preferentemente, sólo la capa base o el núcleo llevan un colorante; el recubrimiento exterior es claro y más estable.

Se ha encontrado que un plastificante en el recubrimiento exterior es particularmente ventajoso para controlar rajaduras. En general, un plastificante provee

flexibilidad a la capa 12. Los plastificantes también proveen un modo para controlar la respuesta, durante el tiempo, de la capa 12 a la humedad del aire. Los plastificantes tales como propilenglicol, y los edulcorantes tales como la lactosa, aumentan los efectos de la humedad sobre la capa 12 y el relieve de difracción que lleva. Al variar la cantidad y el tipo de tales materiales higroscópicos, uno puede variar fácilmente la naturaleza higroscópica del recubrimiento, haciendo que se hinche más fácilmente en un clima húmedo. Como ha sido observado precedentemente, una hinchazón higroscópica general del recubrimiento en la escala de la longitud de onda de la luz modificará el dibujo del relieve suficientemente para que los cambios en el efecto producido por el relieve de difracción sean visibles. El control sobre la respuesta de la capa 12 a la humedad también puede determinar la selección y la proporción de los materiales termoformables. Algunos otros plastificantes adecuados que son higroscópicos incluyen polietilenglicoles. Plastificantes que se encontraron no ser tan higroscópicos incluyen alcoholes polihídricos, glicerina, y triacetina.

HPC es más higroscópico que HPMC, y los dos pueden ser mezclados en varias proporciones para variar de un modo correspondiente la estabilidad de la estructura de la retícula en respuesta a la humedad.

En forma similar pueden usarse aceites y ceras, pero

para mostrar los efectos del calor, en vez de la humedad, sobre la capa 12 y el microrelieve que lleva. Algunas ceras adecuadas incluyen mezclas de parafina de bajo punto de fusión y ceras de carnaúba de alto punto de fusión, las que pueden ser agregadas durante el proceso de recubrimiento en la paila para afectar el punto de fusión de la retícula de difracción. Un entendido en el arte puede ajustar fácilmente las mezclas y controlar de este modo el palidecimiento del relieve holográfico, durante el tiempo, en respuesta a la temperatura.

Si la capa 12 no es recubierta sobre un núcleo o un contenedor (por ejemplo, una cápsula), puede ser formada separadamente como una sección impresa o como una sección laminada. Aún sin una capa adherente separada, los materiales en la solución que forman la capa 12 pueden ser usados para aumentar la capacidad de la capa para adherirse a un núcleo, o a una cápsula, o a otro recubrimiento en el núcleo. Si HPMC es calentada, se hará fluida y se adherirá a HPMC. Lo mismo es válido para HPC. La capa 12, si es usada como un recubrimiento que encierra la tableta completamente, se encuentra en la gama aproximada de 0,25 % a 7,5 % del peso total de la forma de dosificación.

Las formulaciones previamente identificadas pueden ser (1) formadas en capas o recubrimientos exteriores sólidos alrededor del núcleo, (2) calentadas subsecuentemente para

ablandar (incluyendo licuar) las capas, (3) moldeadas para formar un relieve de difracción de alta resolución, y luego (4) enfriadas para retener dicho dibujo de relieve en una forma sólida si (5) son liberadas o desmoldadas. Características generales de estos materiales son: su fluidez y capacidad de ligarse a una temperatura menor de la que afecta al núcleo, su capacidad de retener una retícula con un desplazamiento de fase en la escala de la longitud de onda de la luz, su sabor aceptable, ausencia de interferencia con la liberación de los contenidos de los núcleos, y su estabilidad al calor y agua controlable durante el almacenamiento.

Estos materiales también son capaces de retener un dibujo fino, por ejemplo una separación de $\frac{1}{2}$ - 1 micrón entre porciones elevadas, al ser expuestos a variaciones de temperatura y humedad encontradas normalmente durante el transporte, almacenamiento y uso en todo el mundo. Los materiales que exhiben estas calidades son llamados en ésta "estables". También es significativo que estos materiales, al ser enfriados, puedan ser liberados fácilmente de un molde, en forma limpia y sin daño al microrelieve. También son materiales que han sido aprobados por una agencia regulatoria responsable de los U.S. o internacional para ser usados en alimentos y productos farmacéuticos.

Las capas 12 formadas con estos materiales son usadas para encerrar los núcleos, como en el recubrimiento en una

paila, o para encerrar parcialmente una sección del núcleo, como cuando son aplicadas usando técnicas conocidas de impresión o laminación. Si las mismas capas son conformadas en secciones, las mismas secciones pueden ser usadas como formas de dosificación después de absorber los contenidos del agente farmacéuticamente activo, según lo descrito con mayor detalle con referencia a la Fig. 10.

La Fig. 1 ilustra una forma de dosificación 10 en forma de tableta de acuerdo con la presente invención que lleva un recubrimiento 12 que recubre completamente un núcleo 14. El núcleo de la tableta es formado típicamente por técnicas estándar de compresión de polvo. La capa 12 está formada preferentemente de los materiales previamente descritos, en particular, materiales que incluyen como su constituyente principal una celulosa modificada que consiste de HPMC, HPC, o una combinación de las mismas. Un microrelieve 16 capaz de transmitir información al ser expuesto a energía radiante adecuada, típicamente un relieve de difracción expuesto a la luz solar y/o una luz artificial convencional, es formado térmicamente, por métodos directos e indirectos, usando aparatos y técnicas descritos más abajo con respecto a las Figs. 13-33. El microrelieve está representado como producido en ambas caras 18 planas y curvadas de la forma de dosificación 10. La superficie lateral 20 de la forma de dosificación es generalmente recta (observada en sección

vertical o en vista lateral en posición horizontal) y sigue el contorno general de la forma de dosificación si es observada desde arriba o desde el fondo. Este contorno, desde luego, puede asumir una amplia variedad de formas tales como circular, ovalada, de diamante, de diamante con bordes redondeados, poligonal, o muchas otras formas.

Una característica particular de una realización preferida de la invención es que las caras 18 mostradas en las Fig. 1 a 12 están caracterizadas por (1) una curvatura convexa poco profunda, generalmente a lo largo de un arco circular según lo mostrado, o (2) una pequeña cavidad de fondo plano. En general es más difícil transferir y luego reconstruir un microrelieve sobre una superficie curvada que sobre una superficie plana. Funcionalmente, el grado de curvatura y la cantidad de área plana en la superficie exterior de la forma de dosificación deben ser tales de resistir la formación de tabletas mellizas durante el proceso de recubrimiento y de permitir la creación de un buen relieve de difracción (el dibujo de resaltos y ranuras en la capa 12) y la reconstrucción (el holograma observado) del mismo. Como un ensayo funcional del grado apropiado de formación de mellizos, preferentemente debe controlarse la formación de mellizos dentro de un límite de rechazo de menos de 0,5 % de comprimidos mellizos del rendimiento total. Como un ensayo funcional del grado apropiado de la reconstrucción del

dibujo, preferentemente la eficiencia de difracción no debería ser menor del 80 %. El aumento de la velocidad de rotación (RPM) de la paila de recubrimiento, la velocidad de pulverización (g/min), el tiempo de funcionamiento de la paila, la temperatura del aire de entrada y del aire de salida y la presión de aire en la paila, son todos factores que afectan la cantidad de área plana y/o el grado de profundidad de la curvatura, factores que pueden ser usados para que la formación de mellizos no afecte el rendimiento límite. Velocidades y temperaturas preferidas están descritas en los ejemplos precedentes.

Las Fig. 2-2C representan una forma de dosificación 10 (tableta recubierta) alternativa de cara curvada en la cual ambas caras 18 están curvadas para resistir la formación de mellizos, pero están curvadas en un grado mayor en comparación con la curvatura poco profunda de las caras de la realización mostrada en la Fig. 1. Esta tableta 10 también está completamente recubierta con una capa exterior 12 termoformable. Ambas caras curvadas terminan en una pared lateral recta 20. Una cara de la realización de la Fig. 2 incluye letras formadas en una superficie 18 curvada convexamente de la forma de dosificación. La inscripción 22 está cortada en la cara superior 18 de la forma de dosificación, como se puede observar mejor en la Fig. 2C, reduciendo de este modo el área de la cara sometida a la

formación de mellizos. El microrelieve puede producir, por ejemplo, una serie de colores de difracción semejante a un arco iris sobre la superficie 18 y alrededor de la inscripción 22. En la superficie superior este efecto intensifica y destaca la inscripción en relieve 22, y provee también un aspecto estéticamente distintivo y agradable.

