

SOLICITUD DE



00 58852

DE
ON

AI

MINISTERIO DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación: 2000-152 00000000

Fecha (IMP): 2000-08-04 17:00:42

Folios: 211

Trámite: 002 PATENTES E 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Despacho: 2000 DIVISION DE MARCAS Y DISEÑOS

DATOS DEL SOLICITANTE

(71) Nombres y Apellidos o Razón Social

DIMENSIONAL FOODS CORPORATION

No. de Identificación

Representante Legal (Persona Jurídica)

País de Domicilio

Departamento o Estado

Dirección

Ciudad

Estados Unidos de América.

Boston, Estado de Massachusetts

Teléfono

(74) DATOS DEL APODERADO

Nombre

Dirección

Ciudad

CARLOS R. OLARTE

CALLE 35 No. 7-25 Piso 4

SANTAFE DE BOGOTÁ

Teléfono

285-14-00/570-0010

DATOS DEL INVENTOR

(72) Nombre del Inventor (es)

Identificación

Dirección

Ciudad

ERIC BEGLEITER

Teléfono

DATOS DE LA PATENTE DE INVENCION

(54) Título de la Invención **PRODUCTOS HOLOGRAFICOS COMESTIBLES, PARTICULARMENTE FARMACEUTICOS, Y METODOS Y APARATOS PARA PRODUCIRLOS.**

PRIORIDAD REIVINDICADA

SI ☒

NO ☐

TIPO DE PRIORIDAD

ANDINA ☐

UNIONISTA ☒

(33) País

US

(32) Fecha

Agosto 5, 1999

(31) No. Solicitud

60/147,406

Para Publicar a los

☒ 6 meses

☐ 12 meses

☐ 18 meses a partir de la fecha de la presente solicitud

(51) CLASIFICACION INTERNACIONAL

A 61 K 9/28

RESUMEN CON EL OBJETO Y LA FINALIDAD DE LA INVENCION

Ver folio 187

ANEXOS DE LA SOLICITUD

- Certificado de Existencia y Representación Legal cuando el solicitante sea Persona Jurídica ☐
- Los poderes debidamente otorgados, o mención de su protocolización ante la SIC ☐
- Recibo de la tasa respectiva ☒
- Recibo de la tasa por concepto de excedente de palabras de la publicación ☐
- Si se reivindica prioridad Andina:
 - Copia de la primera solicitud ☐
 - Traducción oficial ☐
- Si se reivindica prioridad Unionista:
 - Copia certificada de la primera solicitud ☒
- Nota: Debe presentarse dentro de los tres (3) meses, contados a partir de la fecha de radicación de la solicitud posterior
- Traducción simple ☒
- Capítulo descriptivo ☒
- Dibujos, planos necesarios ☒
- Capítulo reivindicatorio ☒
- Tarjeta archivo propietarios según formato ☒
- Tarjeta archivo temático según formato ☒
- Extracto para publicación según formato ☒
- Arte final 12 x 12 y 6 x 6 cms ☐
- Otros Documentos ☐

SOLICITO LA CONCESION DE LA PATENTE DE INVENCION Y DECLARO
QUE LA INVENCION ES NUEVA Y DE MI PROPIEDAD

FIRMA 
NOMBRE CARLOS R. OLARTE

CC. 79.782.747 de Bogotá T.P.No. 74.295



3

X

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Superintendencia y Comercio
Radicación : 00358852 00358838 Folios: 211
Fecha (MCS): 2000-06-01 17:20:42
Trámite : 002 PATENTES D 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Para el fin de 2000 PROTECCIÓN DE MARCAS COMERCIALES

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 35,486
FECHA : JUNIO 7 DE 2000

CONSIGNACION

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	SUCURSAL	CUENTA	No. PAGO	Vr. PAGO
ALVARO CORREA ORDOÑEZ	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	BOGOTA	050-00110-6	2852510	23,935,000.00

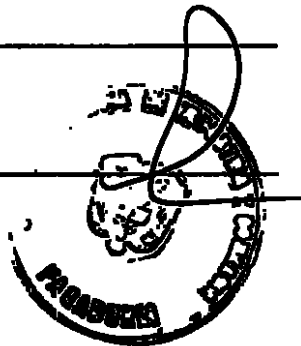
CONCEPTO

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	608,000.00
	TOTAL :	608,000.00

CON: SEISCIENTOS OCHO MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____



Carrera 13 No. 27-00 Pisos 5 y 10
Conmutador: 334 12 21
Fax: 281 31 25
Santa Fe de Bogotá, D.C., Colombia

4 . A
Esta es una traducción parcial al idioma español de un
documento escrito originalmente en el idioma inglés.

5

LOS ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

A TODOS AQUELLOS A QUIEN ESTE DOCUMENTO SE LES PRESENTE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS UNIDOS

10

Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

Julio 17, 2000

15

ESTO ES PARA CERTIFICAR QUE LO ANEXADO A LA PRESENTE ES UNA
FIEL COPIA DE LOS EXPEDIENTES DE LA OFICINA DE PATENTES Y
MARCAS DE LOS ESTADOS UNIDOS DE AQUELLOS DOCUMENTOS DE LA
SOLICITUD DE PATENTE IDENTIFICADA A CONTINUACION QUE
REUNIERON LOS REQUERIMIENTOS PARA QUE SE LE CONCEDA UNA FECHA
DE PRESENTACION BAJO 35 USC (Código de los Estados Unidos)

20

111.

NO. DE SOLICITUD: 60/147,406

FECHA DE PRESENTACION: 5 de Agosto de 1999

25

SELLO DE LA
OFICINA DE MARCAS Y PATENTES
DE LOS ESTADOS UNIDOS DE

Por la Autoridad del
COMISIONADO DE PATENTES Y MARCAS

[firma ilegible]

30

N. WILLIAMS
Oficial de Certificación

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación que comprende un núcleo que contiene una sustancia farmacéuticamente activa y una capa de un material capaz de recibir y retener un relieve de difracción de alta resolución que transmite información, siendo dicho material termoformable y térmicamente reversible, y siendo dicha capa superpuesta sobre dicho núcleo.

2. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha capa es un sólido y se encuentra en dicha relación de superposición antes de recibir dicho relieve, y dicha información es una imagen o efecto holográfico.

3. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha capa está ligada en forma confiable a dicho núcleo antes de recibir dicho relieve.

4. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2, que comprende además un contenedor para dicho núcleo y en donde dicha capa se liga a dicho contenedor en forma confiable.

5. Una forma de dosificación de acuerdo con las reivindicaciones 1, 2 ó 3, en donde dicha capa está formada por una solución acuosa de un material termoformable seleccionado del grupo formado por: gelatina, celulosa modificada, incluyendo hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), e

hidroxipropilcelulosa (HPC), almidones alimenticios modificados, ceras, goma laca, gomas vegetales y combinaciones de los mismos, todos en solución acuosa con un plastificante.

7. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha solución acuosa incluye sólidos de una celulosa modificada y un plastificante.

8. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 5, en donde dicha celulosa modificada es HPMC.

9. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicha forma de dosificación tiene al menos una cara convexamente curvada y dicho relieve de difracción está posicionado sobre dicha cara convexamente curvada.

10. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 8, en donde dicha curvatura convexa es suficiente para resistir la formación de mellizos, pero no suficiente para distorsionar significativamente la imagen producida por dicho relieve de difracción.

11. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 9, en donde dicha curvatura convexa es generalmente circular y, medida como un ángulo en un plano a través de al menos una cara, la curvatura está en la gama de aproximadamente 0,6 radianes a aproximadamente 0,9 radianes.

12. Una forma de dosificación de acuerdo con la

reivindicación 3, en donde dicha forma de dosificación tiene al menos una cara convexamente curvada y una cavidad formada en misma, de modo que dicha cavidad tiene una superficie de fondo generalmente plano sobre la cual está posicionado dicho relieve de difracción.

14. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicha superficie exterior de dicha forma de dosificación tiene una porción ahuecada que lleva dicho relieve de difracción para controlar la formación de mellizos.

15. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicha superficie exterior de dicha forma de dosificación tiene una proyección hacia afuera que lleva dicho relieve de difracción para controlar la formación de mellizos.

16. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicha capa circunda a dicho núcleo.

17. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 14, que incluye además un recubrimiento de gragea (caplet) que encierra dicho núcleo, y dicha capa está ligada a dicho recubrimiento de gragea.

18. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha capa comprende una etiqueta de dicho material que lleva dicho relieve de difracción y que

comprende además un adhesivo que fija dicha etiqueta a uno entre: (i) un núcleo que contiene dicha sustancia farmacéuticamente activa y (ii) un contenedor comestible para dicha sustancia farmacéuticamente activa.

20. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 16, en donde dicha etiqueta está formada por un material seleccionado del grupo formado por HPMC, HPC, y una combinación de HPMC y HPC, y dicho adhesivo está formado por un material seleccionado del grupo formado por gelatina y ceras de alto y bajo punto de fusión.

21. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 2, en donde dicha capa forma una cápsula comestible que contiene dicho núcleo.

22. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho contenedor comprende una cápsula comestible.

23. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 3, en donde dicha capa forma una cápsula de gelatina blanda comestible para dicho núcleo.

24. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 4, en donde dicho contenedor comprende una cápsula de gelatina blanda comestible para dicho núcleo.

25. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha capa de dicho material lleva ella misma dicha sustancia farmacéuticamente activa.

26. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 22, en donde dicho material está formado por una solución acuosa de un polisacárido.

27. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 1, en donde dicha capa está adherida a una segunda capa de un material de soporte comestible que lleva dicha sustancia farmacéuticamente activa.

28. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde dicho material incluye además un plastificante.

29. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 25, en donde dicho plastificante es un alcohol polihídrico.

30. Una forma de dosificación de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1-24, en donde dicho material incluye un polímero de alto peso molecular reticulado para actuar como reforzador.

31. Una forma de dosificación de acuerdo con la reivindicación 27, en donde dicho reforzador es seleccionado del grupo formado por hidratos de carbono de cadena larga que consisten de dextrina, glucosa de baja conversión, almidón y celulosa.

32. Un método para producir un holograma sobre una forma de dosificación ingerible que tiene un núcleo que contiene una sustancia farmacéuticamente activa, que comprende las etapas

10
~~2~~

de:

a. recubrir dicho núcleo con una capa de un material termoformable que (i) puede recibir y retener un diagrama de difracción holográfico y (ii) es soluble en agua;

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 y dicho recubrimiento cuando 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 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, en donde dicho recubrimiento es un recubrimiento efectuado en paila y comprende además la etapa de controlar la formación de mellizos de dichas tabletas recubiertas.

31. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 30, en donde

dicho control de formación de mellizos comprende formar dicho núcleo con al menos una cara curvada que recibe dicho recubrimiento y dicha presión.

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

34. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 32, en donde 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.

35. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 30, en donde 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.

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

37. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 35, en donde dicha cavidad es menor de aproximadamente 0,01 mm.

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

39. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 37, en donde 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, todos en solución acuosa con un plastificante.

40. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 38, en donde dicha solución acuosa incluye sólidos de una celulosa modificada, un plastificante, y un colorante.

41. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 38, en donde dicho recubrimiento produce una capa en la gama de 0,1 % a 5 % del peso de dicha forma de dosificación.

42. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 29, en donde

dicha provisión de una placa comprende avanzar continuamente una cinta de un material flexible que contiene dicho diagrama sobre al menos una superficie de la misma en coordinación con dicho transporte de dichas formas de dosificación recubiertas.

44. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 41, en donde dicho material flexible 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.

45. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 42, en donde dicha lámina metálica delgada es un compuesto de plata-níquel con un espesor de 1 mils a 5 mils, y dicho diagrama de difracción holográfico está grabado químicamente sobre dicha primera superficie.

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

47. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con las reivindicaciones 41 ó 43, en donde 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.

49. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 41, en donde 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.

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

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

52. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 47, en donde 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.

53. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con las reivindicaciones 29 y 47, en donde dicha presión se produce durante aproximadamente 0,1 a 1,0 segundos.

54. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 29, en donde dicho enfriamiento es un enfriamiento rápido, localizado, que comienza inmediatamente después de que dicha presión ha formado el diagrama de difracción en dicho recubrimiento.

55. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 51, en donde 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.

56. Un aparato para la producción continua de un holograma sobre una forma de dosificación ingerible, la que tiene un núcleo que contiene una sustancia farmacéuticamente activa, aparato que comprende

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

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 de difracción en dicho recubrimiento, y

un aparato para separar dicha una superficie de dicho recubrimiento.

54. El aparato de acuerdo con la reivindicación 53, en donde dicha placa comprende una cinta continua de un material flexible con dicha una superficie mirando hacia afuera.

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

56. El aparato de acuerdo con la reivindicación 54, en donde dicho transportador incluye medios para mantener dichos

núcleos recubiertos en una serie preseleccionada, y dicho diagrama de difracción está formado sobre porciones elevadas de dicha cinta que está alineada con dichos núcleos recubiertos durante dicha presión.

58. El aparato de acuerdo con la reivindicación 54, en donde 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, y un compuesto de caucho y metal.

59. El aparato de acuerdo con la reivindicación 54, en donde dicho aparato de separación comprende al menos un miembro guía posicionado para direccionar al menos uno entre dicha cinta y dicho transportador para separarlos entre sí.

60. El aparato de acuerdo con la reivindicación 53, en donde 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.

61. El aparato de acuerdo con la reivindicación 53, en donde dicho enfriador comprende un chorro de fluido refrigerado dirigido sobre dicha cinta después de dicho prensado.

62. El aparato de acuerdo con la reivindicación 53, en donde 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.

18
~~18~~

63. El aparato de acuerdo con la reivindicación 53, en donde 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.

64. Un método para producir un holograma sobre una forma de dosificación ingerible que tiene un núcleo que contiene una sustancia farmacéuticamente activa, comprendiendo el método las etapas de:

a. recubrir un sustrato de soporte holográfico con una capa de un material de transferencia comestible para formar una cinta de transferencia térmica que puede recibir y retener un diagrama de difracción holográfico;

b. aplicar un recubrimiento adhesivo comestible de alto punto de fusión al lado opuesto de dicho material de transferencia;

c. transportar núcleos a una posición opuesta a dicha cinta de transferencia térmica;

d. calentar al menos uno entre dicha cinta de transferencia térmica y dicho núcleo cuando se encuentran en relación de oposición;

e. poner en contacto dicha cinta de transferencia con dicho núcleo;

f. enfriar dicha cinta de transferencia y dicho núcleo

después de dicho contacto; y

g. desmoldar dichos recubrimiento adhesivo y cinta de transferencia sobre dicho núcleo.

64. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 63, que comprende además proveer como dicho sustrato de soporte holográfico uno entre (i) un material plástico resistente al calor y (ii) un diagrama de difracción metálico.

65. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 63, en donde dicho material de transferencia comestible comprende una combinación de HPMC, HPC, y celulosa.

66. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 63, en donde dicho recubrimiento adhesivo comestible de alto punto de fusión comprende una combinación de (i) ceras y (ii) celulosa en combinación con triglicéridos y un solvente.

67. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 63, en donde dicho calentamiento comprende aplicar un impresor térmico.



THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

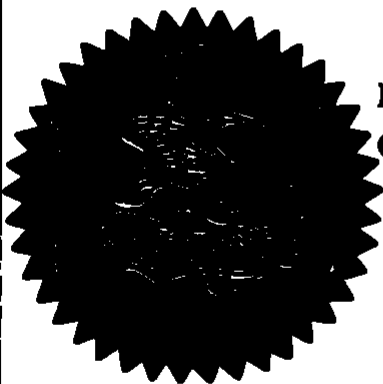
United States Patent and Trademark Office

July 17, 2000

THIS IS TO CERTIFY THAT ANNEXED HERETO IS A TRUE COPY FROM THE RECORDS OF THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE OF THOSE PAPERS OF THE BELOW IDENTIFIED PATENT APPLICATION THAT MET THE REQUIREMENTS TO BE GRANTED A FILING DATE UNDER 35 USC 111.

APPLICATION NUMBER: 60/147,406

FILING DATE: August 05, 1999



By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS

N. Williams
N. WILLIAMS

Certifying Officer

Please type a plus sign (+) inside this box → ☐

Docket Number: 47,861 (128)

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

This is a request for filing a PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT under 37 CFR 1.53 (c).