Las Fig. 3-3C revelan aún otra realización de una forma de dosificación 10 en forma de tableta de acuerdo con la presente invención que está completamente recubierta con una capa 12 y lleva una inscripción 22. En esta realización, el dibujo holográfico es aplicado solamente a una porción central 18A, generalmente plana, de las caras superior e inferior 18, 18 (según lo mostrado) durante el formado térmico. Nuevamente, la inscripción 22 está preferentemente deprimida con respecto a la superficie superior para protegerla y circundarla con un efecto holográfico. La superficie superior 18A termina en una porción 18B de hombro circundante inclinado. La realización representada tiene generalmente una sección transversal plana y termina en un lado "recto" 20. La provisión simultánea de una porción central plana 18A facilita la reproducción de un microrelieve en la capa 12 debido a que la reproducción se produce sobre una superficie plana. La depresión de la inscripción 22 también sirve para ayudar en el control de la formación de mellizos. El microrelieve 16 produce típicamente color,

preferentemente un efecto de arco iris, que circunda y destaca la inscripción 22.

A modo de ilustración, pero no de limitación, en la forma de tableta mostrada en las Fig. 3-3C, con una configuración de diamante plano, la forma de dosificación 10 tiene un eje mayor de aproximadamente 0,55 pulgadas de longitud y un eje menor de aproximadamente 0,40 pulgadas de ancho, el hombro 18B se extiende lateralmente en aproximadamente 0,13 pulgadas y tiene una altura de aproximadamente 0,02 pulgadas. La inscripción 22 está cortada hacia abajo en la cara 18 con una profundidad de aproximadamente 0,008 pulgadas y tiene preferentemente un lado en pendiente, como mostrado en la Fig. 3C, siendo la pendiente de aproximadamente $37,5^\circ$.

Las Fig. 4-4C muestran otra realización alternativa de una forma de dosificación 10 en forma de tableta de acuerdo con la presente invención que está completamente recubierta con una capa 12 sobre un núcleo 14. Una diferencia principal entre las realizaciones de las Fig. 4 y 3 es que las porciones de hombro 18B que circundan la porción central plana 18A están curvadas, preferentemente a lo largo de un arco circular, si son observadas en una sección vertical o en una vista lateral en posición horizontal. Para una forma de dosificación 10 con la forma y el tamaño ilustrativos descritos precedentemente con respecto a las Fig. 3-3C, los

hombros 18B, 18B tienen una profundidad de 0,06 pulgadas. Cada hombro se extiende lateralmente en una distancia de aproximadamente 0,10 pulgadas. Esta realización de hombro redondeado también resultó ser efectiva en controlar la formación de mellizos a pesar de tener porciones planas 18A, 18A de la cara. Las Fig. 4-4C representan la forma actualmente preferida para una forma de dosificación 10 de efecto holográfico aumentado, si la forma de dosificación es formada como un núcleo comprimido de un producto farmacéutico o azúcar encerrado en una capa de recubrimiento 12 de un material de grado alimenticio termoformable capaz de recibir y de retener un relieve de difracción de resolución fina.

Las Fig. 5-5C muestran otra realización alternativa de una forma de dosificación 10 en forma de tableta de acuerdo con la presente invención que está completamente recubierta con una capa 12. Como la realización de las Fig. 4-4C, utiliza caras centrales planas 18A, 18A y hombros redondeados 18B, 18B, pero la realización de la Fig. 5-5C también tiene una cavidad central 24, 24 formada en cada una de las caras planas 18A, 18A. Las cavidades 24 tienen cada una una profundidad sustancialmente igual a la altura de la inscripción 22 colocada dentro de la cavidad. Como con las otras realizaciones precedentes, la configuración y las dimensiones pueden variar en dependencia de factores tales como la configuración y el tamaño de la forma de dosificación

272

total, la naturaleza y la extensión del recubrimiento 12, y la presencia de los otros mecanismos para controlar la formación de mellizos. La profundidad de la cavidad, en la cual es transferido el microrelieve, también ayuda para proteger el microrelieve de la abrasión. En una tableta con una forma general de diamante redondeado como la mostrada en la Fig. 5, y con la forma de dosificación que tiene un eje mayor de aproximadamente 0,55 pulgadas de longitud y un eje menor de aproximadamente 0,40 pulgadas de ancho, el hombro curvado se extiende sobre una profundidad de 0,028 pulgadas y se extiende lateralmente en aproximadamente 0,07 pulgadas con una curvatura que subtiende un ángulo de aproximadamente 0,1 radianes, y la cavidad central 24 tiene una profundidad de aproximadamente 0,0064 pulgadas. La superficie superior de la inscripción 22 es generalmente co-planar con la superficie plana de la porción de cara circundante 18A. Según lo mostrado, sólo la cavidad superior 24 contiene la inscripción 22. El microrelieve 16 está estampado en las porciones generalmente planas y co-planares de la inscripción 22 y en las regiones circundantes de la porción de cara plana 18A.

Las Fig. 6-6C muestran aún otra realización para una forma de dosificación 10 en la forma de una tableta con un núcleo 14 recubierto con una capa 12 y que tiene hombros redondeados 18B y una cavidad central 24 para controlar la formación de mellizos, todo de acuerdo con la presente

invención. La realización de las Fig. 6-6C difiere de la realización de las Fig. 5-5C principalmente en que la inscripción 22 se proyecta hacia abajo y no hacia arriba en la cavidad central 26. La Fig. 6C es una vista detallada de un corte tomado a lo largo de la línea C-C de la Fig. 6 para ilustrar la configuración de las cavidades y las alturas relativas de las mismas. En la capa 12 que recubre la sección 24 está formado típicamente un microrelieve 16. El microrelieve también puede estar termoformado en la superficie de fondo circundante o en la superficie plana 18A que circunda ambas cavidades 24 y 26. Si bien la configuración de la forma de dosificación con cavidad doble es más compleja, tiene la ventaja de proveer una superficie plana 26 para recibir un relieve de difracción 16, acentuando simultáneamente el área alrededor de la inscripción 22. Solamente con propósito de ilustración, la forma de dosificación mostrada en las Fig. 6-6C, con la misma configuración general y las mismas dimensiones que las formas de dosificación mostradas en las Fig. 4 y 5, tiene una profundidad máxima en la primera cavidad 24 de aproximadamente 0,0054 pulgadas, y una profundidad máxima de la segunda cavidad de aproximadamente 0,0064 pulgadas. Como anteriormente, la profundidad de la cavidad, en la cual es transferido el microrelieve, también ayuda para proteger el microrelieve de la abrasión. Nuevamente, estos valores son

solamente ilustrativos, y de ningún modo deben ser interpretados como limitantes del alcance de esta invención a aquel valor particular, o aún a una gama cercana de valores.

La Fig. 7 muestra una tableta a la cual ha sido aplicada una sección por medio de laminación. El dibujo presenta un núcleo comprimido 14 que lleva una sección 28 de la capa 12, por ejemplo, de 1 a 2 micrones de espesor, que tiene formado sobre su superficie exterior un relieve de difracción 16 de alta resolución. Una capa adherente 30 liga la sección 28 a la superficie exterior del núcleo. El espesor de las capas 12 y 30 ha sido altamente exagerado en la Fig. 7 por razones de claridad. Adherentes adecuados son solubles en agua y/o alcohol y no reaccionan con los materiales que forman el núcleo o la capa 12. Los adherentes son preferentemente activados por calor y fijan confiablemente el núcleo a la sección 28. Un adherente adecuado es cera o goma vegetal. En la práctica, sin embargo, se ha encontrado que el adherente saldrá por extrusión o presión a lo largo de los bordes de la sección al ser fijada la sección a la forma de dosificación. Para evitar este problema, la disposición actualmente preferida (mostrada en la Fig. 7 como una disposición alternativa) para adherir a la forma de dosificación una sección 28' que lleva un relieve es formar la capa exterior 12 de la forma de dosificación y la sección 28' de un solo material que se fundirá consigo mismo al ser calentado. Es

28
275

preferido formar la sección 28' y recubrir el núcleo 14 de la forma de dosificación con, o encapsular el material de núcleo 14 en, el mismo material, HPMC. Alternativamente, la sección aplicada no necesita tener un microrelieve preformado, de modo que el grado de calentamiento usado para formar el relieve causará que los materiales de la sección 28' y este recubrimiento o cápsula fluyan el uno dentro del otro y se adhieran entre sí. Esto permite aplicar una menor cantidad de recubrimiento en la paila y reducir aún más la formación de mellizos. La HPMC también formará una superficie brillante al ser estampada por calor, lo que es atractivo independientemente de un relieve de difracción.

La sección 28 puede ser aplicada en una operación continua de alta velocidad usando una capa 12 en la forma de una cinta. Luego, la capa 12 es avanzada en coordinación con un movimiento de los núcleos 14 que coloca el recubrimiento adhesivo 30 de cada sección 28 en contacto con un núcleo asociado 14. Cuando el núcleo y las secciones están en una relación de oposición y en contacto entre sí son calentados. El calentamiento promueve la adherencia de la sección al núcleo, y también puede termoformar el dibujo de microrelieve en la capa 12 si esta reproducción no ha sido realizada previamente. Luego, las secciones adheridas son enfriadas, y la sección 28 es transferida. La capa comestible 12 puede ser una combinación de HPMC, HPC y almidón modificado. Un

recubrimiento adhesivo comestible 30 (en caso de no utilizar una unión térmica directa) puede ser una combinación de ceras y gomas vegetales más triglicéridos y un solvente. La transferencia puede ser controlada y localizada por el uso de un punzón o una impresora térmica para transferir la sección en una letra o forma predeterminada presionando contra la forma de dosificación.

Como mencionado previamente, para encarar el problema relacionado con la formación de mellizos con tabletas que tienen áreas planas, también es posible aplicar una sección de la capa de recubrimiento exterior 12 por laminación o impresión. En el caso de la impresión, la capa 12 es aplicada con una máquina tradicional para la marcación de tabletas. La capa puede ser aplicada como una sección continua o en la forma de partículas sólidas molidas de material que forma la capa 12, según lo previamente descrito. Además de imprimir secciones de capa 12 sobre el núcleo, las máquinas de este tipo también pueden ser usadas para aumentar la capa 12 antes y/o después de la transferencia de los relieves de difracción, para acentuar las áreas y letras de impresión a ser usadas con las imágenes de difracción. Al imprimir imágenes complejas, cada capa impresa puede ser creada a partir de una composición de capa 12 diferente, según lo descrito en otras partes de esta solicitud, para retener de este modo las imágenes y los efectos producidos por su

retícula en condiciones de temperatura y humedad diferentes. De este modo se pueden crear dibujos complejos que registran los efectos de las condiciones de almacenamiento máximo en una gama de factores ambientales (por ejemplo, gamas de temperatura y humedad). A modo de ejemplo, pueden aplicarse dos bandas (como las secciones 28' arriba descritas) de capa 12, cada una de las cuales cambia su imagen a humedades relativas diferentes. Las bandas pueden estar impresas sobre la forma de dosificación, usando una banda una capa 12 formada con los materiales del Ejemplo 1 y usando la otra banda los materiales descritos previamente con referencia al Ejemplo 2.

La Fig. 8 muestra una cápsula dura 10 que lleva un núcleo 14 dentro de la misma en la forma de una masa polvorienta, granular o viscosa. La cubierta de la cápsula contiene y protege el material del núcleo, pero de acuerdo con la presente invención, también está formada por una capa 12 termoformable que puede ser termoformada con un dibujo de microrelieve 16 directamente en la superficie interior o exterior de la cápsula. Materiales adecuados para la formación de la cápsula incluyen gelatina, almidón y HPMC, o mezclas de los mismos.

La Fig. 9 ilustra una cápsula de gelatina blanda 10 de acuerdo con la presente invención que tiene una función similar a la cápsula dura descrita con respecto a la Fig. 8.

Las cápsulas duras y blandas son formadas preferentemente de un material de gelatina, preferentemente con una gelatina de resistencia Bloom de 200 a 250, de acuerdo con la presente invención.

La Fig. 10 muestra una forma de dosificación 10 de acuerdo con la presente invención en la cual las mismas capas están conformadas en secciones y son usadas ellas mismas como formas de dosificación después de absorber o ser conformadas con los contenidos del agente farmacéutico activo de la forma de dosificación. Típicamente, la capa 12 absorbe el agente farmacéutico al modo de un secante de tinta que lleva tinta absorbida, o la capa 12 es conformada con el agente farmacéutico a partir de una solución acuosa común. Actualmente se prefiere la absorción, por ejemplo, pulverizando el agente farmacéutico en la capa 12 preformada. Materiales preferidos para esta forma de dosificación del tipo sección son HPMC, gelatinas, dextrinas, y gomas vegetales tales como goma acacia, goma pollulan, y mezclas de las mismas.

La Fig. 11 muestra un contenedor para temperatura y humedad controlada para contener múltiples formas de dosificación 10. El contenedor contiene secciones 29 para almacenamiento y una capa de soporte 27 que puede incluir una barrera térmica y contra humedad higroscópica para controlar aún más la humedad y temperatura que pueden actuar sobre la

forma de dosificación 10.

Las Fig. 12A-H muestran cada una, en una vista desde arriba y en una vista lateral en posición horizontal, una forma de dosificación 10 del tipo tableta que está recubierta con una capa exterior 12 que lleva un microrelieve 16. Cada una de las tabletas 10 tiene, vista desde arriba, una forma general de diamante redondeado y tiene dos caras planas 18, 18. Difieren entre sí por el mecanismo usado para reducir las áreas de las caras 18, 18 para controlar la formación de mellizos durante la aplicación de la capa de recubrimiento 12.

La Fig. 12A ilustra una serie de ranuras laterales 19 formadas en el núcleo 14 de la tableta. El área de las caras 18, 18 es reducido por el área de las ranuras 19 sobre las caras 18, 18. El ancho de las ranuras puede ser variado especialmente para una configuración de tableta y operación de recubrimiento dadas. El porcentaje de rechazo debido a la formación de mellizos es el ensayo que mide si la configuración de la ranura es adecuada.

La Fig. 12B muestra la misma tableta 10, pero con una serie de ranuras concéntricas 19'.

La Fig. 12C muestra una tableta 10 que usa una combinación de las ranuras 19 y 19'.

La Fig. 12D muestra una tableta 10 con un recubrimiento 12 con dos caras centrales 18, 18, generalmente planas,

circundadas por una serie semejante a un diamante de 8 lados de porciones de hombro 18b', inclinadas, de cara plana.

La Fig. 12E muestra una tableta 10 con un recubrimiento 12 que lleva una inscripción 22 cortada en al menos una cara 18 conjuntamente con una serie de depresiones 21 también formadas en las caras 18, 18 de otro modo generalmente planas. La formación de mellizos es reducida proporcionalmente a las áreas de superficie combinadas (en la cara 18) de la inscripción 22 y de las depresiones 21.

La Fig. 12F muestra una tableta 10 con un recubrimiento 12 que tiene porciones 23, 23 elevadas, alargadas, en ambos extremos de las tabletas. Las porciones en el extremo 23, 23 controlan la formación de mellizos por interferir físicamente el contacto entre la cara 18 de una tableta 10 con la cara 18 de la otra tableta 10.

La Fig. 12G es una variante de la realización de la Fig. 12F en la cual la porción 23' en el extremo se funde suavemente con el cuerpo de la tableta en ambos extremos para reforzar las porciones 23', 23'.

La Fig. 12H muestra otra realización de la tableta 10 con caras 18, 18 generalmente planas y una proyección 27 central, generalmente hemisférica, generalmente centrada en cada cara 18. Desde luego, la proyección 27 puede tomar una variedad de formas y en cada cara se pueden usar varias.

Volviendo ahora a los aparatos y las técnicas y los

modos de procesamiento adecuados para producir las formas de dosificación 10, las Fig. 13-15 ilustran un aparato 30 que usa un molde semielástico, o "placa de transferencia" 32 configurado como una cinta y adaptado para moverse en coordinación con una serie de formas de dosificación 10, llevadas cada una en depresiones 33 adecuadamente alineadas sobre una cinta de transporte 34.