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)

Given Name (first and middle (if any))	Family Name or Surname	Residence (City and either State or Foreign Country)
Eric	Begleiter	Dimensional Foods Corporation 8 Faneuil Hall Marketplace Boston, MA 02109

☐ Additional inventors are being named on page 2 attached hereto

TITLE OF THE INVENTION (200 characters max)

HOLOGRAPHIC PHARMACEUTICALS AND METHODS AND APPARATUS FOR PRODUCING SAME

Direct all correspondence to: CORRESPONDENCE ADDRESS

☒ Customer Number 21574

Place Customer Number
Bar Code Label here

OR
☒ Firm or Individual Name Peter J. Manus
Address DIKE, BRONSTEIN, ROBERTS & CUSHMAN, LLP
Address 130 Water Street
City Boston State MA ZIP 02109
Country USA Telephone 617/523-3400 Fax 617/523-6440

ENCLOSED APPLICATION PARTS (check all that apply)

☒ Specification Number of Pages 54

☒ Drawing(s) Number of Sheets 18

☒ Other (specify) Assignment with Cover Sheet & Power of Attorney

METHOD OF PAYMENT OF FILING FEES FOR THIS PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT (check one)

☒ A check or money order is enclosed to cover the filing fees

FILING FEE
AMOUNT

☐ The Commissioner is hereby authorized to charge filing fees or credit any overpayment to Deposit Account Number:

\$150.00

The invention was made by an agency of the United States Government or under a contract with an agency of the United States Government

☒ No

☐ Yes, the name of the U.S. Government agency and the Government contract number are

Respectfully submitted,

SIGNATURE

Peter J. Manus

DATE

August 5, 1999

TYPED or PRINTED NAME

Peter J. Manus

REGISTRATION NO.
(If appropriate)

26,766

TELEPHONE

617/523-3400

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT

SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

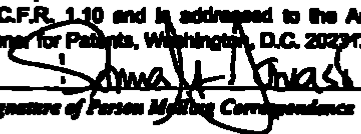
22
7

PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT COVER SHEET (Large Entity)

665080-9047408

INVENTOR(S)/APPLICANT(S)		
Given Name (first and middle (if any))	Family Name or Surname	Residence (city and either State or Foreign Country)

Certificate of Mailing by Express Mail (Label No. TB33858365208)

I certify that this provisional patent application cover sheet, provisional patent application and fee is being deposited on August 5, 1999 with the U.S. Postal Service as "Express Mail Post Office to Addressee" service under 37 C.F.R. 1.10 and is addressed to the Assistant Commissioner for Patents, Washington, D.C. 20231.

<i>Signature of Person Mailing Correspondence</i>
Donna M. Tomaso
<i>Typed or Printed Name of Person Mailing Correspondence</i>

USE ONLY FOR FILING A PROVISIONAL APPLICATION FOR PATENT
SEND TO: Box Provisional Application, Assistant Commissioner for Patents, Washington, DC 20231

B
Z

**EDIBLE HOLOGRAPHIC PRODUCTS, PARTICULARLY
PHARMACEUTICALS AND METHODS AND APPARTUS
FOR PRODUCING SAME**

Background of the Invention

This invention relates in general to edible products such as pharmaceuticals and confection with high-resolution reliefs capable of conveying information, such as the reconstruction of holographic images, as well as methods and apparatus for producing same.

The origination of holographic images using fine diffraction patterns illuminated with laser light is well known. White-light "holograms" are also well known. A common example of Benton white-light "holograms" is the creation of images on credit cards, and the like to prevent tampering with information carried on the cards and to enhance their visual aesthetics. Known images include rainbow-like color patterns, pictures, and changes in color or location of pictures or parts of pictures with a change in viewing angle.

While it is also known to emboss a suitable relief on a section of a generally flat sheet of plastic material, such as that forming a credit card, with a heated metal die, the production of high resolution diffraction reliefs on edible products presents special problems. Materials suitable for receiving and retaining diffraction reliefs on edible products must not only be capable of receiving a very fine pattern, e.g., 1,000 to 2,000 lines per mm, and be capable of retaining that fine pattern, but must also be food safe and taste good. Retention requires resistance to mechanical degradation during routine handling as well as the adverse affects of

60147405-080599

water, especially air-borne water. Ingestibles should also be digestible, which typically means they should be water-soluble. (Pharmaceutical delivery systems are known which rely on stomach acid to dissolve a coating, or which have a substantially indigestible coating with small holes through which a pharmaceutically active substance is released.)

U.S. Patent No. 4,668,523 to Begleiter discloses the first system for applying a high resolution diffraction relief ("microrelief") to a food product to produce colors and images without chemical dyes. It describes materials that can be dehydrated from an aqueous solution to form a film of a material capable of receiving and retain a microrelief. A mold transfers the microrelief to the film as it dehydrates. The film must release from the mold without degrading the microrelief, with "crisp", clean film edges. Cohesion "beading" reactions with certain hydroscopic mold materials are also a concern. The microrelief must be stable over the anticipated product life and under normal conditions of use. Besides physical damage, deformation hysteresis ("cold flow"), and deformation due to hydroscopic affects, cracking, fading and crystallization can also degrade the microrelief. The layer should also taste good when ingested. Materials that are known to be acceptable, FDA approved coatings for foods and drugs will not ordinarily meet these criteria. For example, a coating material that swells 1-5% when exposed to a humid atmosphere may be considered hydroscopically stable for conventional use, but not when such swelling changes a 1/2 to 1 micron microrelief pattern of light diffracting ridges and grooves formed in the coating.

60147405-08 599

D
X

The demolded layer of the '523 patent is most commonly applied at or near the outer surface of the food product. Therefore this layer must also dissolve readily when ingested, which often involves sucking the product, such as a lollipop or lozenge, so as not to produce an adverse mouth feel, e.g., a "sandpaper" feel, due to an uneven dissolution.

While such diffraction reliefs produced by dehydration in molds have proven to be able to provide color and other visual effects on candies and other food products, they have not theretofore been used commercially on pharmaceuticals. Indeed, pharmaceuticals have been limited to the use of certain FDA approved colors produced by approved dyes and by the size, shape, surface of images on dosage forms.

Pharmaceutical products are typically sold and used in a variety of forms, each providing a known unit dosage of a pharmaceutically active ingredient. Typical forms include common compressed powder tablet, coated tablets, hard shell capsules (caplet), soft-gel capsules, and lozenges. For the purposes of this application, these and other unit dosage delivery forms are termed "dosage forms". These dosage forms typically include a pharmaceutically active ingredient, a pharmaceutically inert carrier, such as a starch, or dextrose, or a mixture of two, that together are termed herein a "core". In many instances, the dosage form also includes an outer layer that encloses the core, protects it, contains it (e.g., a capsule holding a granular, powdery, or viscous core material), and/or provides a vehicle for carrying a material that facilitates use of the dosage form, e.g., a "buffered" coating on an aspirin tablet.

60147406-080599

28 / 27

In the pharmaceutical field, it is important to identify and differentiate one product from another reliably. The consumer needs to be sure of what medicine he/she is taking. The manufacturer is interested in establishing brand identity and avoiding counterfeiting. It is also useful for dosage forms to carry overt and/or covert (non-visible or visible, but hidden) information. Covert information is useful in double blind tests as well as in controlling counterfeiting. A distinctive holographic pattern could also have a placebo effect.

Heretofore, the broad concept of forming a diffraction microrelief on a dosage form has been suggested by the applicant in *SPIE*, Vol. 1461, "Practical Holography V" at pages 102-109 discussing the use of a punch die to compress a powder into a table while simultaneously using a metal die plate to impress a microrelief.

More generally, a commercially viable system for holographically conveying information on pharmaceuticals must address a variety of requirements beyond those discussed above for food products. A major difference is that pharmaceutical dosage forms are small as compared to present commercial edible products such as lollipops. In addition, the material in which the microrelief is formed cannot interact adversely with the pharmaceutically active ingredient(s) to reduce its efficacy, and should not otherwise be objectionable when ingested, e.g., allergenic. The image-producing microrelief on a dosage form must also be reliably durable and stable during manufacture, packaging, shipment, storage, and in an end-use environment. Relief patterns on, or formed by, raised areas on the outer surface of a dosage form are susceptible to chipping.

665080 9047406 080599

27 X

scuffing, or other mechanical degradation during manufacture and storage prior to use. Simply placing a microrelief in depressed areas introduces manufacturing problems such as registration of equipment with the depressions and the need for the equipment to reach to surfaces that in the depressions. The microrelief must have long shelf life, which requires a high resistance to changes in shape due to applied mechanical stresses, and degradation due to temperatures changes or to the absorption of moisture. If applied as a layer on a core, the layer containing the relief must not delaminate or "bubble". Bubbling is a particular concern if heat is used in applying or processing the layer.

Suitable microreliefs used on pharmaceuticals must be compatible in the modern dosage form manufacture equipment and techniques as well as not detrimental to the efficacy of the pharmaceutical. Any heat used in the manufacture must not degrade the efficacy of pharmaceutically active ingredient(s). Coated tablets with flat faces or portions of faces tend to adhere to one another, or "twin". The production of diffraction microreliefs on coated products must resist twinning in order to maintain acceptable yield ratios. Suitable microreliefs should also be formed using materials that do not require new regulatory approval. They should also be readily manufactured and should produce the desired image or effect even on curved dosage form surfaces, or dosage form surfaces that may change shape (e.g., flexible soft gel capsules), or be subjected to external mechanical stresses and changes in temperature and humidity.

6650809047406

JB
X

It is also desirable to know if an ingestible product is likely to have retained its efficacy after it has been manufactured and stored. This problem is commonly addressed by printing an expiration date on a container for the product. However, it would be better if there was some visual indication of efficacy on the product itself. To date, this has not been practical, especially for pharmaceutical dosage forms that are generally small.

It is therefore a principal object of this invention to provide an edible product, including a dosage form in any of a wide variety of dosage forms, that has a stable micror relief that conveys information such as visual and covert holographic images and effects.

Another principal object is to provide a method and apparatus for producing such a product that is compatible with modern high-speed production equipment and techniques such as tablet coating apparatuses.

Yet another object of this invention is to provide a system for introducing holographic brand identification for a wide range of edible products in a wide range of forms.

A further object is to provide a system for controlling and detecting counterfeit dosage forms.

Another object is to provide a visual quality control indication on each dosage form.

Still another object is to provide dosage forms with covert identifiers suitable for use in double blind studies and to control counterfeiting.

665080-5047406-080599

Another object is to provide the foregoing advantages without requiring a new regulatory approval of the dosage form.

Yet another object is to provide color and visual images and effects for food products and for pharmaceuticals, without the use of FDA regulated colors.

Brief Description of the Drawings

Fig. 1 is a view in end elevation of a coated, curved-face tablet according to the present invention;

Fig. 2 is a top plan view in end elevation of an alternative coated, curved-face tablet according to the present invention with lettering on one face;

Fig. 2A is a view in end elevation of the tablet shown in Fig. 2;

Fig. 2B is a view in side elevation of the tablet shown in Figs. 2-2B;

Fig. 2C is a detailed view in vertical section of the lettering taken along the line C-C in Fig. 2;

Fig. 3 is a top plan view corresponding to Fig. 2 of an alternative embodiment according to the present invention with flat faces and sloped edges;

Fig. 3A is a view in end elevation of the coated tablet of Fig. 3;

Fig. 3B is a view in side elevation of the tablet shown in Fig. 3;

Fig. 3C is a detailed view in vertical section of the lettering taken along the line C-C in Fig. 3;

665080406.080599

30 /

Fig. 4 is a top plan view corresponding to Fig. 3 of another coated tablet according to the present invention with flat central faces and rounded edges;

Fig. 4A is a view in end elevation of the tablet shown in Fig. 4;

Fig. 4B is a view in side elevation of the tablet shown in Fig. 4;

Fig. 4C is a detailed view in vertical section taken along the line C-C in Fig. 4;

Fig. 5 is a top plan view of a flat-faced, coated tablet according to the present invention with a central recess and rounded edges;

Fig. 5A is a view in end elevation of the tablet shown in Fig. 5;