Según lo representado, las formas de dosificación 10 han sido recubiertas, al menos en parte, con una capa 12 y están dispuestas a lo largo de la cinta de transporte 34 en una serie de líneas separadas entre sí. Un molde similar de depresiones 33 recibe en cada depresión una de las tabletas o cápsulas de la forma de dosificación 10 para establecer esta serie. Uno de los rodillos 36a, 36b que lleva la cinta 34 es accionado para avanzar las formas de dosificación, desde la derecha hacia la izquierda, a un primer dispositivo 38 para la reproducción del relieve que tiene un marco 38a, y tres rodillos 38b, 38c y 38d unidos al marco por medio de cojinetes. Los rodillos llevan la placa de transferencia 32 en forma de cinta continua. Al menos uno de estos rodillos también es impulsado para mover la placa de transferencia en coordinación con el movimiento de la cinta 34.

La placa de transferencia 32 está conformada preferentemente como una lámina delgada, resistente a temperatura, de un material que puede retener un microrelieve

de alta resolución tal como un diagrama de difracción sobre su superficie exterior, lámina que es preferentemente térmicamente conductiva y lo suficientemente flexible para transferir el relieve a una capa 12 ablandada por calor y/o licuada sobre una cara 18 (Fig. 1-12H de la forma de dosificación 10 al acomodarse a su forma). El material preferido es una superficie difractiva compuesta de un metal electroformado o un plástico resistente al calor, ambos con un espesor en la gama de 1 a 5 mils. La tensión en la placa de transferencia 32 produce una presión hacia abajo que presiona el dibujo de microrelieve sobre la placa de transferencia para ser reproducido en la capa 12 sobre las formas de dosificación, a medida que pasan a través de una abertura definida por la cinta 34 (en el rodillo 36a) y la porción opuesta de la placa de transferencia 32.

El recubrimiento 12 es calentado, preferentemente inmediatamente antes y/o durante esta reproducción, a un grado que lo ablanda lo suficientemente para recibir el microrelieve. Una temperatura típica de la capa 12 producida por este calentamiento se encuentra en la gama de 90°C a 150°C, y preferentemente aproximadamente 125°C. La temperatura puede ser obtenida por el calentamiento de la placa de transferencia, del recubrimiento 12 de la forma de dosificación, o de ambos. La fuente de calor puede ser una corriente de aire caliente, un calentador de resistencia

281
283

eléctrica, un pulso de láser, una fuente de energía radiante infrarroja, un cilindro calentado con fluido o cualquiera de una variedad amplia de dispositivos conocidos. En el aparato mostrado, es calentado preferentemente el rodillo 38b, que a su vez calienta la placa de transferencia. Si la forma de dosificación es calentada, puede ser calentada totalmente, o puede ser calentada con una descarga controlada de energía radiante (por ejemplo, luz láser) que calienta solamente la capa exterior 12, pero que no aumenta significativamente la temperatura del núcleo 14. La transferencia del relieve puede realizarse en una fracción de segundo, siendo típico 0,3 a 3 segundos, y con una presión entre 5 y 10 kg por píldora. Después de transferir el microrelieve a la capa 12, la capa es enfriada rápidamente para fijar el microrelieve en la capa. Si la liberación es una preocupación significativa, se emplea un mecanismo de deslizamiento para desplazar la cinta que sostiene la serie de formas de dosificación a un lado para realizar la liberación. Nuevamente, es posible emplear una amplia variedad de técnicas de enfriamiento, tales como chorros de aire enfriado, rodillos fríos, aire ambiente y enfriamiento por radiación, o la acción del núcleo frío 14 (Fig. 1 a 12H) como absorbedor de calor. En el aparato mostrado, son enfriados preferentemente los rodillos 38d y 36a, los que enfrían la placa de transferencia 32 y las formas de dosificación transportadas sobre la cinta 34. El

enfriamiento también ayuda en la liberación de la capa exterior 12 de la placa de transferencia.

La cinta 34 y la placa de transferencia 32 se mueven coordinadamente hasta que el enfriamiento fijó el microrelieve. Un miembro guía 40 retiene la forma de dosificación en la cinta 34 a medida que gira alrededor del rodillo amortiguado 36a para permitir variaciones en el espesor de la forma de dosificación y para invertir las formas de dosificación 10 recientemente grabadas. Si bien se muestra una cinta continua, pueden usarse otros dispositivos transportadores, por ejemplo un transportador a cadena que lleva una serie de segmentos 35 en forma de listón (Figs. 20 y 20A) separados entre sí, que llevan las formas de dosificación y la placa de transferencia. Luego, cada segmento de listón 35 puede hacerse oscilar en dirección longitudinal independientemente del movimiento de los otros segmentos para facilitar la liberación de las formas de dosificación de la placa de transferencia. Los listones están montados preferentemente por medio de bulones o espigas 37 contenidos en aberturas alargadas 35a que guían los movimientos de oscilación. Resortes 39 mantienen los listones en una posición normal. Una placa 41 con levas fijada al lado de la cinta 34 engancha los listones a medida que viajan y produce el movimiento oscilatorio en contra de la fuerza del resorte.

Las formas de dosificación 10 son transferidas a una serie de depresiones 33' en la cinta 34'. Esta cinta lleva las formas de dosificación a un segundo dispositivo de impresión 38' que transfiere un microrelieve de difracción a la cara opuesta de cada forma de dosificación 10. El dispositivo 38' tiene la misma construcción del dispositivo 38. Desde luego, el dibujo del microrelieve puede diferir. La cara o las caras expuestas de las formas de dosificación recubiertas son calentadas, el dibujo de microrelieve es transferido térmicamente, enfriado y liberado, igual que con el dispositivo 38, a medida que las formas de dosificación son llevadas continuamente a través del dispositivo 38'. Al salir del dispositivo 38', las formas de dosificación 10 viajan sobre la cinta 34' y caen sobre un transportador de salida 44.

Las Figs. 16 y 17 muestran un aparato alternativo 45 de acuerdo con la presente invención que, en forma similar al aparato 30 de las Figs. 13-15, usa dos placas de transferencia 46, 46' para reproducir un relieve de difracción de alta resolución sobre caras 18 opuestas de las formas de dosificación 10 llevadas en aberturas 48 de la cinta transportadora 50 en movimiento. La cara superior de la cinta 50 se mueve de derecha a izquierda, según lo mostrado, a medida que las formas de dosificación 10 son alimentadas en las aberturas 48 que alínean y transportan las formas de

294
286

dosificación. Las aberturas 48 se extienden a lo largo de la cinta 50. Un panel 52, o una cinta u otro miembro equivalente, soporta las formas de dosificación en su fondo para mantenerlas en las aberturas 48 antes y después de las placas de transferencia 46, 46'. Las placas de transferencia 46, 46' están cada una fijada en forma giratoria sobre rodillos 54a, 54b que mueven las placas de transferencia en coordinación con el movimiento de la cinta 50. Las placas de transferencia contienen las formas de dosificación entre sí a la manera de un sandwich. Rodillos 55 dispuestos detrás de cada placa de transferencia adyacentes a las formas de dosificación son calentados para calentar las formas de dosificación a través de las placas de transferencia a una temperatura adecuada, nuevamente, preferentemente 90°C a 150°C. Luego, rodillos de enfriamiento 56 ayudan para el desmoldeo. Observe que el poco espesor de las placas de transferencia no sólo facilita una rápida transmisión del calor, sino también facilita la aplicación de una presión generalmente uniforme sobre la superficie de la forma de dosificación que recibe el microrelieve, a pesar del hecho de que la superficie puede ser no plana, por ejemplo, las superficies curvadas 18 de las formas de dosificación 10 mostradas en las Figs. 1-2. Puede promoverse una distribución uniforme de la presión usando un miembro de presión elástico, por ejemplo, una camisa de espuma sobre rodillos alternativos

54 y 54', y 56 y 56', por debajo de la forma de dosificación, de modo que cada rodillo de calentamiento o enfriamiento presiona el fondo o la parte superior de las formas de dosificación contra un miembro de presión flexible en posición opuesta.

Las placas de transferencia 46 y 46' pueden estar precurvadas en el punto de contacto con las formas de dosificación para facilitar la transferencia sobre secciones de forma irregular. También el dibujo del microrelieve sobre la placa de transferencia puede estar ópticamente predistorsionado para acomodarlo para la reproducción de una imagen sobre formas de dosificación con secciones curvadas en forma irregular. De este modo, un dibujo de microrelieve es simultáneamente y continuamente reproducido sobre ambos lados de las formas de dosificación con superficies de formas complejas, y las formas de dosificación son llevadas alrededor del rodillo 51a y mantenidas en los agujeros 48 por medio de un miembro guía concordante 40a. A medida que las formas de dosificación dejan la guía, caen sobre un transportador de salida 44a.