Fig. 5B is a view in side elevation of the tablet shown in Fig. 5;

Fig. 5C is a detailed view in vertical section taken along the line C-C in Fig. 5;

Fig. 6 is a top plan view of an alternative embodiment of a flat-faced, coated table with a double recess according to the present invention;

Fig. 6A is a view in end elevation of the tablet shown in Fig. 6;

Fig. 6B is a view in side elevation of the tablet shown in Fig. 6;

Fig. 6C is a view in vertical section taken along the line C-C in Fig. 6;

Fig. 7 is a view in side elevation of a tablet according to the present invention with a label layer containing a microrelief pattern, and adhered to a tablet core;

Fig. 8 is a perspective view of a capsule according to the present invention with a portion broken away to show a loose or viscous core

60147406-080599

material contained therein and where the capsule itself has a microrelief pattern formed therein;

Fig. 9 is a perspective view of a soft gel capsule according to the present invention with a portion broken away to show a viscous core material contained therein and where the capsule itself has a microrelief pattern formed therein;

Fig. 10 is a view in side elevation of a holographic dosage form according to the present invention where a layer carrying a microrelief pattern itself has a pharmaceutically active ingredient(s) dispersed therein;

Fig. 11 is a perspective view of a package of plural dosage forms shown in Fig. 10;

Fig. 12A-H each show alternative arrangements in both top plan and side elevational views, except Fig. 12C which is in plan view only, according to the present invention for controlling twinning of coated tablets;

Fig. 13 is a simplified view in perspective of a belt-type apparatus according to the present invention with a moving transfer plate for manufacturing holographic pharmaceuticals also according to the present invention;

Fig. 14 is a view in side elevation of the apparatus shown in Fig. 13;

Fig. 15 is a detailed view in perspective of the moving transfer plate thermoforming assembly shown in Figs. 13 and 14;

Fig. 16 is a simplified perspective view of a belt-type, twin moving transfer plate apparatus according to the present invention for

32 ~~2~~

manufacturing holographic pharmaceuticals also according to the present invention;

Fig. 17 is a view in side elevation of the apparatus shown in Fig. 16;

Fig. 18 is a simplified perspective view of an alternative embodiment of a belt-type, twin moving transfer plate apparatus according to the present invention for manufacturing holographic pharmaceuticals;

Fig. 19 is a view in side elevation of the apparatus shown in Fig. 18;

Fig. 20 is a detailed view in perspective of one of the thermoforming assemblies shown in Figs. 18 and 19;

Fig. 21 is a simplified view in perspective of a linear frame-and-transfer plate type of apparatus for manufacturing holographic pharmaceuticals according to the present invention;

Fig. 22 is a detailed view in perspective of the frame-and-transfer-plate unit shown in Fig. 21;

Fig. 23 is a top plan view of an apparatus using the constructions and a method of operation according to Figs. 20 and 21;

Figs. 24A and 24B are views in side elevation of the apparatus shown in Fig. 23 taken along the lines 24A-24A and 24B-24B, respectively;

Fig. 25 is a view in perspective of an alternative embodiment of a rotary apparatus according to the present invention operating on frame-and-transfer-plate units of the type shown in Fig. 22;

Fig. 26 is a view in perspective of a rotary frame-and-transfer-plate-type apparatus according to the present invention;

Fig. 27 is a view in side elevation of the apparatus shown in Fig. 27;

60147406-080599

33
/

Fig. 28 is a detailed view in perspective of the replication assembly shown in Figs. 26 and 27;

Fig. 29 is a view in perspective of a rotary die punch apparatus according to the present invention;

Fig. 30 is a detailed view in perspective of several die punches shown in Fig. 29 with a pivoted central tab operable to eject a tablet;

Fig. 31 is a flow diagram showing a generalized process according to the present invention for thermal forming a microrelief pattern on a coated dosage form; and

Fig. 32 is a schematic view in perspective of an apparatus according to the present invention for direct laser imprinting a diffraction relief pattern in an outer coating layer of a dosage form.

Detailed Description of the Preferred Embodiments

While the present invention can be used to create reliefs in a variety of ingestibles including food products such as candies, it is described primarily with respect to use on pharmaceutical products.

As used herein, "relief" and "microrelief" mean a regular pattern of grooves and ridges or the like that displays an image, or a visual effect, when exposed to suitable radiant energy. "Relief" and "microrelief" include patterns produced through laser light interference, as well as those produced with ruling engines and other known techniques. A true hologram records the interference pattern produced from a laser (coherent) light source with its output beam split, and the image or effect is its laser light reconstruction. As used herein, "hologram" and

60147405-080599

"holographic" are intended to include the production of images and effects using laser (coherent) light, and their reconstruction using either laser light or white, incoherent light. "High resolution" means a diffraction microrelief that uses at least 400 and typically 1,000 to 2,000 lines per mm (a 1/2 to 1 micron "peak"-to-"peak" separation in the relief). The dimensions of the microrelief are proportional to the wavelength of the light it is to interact with. The information recorded and conveyed by the relief can be color, depth, motion, a picture or image, or an effect such as a rainbow-like display of colors, or a "glitter", or the illusion of motion or change of the image. "Diffraction microrelief" means a relief of sufficiently fine structure to produce the diffraction of light.

Figs. 1-12 show various unit dosage forms 10 for the delivery of pharmaceuticals by oral ingestion. As used herein, "pharmaceutical" means ethical pharmaceuticals as well as other orally administered, ingested products such as over-the-counter medicines and diet supplements. These dosage forms include all of the currently known forms such as compressed powder tablets, coated tablets (caplets), hard and soft gelatin capsules, as well as new forms such as injection-molded starch tablets, and a thin-layer "film" shown in Figs. 10 and 11. For the purpose of this specification, these dosage forms 10 will sometimes be referred to collectively as "pharmaceuticals". In the tablet, hard or soft gelatin capsule, and injection molded starch tablet forms, the pharmaceutically active ingredient or ingredients is typically mixed with a carrier that does not react with the pharmaceutical or otherwise reduce its efficacy. This mixture is termed herein a "core". For the compressed

60147406 080599

35
X

powder tablets described herein, the non-reactive core material can be, e.g., 90% to 95% dextrose, a starch, or a mix of the two.

The aforementioned '523 patent to the present applicant describes a variety of food grade ingestible materials that can form and retain high resolution diffraction reliefs, including materials in the broad classes of organic polymers, such as carbohydrates, and amino acid polymers. Carbohydrates include monosaccharides, disaccharides and polysaccharides such as cellulose extracts and sugars.

The present invention creates high resolution diffraction reliefs that can convey information, both visible and covert, to the human eye in normal and special illumination, that are also part of, and fully compatible with, pharmaceuticals produced in unit dosage forms. In at least the preferred forms, these reliefs are formed by thermal-forming in ways compatible with current high-volume, high-speed dosage form production apparatus and methods.

One aspect of the present invention is the use of a layer 12 of a material that can receive a high resolution diffraction microrelief pattern 16, and retain that pattern reliably for the intended life of the product, and under anticipated conditions of manufacture, handling, storage and use. In particular, it has been found that certain materials can be: (1) formed into solid layers or coatings, (2) subsequently heated to soften (including liquefy) the layers, (3) molded to receive a high resolution diffraction relief, and then (4) cooled to retain that relief pattern in a solid form when (5) released or de-molded. General characteristics of these materials are that they are water-soluble, heat-formable, and thermally-

E0147406.080599

36 *

reversible. They should also produce coatings that do not crack, fade or crystallize. Since they are ingested by mouth, they should also not create a bad taste.

More specifically, food grade materials which can function to some degree, *albeit* with varying degrees of commercial usefulness, to receive and retain diffraction relief include: food grade sugars such as glucose, fructose, sucrose, dextrose, maltose and mixtures thereof; amino-acids such as gels of albumin, casein, fibrin, and collagen and gelatins, particularly Bloom 150 to 250 gelatins; lipids such as oils, triglycerides, and fats; waxes such as paraffin, carnuba, and bees; and various polysaccharides, namely, carbohydrates such as cellulose and starches, complex gels, modified cellulose, and hydrocolloids, particularly gums such as tree extracts, acacia, tragacanth, larch, and root extracts including guar and quince. The cellulose and starch materials include amylose, rice, corn, potato, tapioca, hydrolyzed cereal solids, starch dextrose equivalent (D.E.) 0 to 5, dextrans, maltodextrins DE 5-30, standard dextrans 30-60 and high dextrans (conversion glucose DE 60-90). The complex gels include pectin, seaweed, agar, carrageenin, algin, lack in 5 and 10 pound weights, and pregelatinized starch. Suitable modified complex gels, which are presently preferred, include hydroxypropylcellulose (HPC) and hydroxypropylmethycellulose (HPMC). They are particularly helpful in binding the coating to a core and maintaining that binding during a thermal forming in the coating.

For the holographic pharmaceutical 10 of the present invention, the microrelief-containing layer 12 is preferably formed of an aqueous

66580 50741 9
E 147406 080599

solution of the modified cellulose HPC and/or HPMC, a plasticizer, and a colorant. Adherents such as a water-based shellac and gum starches, such as gum acacia, are used in some formulations, particularly where it is desired to adhere the layer 12 to a core 14 or to adhere a label of the layer 12 to a core or to an outer coating on a dosage form.

The following Table I are examples of modified complex gel-based materials, with the proportions of constituents given by weight in grams, which have been mixed in an aqueous solution and tried as high resolution relief-containing layers for the pharmaceuticals 10:

TABLE I

Modified Cellulose	Plasticizer	Colorant	Other Constituent Ingredient
1. HPMC P5/6	Maltodextrin Maize 40		
2. HPMC P5/6 HPC LF			
3. HPMC 606			
4. HPMC E-15			Shellac (adherent)
5. HPMC	Triacetin	Spectraspray Purple (0-340)	
6. HPMC			Myracet® (surfactant) Shellac (adherent)
7. HPMC 606, 100g		Spectraspray red D360a, 8g	Peg 400, 14.8g (surfactant) Water, 51.8g
8. HPMC 606, 100g		Spectraspray 1072, 8g	Peg 400, 2g (surfactant) Water, 16g
9. HPMC 600, 100g	Triacetin, 2g	Spectraspray 1072, 8g	Water, 14g
10. HPMC 606, 50g	Myracet, 2g (monodi)	Spectraspray 1072, 8g	Marcoat™ 125 Shellac, 20g (surfactant) Aspartame 0.015g (sweetener)

665880-90424109

38

a. <u>Undercoat</u> 11. HPMC Lactose		Titanium dioxide FD&C blue #2, aluminum lake	Lactose (flavoring)
b. <u>Overcoat</u> HPMC	Triacetin		
12. HPMC 2910	Polyethyleneglycol 3350	Titanium dioxide	
a. <u>Undercoat</u> 13. HPMC e-5	Polyethyleneglycol 3350	Titanium dioxide FD&C blue #2, aluminum lake	
b. <u>Overcoat</u> PHMC e-5	Polyethylene glycol 3350		
14. Gelating, 250 Bloom strength		Yes	Corn syrup (strengtheners) glycerin