Las Figs. 18-19 muestran un aparato 59 con una placa de transferencia del tipo cinta de movimiento doble de acuerdo con la presente invención, que es una realización alternativa que emplea características de las Figs. 13-15 y las Figs. 16-17, correspondientes a los aparatos 30 y 45, pero que evita

la transferencia de la forma de dosificación entre las cintas de acuerdo con las realizaciones de las Figs. 13-15. Una serie de formas de dosificación 10 con recubrimientos 12 sobre al menos algunas porciones de sus caras superior e inferior son transportadas en aberturas 61 formadas en una cinta continua 60. Las aberturas 61 se extienden a través de la cinta 60 que actúa tanto como cinta de transporte como así también de retícula de alineación. En su cara superior, la cinta se desplaza de derecha a izquierda, según lo mostrado en la Fig. 18, sobre un primer rodillo 62 y luego entre un dispositivo de reproducción 38 y un rodillo de soporte 64. El primer rodillo 38a del dispositivo 38 calienta la placa de transferencia 32 que contiene el dibujo de microrelieve a ser transferido, aquí un relieve de difracción con una imagen holográfica, que luego es presionado en una capa 12 para reproducir la estructura. La tensión de la cinta y la dimensión de la abertura entre los cilindros determina la presión. Preferentemente, el rodillo de soporte y/o la placa de transferencia tienen una capa elástica que distribuye la fuerza aplicada uniformemente, y presiona la placa de transferencia delgada en la capa 12, aún si se encuentra en la porción curvada o con cavidad de la forma de dosificación. El rodillo 38b del dispositivo 38 es enfriado para fijar el microrelieve. El desmoldeado es igual como con las realizaciones previamente discutidas.

297
289

Luego, un transporte continuado lleva las formas de dosificación para pasar a través de un dispositivo 38' para imprimir una imagen en espejo y de un rodillo de soporte correspondiente 64, para reproducir un relieve sobre la cara opuesta de las formas de dosificación 10. Una guía 66 lleva las formas de dosificación a un transportador de salida 68.

Las Figs. 21 a 24 muestran otro aparato 69 de acuerdo con la presente invención para transferir un dibujo de microrelieve a la cubierta 12 de una forma de dosificación 10. Esta realización usa un dispositivo de paleta 71 que tiene un marco rectangular 70 que soporta una placa de registro, o retícula, 72 que a su vez sostiene una serie de formas de dosificación 10 en aberturas 74 que se extienden a través de la retícula. Una placa de transferencia 76 delgada, rectangular, preferentemente formada de metal, y que tiene formada sobre una cara un dibujo de microrelieve grabado por medios químicos o de otro modo, es colocada en el marco. La placa de transferencia 76 es registrada sobre espigas o superficies (por ejemplo las superficies interiores de las paredes laterales del marco 70) si se desea obtener un registro preciso entre el dibujo de relieve y las formas de dosificación. Una base elástica 77, también mantenida en el marco 70, soporta las formas de dosificación desde abajo. La base elástica puede tener depresiones alineadas con las aberturas para acomodar formas de dosificación curvadas o

gruesas y para proteger la superficie de soporte de abrasión mecánica. El aparato lleva la paleta 71 a lo largo de una vía de procesamiento generalmente lineal que incluye paradas intermitentes en una serie de estaciones.

Los marcos son llevados sobre una cinta transportadora continua, como mejor puede observarse en la Fig. 23, en dos etapas que transfieren cada una un dibujo de microrelieve 16 sobre una cara 18 de cada forma de dosificación 10. En una segunda estación 82, un mecanismo de tomar y colocar 84 transfiere la placa 76 sobre un transportador 86 paralelo para devolver la placa de transferencia y moverla sobre un marco 70, sobre una serie de formas de dosificación 10 cargadas en la retícula 72. En la estación 88, un elemento 90 de presión térmica baja sobre la placa de transferencia, calienta al menos las porciones de los recubrimientos 12 adyacentes a la placa de transferencia a la temperatura deseada (90°C-150°C, y preferentemente aproximadamente 125°C), y presiona la placa de transferencia en el recubrimiento calentado 12 para reproducir el dibujo de microrelieve. Esto requiere típicamente aproximadamente 1/2 segundo, pero la duración puede estar en la gama de 0,3 a 3,0 segundos. Como se puede ver en la Fig. 21, el elemento de transferencia térmica tiene preferentemente una placa de presión calentada 91 que generalmente se extiende conjuntamente con la placa de transferencia para calentarla y

299
291

aplicar una presión uniforme. Como mencionado precedentemente, una capa flexible, aquí una base de goma espuma 77, ayuda para promover una distribución pareja de la fuerza aplicada. Una presión típica es 5 kg a 30 kg/píldora, siendo la presión preferida aproximadamente 10 kg/píldora. Después de imprimir, el elemento de transferencia térmica 90 se mueve y se levanta de la placa de transferencia y la paleta 71 se mueve a través de varias estaciones 92 de enfriamiento con aire (por ejemplo, regiones bajo salidas 93 de aire frío) con lo cual el microrelieve es fijado. Luego, en la estación 94, la placa de transferencia es levantada de la paleta 71 para desmoldarla de las formas de dosificación 10, y para transferirla al transportador 86 para devolverla a la estación 82.

Un mecanismo de inversión 98 lanza la serie de formas de dosificación apresada a modo de sandwich entre los dos dispositivos de marco en 180° sobre un segundo transportador lineal 100 de la segunda etapa. Esta segunda etapa repite el proceso de reproducción del microrelieve de la etapa 1 para colocar un microrelieve sobre la cara 18 opuesta de la forma de dosificación 10. Después de que la placa de transferencia 32 ha sido separada en la estación 94, la retícula de registro y el marco son llevados alrededor del rodillo 102 para descargar las formas de dosificación en un transportador 104 de salida que alimenta un recipiente de recolección 106.

La Fig. 25 muestra un aparato rotatorio 108 para termoformar un relieve de difracción de alta resolución sobre una capa 12 en una serie de formas de dosificación 10 llevadas en una paleta 71. En la posición 110, una placa de transferencia 76 de un dibujo de difracción es colocada sobre cada paleta entrante 71. Luego, la paleta es transportada a una posición 112, donde es agarrada entre un par de miembros 114, 116, estando cada miembro soportado en el extremo de un brazo 118 girado por una parte central 120. Al menos un brazo 118 de cada par pivotea para abrir, cerrar, y presionar la placa de transferencia hacia las formas de dosificación. A medida que la parte central gira, un dispositivo aprisionado es calentado y presionado en una posición angular 119, enfriado en la posición 120, y liberado por la abertura de los miembros 114, 116 en la posición 122, de la cual el dispositivo es transportado a una estación 124 de desmoldeo y remoción de la placa de transferencia.

Las Figs. 26 y 27 muestran un aparato rotatorio 126 de acuerdo con la presente invención que recibe una entrada de formas de dosificación 10 que son alimentadas verticalmente a un marco de registro 128. Un aparato de desplazamiento 130 asociado mueve ambos, el elemento de transferencia de microestructura (relieve) (MTE) superior 132 y la placa MTE inferior 134, hacia adentro y hacia afuera de posiciones alineadas con el marco 128. En la posición de entrada 126, el

MTE superior 136 está "abierto", es decir, está desplazado hacia un lado, mientras que el MTE inferior 134 está "cerrado", es decir, está posicionado por debajo del marco 128 para soportar la forma de dosificación 10 que se encuentra en la abertura 136 en el marco 128. Luego, el MTE superior se cierra, a medida que el aparato gira a la(s) forma(s) de dosificación y a los MTEs a través de las posiciones 138 y 140 de termoformado y enfriamiento, respectivamente. En la posición 142, el MTE inferior 134 se desplaza a una posición abierta para permitir que las formas de dosificación caigan desde el marco 128 sobre una ranura, cinta u otro elemento de salida.

Será entendido que el mecanismo de desplazamiento puede incluir una acción de levas u otro dispositivo mecánico equivalente para desarrollar una fuerza que presiona los MTEs hacia las capas 12 de las formas de dosificación calentadas, y/o para facilitar la liberación de las formas de dosificación de las MTEs. También, para presionar puede utilizarse un miembro para aplicar presión y/o calor separado que opera a la manera del elemento de transferencia térmica 90.

Las Figs. 29 y 30 muestran otro aparato 138 de acuerdo con la presente invención que rota un conjunto de matrices 140 para punzones de tabletas, teniendo cada matriz un cuerpo 142 con una perforación central que define el contorno de

esta forma de dosificación, y punzones superiores e inferiores 144, 146 montados para un movimiento coaxial, recíproco, coordinado, en los extremos opuestos del cuerpo 142. Las matrices para punzones tienen generalmente el diseño estándar para la fabricación de tabletas por compresión de polvo, con excepción de que (1) la cara en el extremo de cada punzón 144, 146 puede llevar un troquel reemplazable en el cual está formado un dibujo de microrelieve de alta resolución, y (2) una lengüeta 148 de forma creciente está montada en una ranura 150 en el lado del cuerpo 142, para ejecutar un movimiento de pivoteo entre la posición 148a, en la cual la forma de dosificación se encuentra en la matriz, mostrada en el extremo izquierdo de la Fig. 30, y la posición 148b, en la cual la forma de dosificación es eyectada de la matriz, mostrada en el extremo derecho de la Fig. 30. Alternativamente, una pequeña grampa movable (no mostrada) puede agarrar la forma de dosificación y moverla y mantenerla en posición dentro de los punzones 140, y luego sacarla de los punzones 140.

En el aparato 138 es calentada la misma forma de dosificación 10, y no el punzón o la matriz, para ablandar la capa 12 previo a su introducción en el aparato 138. Luego, la forma de dosificación calentada es alimentada a la matriz a través de la ranura 150 con la lengüeta en la posición 148b. El movimiento de la forma de dosificación completamente hacia

adentro de la matriz es efectuado por la rotación de la lengüeta 148 a la posición 148a. Luego, el aparato rota para registrar la matriz, que lleva adentro la forma de dosificación caliente, a una posición en la cual los punzones 144, 146 son desplazados axialmente para transferir el dibujo de microrelieve a la capa 12. Debido a que los punzones son relativamente fríos y tienen una gran masa en comparación con la forma de dosificación calentada, enfrían rápidamente la capa 12. Luego los punzones son sacados para desmoldar el microrelieve así formado. La rotación siguiente en etapas del aparato 138 lleva la forma de dosificación recubierta 10 con el(los) microrelieve(s) 16 a una posición de descarga. El movimiento de la lengüeta 148 a la posición 148b eyecta la forma de dosificación 10 de la matriz. La matriz para punzones está luego lista para recibir otra forma de dosificación calentada. Alternativamente, desde luego, los punzones 144, 146 pueden ser calentados, y las formas de dosificación pueden ser introducidas a temperatura ambiente.

La Fig. 31 es un diagrama de flujo que muestra el proceso de fabricación por termoformado de la presente invención en su forma más general. En el bloque 152 se provee una capa 12 en estado sólido, ya sea como un recubrimiento total o parcial de un núcleo 14, una cubierta de cápsula dura o plana, una etiqueta a ser fijada a un núcleo o a una cápsula, o la misma capa como soporte de un producto

farmacéutico dispersado en la misma. En el bloque 154, la capa es calentada, ya sea por medio de un molde o una matriz o directamente, a un grado suficiente para recibir el microrelieve. En el bloque 156, el dibujo del microrelieve es transferido a la capa calentada. En el bloque 158, el microrelieve así formado en la capa 12 es enfriado para fijar el microrelieve suficientemente para que no se degrade al ser desmoldado. En el bloque 160, la capa 12 es liberada del molde (placa de transferencia, elemento de transferencia de microrelieve, etcétera).

La Fig. 32 muestra un dispositivo alternativo para la formación de un dibujo de microrelieve holográfico directamente en una capa exterior 12 sobre una forma de dosificación 10. Una fuente de luz láser de alta energía 161 (mostrada como 2 fuentes 161, pero típicamente es una fuente única cuyo haz de salida es dividido) produce dos haces 162, 162 de luz láser que interfieren en una región 164 para producir un dibujo de interferencia 16 deseado de intensidades máxima y mínima de luz. Se coloca una forma de dosificación de modo que su capa 12 está posicionada dentro de la región 164. Las líneas de energía luminosa máxima crean las ranuras correspondientes (un microrelieve) en la capa 12. Las líneas de intensidad luminosa mínima producen los resaltos correspondientes en la capa 12. De este modo se forma un microrelieve directamente por un dibujo de energía

luminosa "quemado" en la capa 12. Observe que debido a que el dibujo de interferencia se produce en una región, se ajusta automáticamente a las desviaciones de la capa 12 de una condición perfectamente plana.

La Fig. 33 muestra un aparato alternativo adicional 170 de acuerdo con la presente invención que transfiere un microrelieve de alta resolución en el recubrimiento exterior 12 de las formas de dosificación 10, particularmente tabletas. Esta realización es similar en su construcción y modo de operación a aparatos de impresión a alta velocidad conocidos. Las formas de dosificación 10 son alimentadas a un embudo de entrada 172. Un aparato de alimentación 174 toma las formas de dosificación del embudo 172, las orienta y alinea, y las presenta para la transferencia a una primera rueda transportadora 176. Una serie de depresiones en la capa exterior de la rueda 176, u otras disposiciones conocidas, llevan una serie de formas de dosificación sobre la periferia exterior de la rueda 176. Un guardarriel 178 sostiene las formas de dosificación 10 en su lugar sobre el transportador 176 a medida que las transfiere del alimentador 174 a una segunda rueda transportadora 180. La rotación de los transportadores 176 y 180 es coordinada de modo que las formas de dosificación son transferidas desde la superficie exterior del transportador 176 a la superficie exterior del transportador 180 en la abertura entre cilindros 182.

Luego, la rueda transportadora 180 rota las formas de dosificación a una abertura entre cilindros 184, a un cilindro calentado 186 que lleva una placa de transferencia de microrelieve 32' en su superficie exterior. Un dibujo de microrelieve, preferentemente un relieve de difracción de alta resolución, es electroformado o creado de otro modo, usando técnicas conocidas, sobre la superficie exterior de la placa 32' y posicionado para estar en contacto con las capas 12 sobre una primera cara de las formas de dosificación 10 a medida que pasan a través de la abertura entre cilindros 184. El calor del cilindro 186 ablanda la capa 12 para reproducir el dibujo de microrelieve en la misma. El tamaño de la abertura entre cilindros, conjuntamente con las formas particulares de dosificación, las construcciones de las placas de transferencia y las ruedas de soporte (por ejemplo, con o sin una capa de soporte flexible debajo de las formas de dosificación como en la capa 77 en la realización de las Figs. 21-24) produce el grado deseado de presión para afectar la reproducción para una capa 12 dada y un grado de calentamiento dado. También, con las realizaciones precedentes, se prefiere una presión en la gama de 5 a 15 kg/píldora, y preferentemente de aproximadamente 10 kg/píldora. Un guardarriel (no mostrado), similar al riel 178, puede ser usado durante el desplazamiento hacia la abertura entre rodillos 184, y conjuntamente con otros

desplazamientos sobre ruedas transportadoras, por ejemplo, para mantener las formas de dosificación sobre la rueda 180 después de que dejan la abertura entre cilindros 184 y continúan hacia la abertura 188 donde las formas de dosificación son transferidas nuevamente a la rueda de transporte 190.

La rueda de transporte 190, construida como las ruedas de transporte 176 y 180, recibe la serie de formas de dosificación que tienen cada una un microrelieve en su capa exterior 12 y las lleva a un segundo cilindro de calentamiento 192 que las rota en registro con la rueda 190 para reproducir un microrelieve sobre una segunda cara de las formas de dosificación del modo arriba descrito con respecto al cilindro calentado 186 hacia la abertura entre cilindros 194. Después de la reproducción del microrelieve en las aberturas 184 y 194, la capa 12 es enfriada de cualquiera de las formas previamente discutidas para retener el microrelieve en la capa 12 y facilitar un desmoldeo de las placas de transferencia 32, 32'.

Habiendo sido grabadas con un microrelieve 16 sobre dos caras opuestas, las formas de dosificación 10 que dejan la abertura entre cilindros 194 son llevadas sobre la rueda transportadora 190 a un canal de salida 196, donde las formas de dosificación desmoldadas caen de la rueda 190 ayudadas por la fuerza de gravedad y se deslizan hacia abajo sobre la

ranura 196.

Se ha descrito una forma de dosificación que puede retener selectivamente y reconstruir información y efectos ópticos, siendo compatible con técnicas modernas de fabricación de alta velocidad. La forma de dosificación puede tomar una variedad de configuraciones, incluyendo una tableta recubierta, una cápsula, y si las mismas capas están conformadas en secciones, pueden ser usadas como formas de dosificación después de absorber los contenidos del agente farmacéuticamente activo del núcleo de la forma de dosificación. Las imágenes o efectos holográficos pueden proveer identificación de marca, control de falsificaciones y proveer control de calidad. Las formas de dosificación pueden ser preparadas usando materiales que tienen la aprobación regulatoria para usos alimenticios o farmacéuticos.

También se ha descrito una variedad de máquinas y procesos para la producción de estas formas de dosificación. Estas máquinas y procesos son compatibles con técnicas modernas de producción a alta velocidad. En la fabricación de formas de dosificación tales como tabletas, también resisten la formación de mellizos.

Si bien esta invención ha sido descrita con respecto a sus realizaciones actualmente preferidas, otras modificaciones y variaciones ocurrirán a los entendidos en el arte. Por ejemplo, los entendidos en el arte entenderán

fácilmente que los productos, aparatos, y procesos de fabricación descritos en ésta también pueden ser adaptados a la producción de núcleos no farmacéuticos, tales como placebos, e incluyen núcleos fabricados a partir de materiales tales como azúcar, goma, gelatinas duras, o una variedad de productos de confitería. Tales modificaciones y variaciones caen dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas.

302 710
**CAPITULO REIVINDICATORIO
MODIFICADO**

REIVINDICACIONES

Habiendo descripto y determinado la naturaleza y el alcance de la presente invención y la manera que la misma ha de ser llevada a la práctica, se declara que lo que se reivindica como invención y de propiedad exclusiva, es:

1. Una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada por comprender una capa de material que lleva un microrelieve que transmite información, siendo dicho material termoformable y estable.

2. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque dicha forma de dosificación comprende además un núcleo que comprende una sustancia farmacéuticamente activa, y dicha capa es un recubrimiento sólido que recubre totalmente o parcialmente dicho núcleo, y dicha información es una imagen o un efecto holográfico.

3. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 2, caracterizada porque dicho microrelieve en dicha capa responde en forma controlable a temperatura y humedad que actúan sobre dicha capa, de modo que un cambio visible en dicha imagen o efecto holográfico es una indicación de una exposición a calor y humedad excesivos.

4. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizada porque tiene la forma de una tableta.

5. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 2 ó 3, caracterizada porque tiene la forma de una cápsula.

6. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque el microrelieve es una retícula de difracción.

7. Una forma de dosificación farmacéutica, caracterizada por comprender:

un núcleo que comprende una sustancia farmacéuticamente activa y un soporte farmacéuticamente activo;

una capa exterior sólida termoformable que recubre dicho núcleo, y un microrelieve en dicha capa.

8. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque dicho microrelieve es una retícula de difracción.

9. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque dicha capa exterior recubre dicho núcleo completamente.

10. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8, caracterizada porque dicha capa exterior recubre dicho núcleo parcialmente.

11. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 7, caracterizada porque dicha capa es formada a partir de una solución acuosa de un material termoformable seleccionado del grupo formado por celulosa modificada,

304

almidón alimenticio modificado, gelatina, ceras o gomas vegetales y combinaciones de los mismos.

12. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 11, caracterizada porque dicha celulosa modificada es seleccionada del grupo formado por hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), y mezclas de los mismos.

13. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 12, caracterizada porque dicha capa constituye una porción de dicha forma de dosificación en la gama de 0,25-5,0 % en peso de dicha forma de dosificación.

14. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 8 ó 9, caracterizada porque dicha capa exterior es aplicada por impresión o laminación.

15. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 14, caracterizada porque dicha capa exterior es adherida a dicho núcleo por fusión térmica o ligadura química.

16. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 15, caracterizada porque dicha ligadura está realizada por medio de una capa de contacto de HPMC o HPC, cera, goma vegetal, almidón alimenticio modificado, o mezclas de los mismos.

17. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 7 u 11, caracterizada porque dicha capa

305 7/8

forma una cápsula comestible que contiene dicho núcleo.

18 . Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 1, caracterizada porque consiste esencialmente de dicha capa y de una sustancia farmacéuticamente activa absorbida en dicha capa.

19 . Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 9 y 10, caracterizada porque dicha capa exterior comprende al menos un material de grado alimenticio seleccionado para visualizar en forma controlable los efectos de calor y/o humedad sobre dicho microrelieve.

20 . Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizada porque al menos uno de dichos materiales es una cera de bajo punto de fusión.

21 Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 19, caracterizada porque dicho al menos un material de grado alimenticio es una cera de alto punto de fusión que retarda los efectos del calor sobre la imagen o el efecto holográfico producido por dicho microrelieve.

22 . Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 8 ó 9, caracterizada porque dicha capa exterior sólida es formada por materiales de grado alimenticio seleccionados para visualizar controlablemente los efectos de humedad sobre el microrelieve.

23 . Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizada porque dicho al menos un

material de grado alimenticio que responde para visualizar los efectos de humedad sobre la imagen o el efecto holográfico producido por dicho microrelieve es seleccionado del grupo formado por un azúcar altamente higroscópico tal como dextrosa o un plastificante tal como propolinglicol.

24. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 22, caracterizada porque dicho material de grado alimenticio retarda los efectos de humedad y comprende una celulosa modificada de baja higroscopicidad.

25. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 4, caracterizada porque la configuración exterior del núcleo reduce la formación de mellizos durante el recubrimiento en paila.

26. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 25, caracterizada porque la modificación comprende una reducción en la cantidad de áreas planas sobre el núcleo.

27. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizada porque la modificación comprende que dicho núcleo tiene al menos una cara curvada convexamente en no menos de 0,6 radianes.

28. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 26, caracterizada porque dicho núcleo tiene también una cavidad formada sobre el mismo, teniendo dicha

cavidad una superficie de fondo generalmente plana.

29 . Un método para producir un microrelieve sobre una forma de dosificación ingerible que tiene un núcleo que puede contener una sustancia farmacéuticamente activa y un soporte farmacéuticamente aceptable, método que está caracterizado por comprender las etapas de

a. recubrir dicho núcleo con una capa de un material termoformable que puede recibir y retener un diagrama de difracción holográfico;

b. proveer una placa que tiene un diagrama de difracción holográfico formado sobre al menos una porción de una primera superficie de la misma;

c. transportar dichos núcleos recubiertos a una posición opuesta a dicha primera superficie;

d. calentar al menos uno de dicha placa o dicho recubrimiento durante el o previo al tiempo durante el cual se encuentran en dicha relación de oposición;

e. presionar dicha primera superficie hacia adentro de dicho recubrimiento para reproducir dicho diagrama de difracción holográfico en dicho recubrimiento;

f. enfriar dicho recubrimiento con el diagrama de difracción holográfico así reproducido; y

g. desmoldar dicha primera superficie de placa de dicho recubrimiento.

30. El método para la producción de una forma de

dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 29, caracterizado porque dicho recubrimiento es un recubrimiento efectuado en paila y comprende además la etapa de controlar la formación de mellizos de dichos comprimidos recubiertos.

31 . El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizado porque dicho control de formación de mellizos comprende formar dicho núcleo con al menos una cara curvada que recibe dicho recubrimiento y dicha presión.

32 . El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 31, caracterizado porque dicha curvatura es suficiente para resistir la formación de mellizos, pero no suficiente para distorsionar la imagen holográfica presionada hacia adentro de dicho recubrimiento.

33 . El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 32, caracterizado porque dicha cara del núcleo es generalmente circular y, medida como un ángulo en la sección transversal de la cara, la curvatura está en la gama de aproximadamente 0,6 radianes a aproximadamente 0,9 radianes.

34 . El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 30, caracterizado porque dicho control de formación de mellizos comprende conformar dicho núcleo con una cavidad en al menos

una cara de dicho recubrimiento, teniendo dicha cavidad un fondo generalmente plano que recibe dicha capa de recubrimiento.

35. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 34, caracterizado porque dicha cavidad es lo suficientemente poco profunda para que dicha presión transfiera dicho diagrama holográfico en forma confiable.

36. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 35, caracterizado porque dicha cavidad es menor de aproximadamente 0,01 mm.

37. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 29, caracterizado porque dicho recubrimiento incluye dicho material termoformable que se liga confiablemente con dicho núcleo.

38. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con las reivindicaciones 29 ó 37, caracterizado porque dicho material termoformable es seleccionado del grupo formado por gelatina, hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), hidroxipropilcelulosa (HPC), almidones alimenticios modificados, ceras, goma laca, gomas vegetales y combinaciones de los mismos.

39. El método de producción de una forma de dosificación

holográfica de acuerdo con la reivindicación 38, caracterizado porque dicho material incluye sólidos de una celulosa modificada, un plastificante, y un colorante.

40. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 38, caracterizado porque dicho recubrimiento produce una capa en la gama de 0,25 % a 7,25 % del peso de dicha forma de dosificación.

41. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 29, caracterizado porque dicha provisión de una placa comprende avanzar continuamente una cinta de un material semiflexible que contiene dicho diagrama sobre al menos una superficie de la misma en coordinación con dicho transporte de dichas formas de dosificación recubiertas.

42. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 41, caracterizado porque dicho material semiflexible es seleccionado del grupo formado por: una lámina metálica delgada, goma, un laminado de una lámina delgada metálica y una capa de un material de soporte flexible opuesto a dicha primera superficie, y una composición de goma y metal.

43. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 42, caracterizado porque dicha lámina metálica delgada es un

compuesto de níquel con un espesor de 1 mils a 5 mils, y dicho diagrama de difracción holográfico está electroformado sobre dicha primera superficie.

44. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con las reivindicaciones 29 y 41, caracterizado porque dicho transporte también alinea dichos núcleos recubiertos.

45. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con las reivindicaciones 41 ó 43, caracterizado porque dicho núcleo recubierto que enfrenta a dicha placa durante dicha presión es no planar, y la flexibilidad de dicha cinta es suficiente para permitir que dicha cinta se adapte a dicho recubrimiento no planar que necesita dicha presión.

46. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 41, caracterizado porque dicho transporte comprende transportar una serie lineal de dichos núcleos recubiertos en una relación paralela de poca separación con una porción de dicha cinta, y mover dicha cinta en coordinación con dicho transporte de los núcleos.

47.. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 46, caracterizado porque dicho calentamiento es un calentamiento localizado rápido de dicha cinta durante dicha presión.

312 320

48. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 47, caracterizado porque dicho calentamiento eleva la temperatura de dicho diagrama de difracción sobre dicha cinta a una temperatura en la gama de 90-150°C.

49. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 47, caracterizado porque dicha presión comprende una breve deflexión de dicha cinta calentada que coloca dicho diagrama de difracción en dicho recubrimiento para crear dicha reproducción de dicho diagrama de difracción en dicho recubrimiento.

50. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con las reivindicaciones 29 y 47, caracterizado porque dicha presión se produce durante aproximadamente 0,3 a 3,0 segundos.

51. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 46, caracterizado porque dicho enfriamiento es un enfriamiento rápido, localizado, que comienza inmediatamente después de que dicha presión ha formado el diagrama de difracción en dicho recubrimiento.

52. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 51, caracterizado porque dicho desmoldeo comprende una

reanudación de dicha relación mutua de poca separación entre dicho recubrimiento y dicha cinta a medida que dicho recubrimiento y dicha cinta continúan su movimiento en coordinación después de haber comenzado dicho enfriamiento.

53. Un aparato para la producción continua de un holograma sobre una forma de dosificación ingerible, la que tiene un núcleo que puede contener una sustancia farmacéuticamente activa y que ha sido recubierta con una capa delgada de un material termoformable, estando el aparato caracterizado por comprender

un transportador que transporta los núcleos recubiertos en una primera dirección,

una placa que contiene un diagrama de difracción holográfico sobre su superficie que enfrenta los núcleos recubiertos sobre dicho transportador, siendo dicha placa movable a lo largo de dicha primera dirección en coordinación con dicho transporte de dicho transportador y con una superficie separada de dichos núcleos recubiertos,

un calentador para elevar rápidamente la temperatura de uno entre dicha placa y dicho recubrimiento a un nivel en el cual dicho recubrimiento es formable,

un aparato para presionar dicha una superficie en dicho recubrimiento, después de dicho calentamiento, para reproducir dicho diagrama de difracción sobre dicho recubrimiento,

un enfriador para bajar rápidamente la temperatura de dicho recubrimiento para estabilizar dicho diagrama en dicho recubrimiento, y

un aparato para separar dicha una superficie de dicho recubrimiento.

54. El aparato de acuerdo con la reivindicación 53, caracterizado porque dicha placa comprende una cinta continua de un material semiflexible con dicha una superficie mirando hacia afuera.

55. El aparato de acuerdo con la reivindicación 54, caracterizado porque dicho diagrama de difracción está formado sobre al menos porciones de dicha una superficie.

56. El aparato de acuerdo con la reivindicación 54, caracterizado porque dicho transportador incluye medios para mantener dichos núcleos recubiertos en una serie preseleccionada, y dicho diagrama de difracción está formado sobre porciones elevadas o deprimidas de dicha cinta que está alineada con dichos núcleos recubiertos durante dicha presión.

57. El aparato de acuerdo con la reivindicación 54, caracterizado porque dicha cinta está formada por un material seleccionado del grupo formado por: una lámina metálica delgada, caucho, una lámina metálica delgada con una capa de soporte de un material flexible, o mezclas de los mismos.

58. El aparato de acuerdo con la reivindicación 54,

caracterizado porque dicho aparato de separación comprende al menos un miembro guía posicionado para direccionar al menos uno entre dicha cinta y dicho transportador para separarse del otro para ayudar en el desmoldeo.

59. El aparato de acuerdo con la reivindicación 53, caracterizado porque dicho calentador comprende una fuente de energía electromagnética radiante dirigida, en una posición antes de dicho aparato de presión, a una entre dicha cinta y dicha capa delgada que mira hacia dicha cinta.

60. El aparato de acuerdo con la reivindicación 53, caracterizado porque dicho enfriador comprende un chorro de fluido refrigerado dirigido sobre dicha cinta después de dicho prensado.

61. El aparato de acuerdo con la reivindicación 53, caracterizado porque dicho aparato de prensado comprende guías de cinta que desvían una porción de dicha cinta hacia adentro de dicha capa delgada después del pasaje a través de dicho calentador.

62. El aparato de acuerdo con la reivindicación 53, caracterizado porque dicho aparato de prensado comprende un mecanismo de accionamiento, dispuesto después de dicho calentador, para poner alternativamente en contacto y fuera de contacto dicha cinta y dicha primera superficie opuesta a dicha cinta, para imprimir dicho diagrama de difracción en dicho recubrimiento.

RESUMEN

Un producto comestible tal como una forma de dosificación unitaria de una sustancia farmacéuticamente activa incluye una capa de un material que puede recibir y retener un microrelieve de alta resolución que puede transmitir información. El microrelieve es termoformable, formado preferentemente de una solución acuosa de HPMC y/o HPC más un plastificante y un colorante. De acuerdo con la aplicación, pueden ser usados otros aditivos tales como reforzadores, agentes tensoactivos y adhesivos. Los materiales son seleccionados y proporcionados para controlar el palidecimiento o la modificación del color de la imagen visual o efecto producido por el relieve, para indicar la exposición a un grado inaceptable de calor o humedad. La forma de dosificación puede estar constituida por la misma capa que contiene el relieve que lleva la sustancia farmacéuticamente activa. En una forma preferida, la capa es un recubrimiento exterior sobre un núcleo que contiene una sustancia farmacéuticamente activa. Las tabletas recubiertas están configuradas para resistir la formación de mellizos. Para producir tales formas de dosificación, el núcleo recubierto es transportado en coordinación con un molde o una placa de transferencia flexible que puede reproducir por calor el microrelieve sobre la capa exterior de la forma de dosificación, seguido por el enfriamiento y la liberación de

317 328

-91-

la placa de transferencia del recubrimiento.