In the foregoing examples, Examples Nos. 9 and 11 are presently preferred, and of the two, Example No. 11 is preferred for most pharmaceutical applications. It uses two complete coatings; both are applied using conventional rotating drum "pan" coaters for tablets. The undercoat preferably carries colorant; the overcoat is clear and shiny as well as high stable on holding a microrelief pattern. The plasticizer in the overcoat has been found to be particularly helpful in preventing cracks. In general, a plasticizer provides flexibility to the layer 12, but its use is balanced against a tendency for the microrelief, once formed, to degrade through mechanical deformation and hygroscopic more readily over time if it is more flexible. (In the manufacture of candy and where short chain molecules like sugars are used, a deformation hysteresis or "cold flow" can also occur.) As noted above, hygroscopic swelling on the order of 1-5% will change the relief pattern sufficiently to be visible through changes in the image of effect produced by the relief. Some suitable plasticizers include glycerin, triacetin, Myracet, polyhydric alcohol, and

66580 5047405.080599

39

polyethyleneglycols. Strengtheners such as shellac, low conversion glucose syrup, and other such high molecular weight, highly cross-linked materials can be added to toughen the layer, both to retain the pattern during release from a thermal-forming die, and afterwards in handling, storage, and use. In general, long chain, high molecular weight, highly cross-linked materials add strength and stability to the microrelief carrying layer 12. Surfactants reduce the surface tension of the layer 12; they control "beading".

Colorants produce a desired background color for the dosage form and the holographic image or effect produced by the microrelief. In testing, colorants can make the relief more readily observable. If the layer is not coated onto a core or container, it may be formed separately and fixed to the core, e.g., with a layer of an adherent such as a wax, as described below with respect to Fig. 7. Even without a separate adherent layer, materials can be used in the solution forming the layer 12 to enhance the ability of the layer to adhere to a core or to a capsule or coating on the core. When heated, HPC will flow into and adhere to HPC. The same is true of HPMC. As noted in Table I, shellac, gum starch such as eudragit 100 and polymethylacrylate are suitable adherent additive materials that enhance this adherence. Because the layer 12 is ingested and is taken by the mouth, the layer 12 can also include sweeteners to facilitate sucking and/or swallowing the dosage form or food product.

The layer 12, when used as a fully-enclosing coating for a tablet, is in the approximate range of 0.1% to 5% of the total weight of the dosage form.

60147406.080599

40

The formulations identified above-use materials that not only receive and hold a microrelief, but they also (1) dissolve quickly in the mouth, (2) are heat-formable for use in thermal forming process to replicate the high resolution diffraction relief, and (3) are thermally-reversible to start as a solid, soften, and/or liquefy upon the application of heat to receive the relief, and then re-solidify upon cooling to retain that relief on release from a mold, and during subsequent use. These materials are also capable of retaining a fine pattern, e.g., a 1/2 micron spacing between raised portions, when exposed to the temperature and humidity variations that are normally encountered in shipment, storage and use world-wide. A material capable of retention of such a fine pattern over the expected product life is defined herein as "stable". It is also significant that the materials release from a mold easily, cleanly and without damage to the relief when they are cooled. They are also materials that have been approved by the responsible U.S. regulatory agency (the FDA) for use in pharmaceuticals.

Layers 12 formed of these materials are used to coat, enclose, label, or absorb pharmaceuticals therein to form the dosage forms 10.

Fig. 1 illustrates a tablet form of a dosage form 10 formed according to the present invention carrying a coating 12 which fully covers a core 14. This tablet core is typically one formed by standard powder compression techniques. The layer 12 is preferably formed of the water-soluble, heat-formable, and thermally-reversible materials described above, in particular, ones including as their principal constituent a modified cellulose consisting of HPMC, HPC, or combination thereof. A

50147405-080599

41

relief pattern 16 capable of conveying information when exposed to suitable radiant energy, typically sunlight and/or a conventional artificial light, is thermally formed, by direct and indirect methods, using apparatus and techniques described below with respect to Figs. 13-32. The relief pattern is shown as being produced on both curved and flat faces 18 of the dosage form 10. The side surface 20 of the dosage form is generally straight (viewed in vertical section or side elevation) and follows the overall outline of the dosage form when viewed from the top or bottom. This outline can, of course, assume a wide variety of shapes such as circular, oval, diamond, rounded corner arc diamond, polygonal, or many other shapes.

A particular feature of the present invention is that the faces 18 are characterized by a shallow convex curvature, generally along a circular arc as shown. Functionally, the degree of the curvature should be sufficiently pronounced so as to resist the twinning of tablets during the coating process. As a functional test of the appropriate degree of twinning, preferably twinning should be controlled to limit rejected twinned tablets to less than 0.5% of the total yield. On the other hand, it is more difficult to transfer a relief pattern onto a curved surface than a flat surface. Also, it is generally more difficult to create as high a quality image or effect using a curved surface as opposed to a flat one. It has been found that using the thermal-transfer techniques of the present invention, it is possible to transfer high quality diffraction microreliefs onto the curved faces 18, yet resist twinning to acceptable degree if the curvature of the faces 18 lies in the range (measured in subtended arc

60147406 080599

42
71

angle to be size invariant) of about 0.6 radian to about 0.9 radian. The dosage form 10 is believed to be the first holographic pharmaceutical product produced by coating layer onto a tablet core, then transferring a relief pattern to that layer by thermoforming, and which can resist twinning when the layer is applied using standard tablet coating machinery and techniques.

Figs 2 - 2C show an alternative curved-face dosage form (coated tablet) 10 where both faces 18 are curved to resist twinning, but curved to an enhanced degree as compared with the shallow face curvature shown in Fig. 1. This tablet 10 is also fully covered with a layer 12. Both curved faces terminate at their edges in a straight sidewall 20, as in Fig. 1. One face of the Fig. 2 embodiment includes letters formed in one convexly curved surface 18 of the dosage form. The lettering 22 is "cut" into the upper face 18 of the dosage form, as best seen in Fig. 2C. The holographic pattern (microrelief) is then thermoformed into the layer 12 on the outermost surface of the face 18, but not into the area cut away to form the lettering 22. The holographic pattern can, for example, produce a rainbow-like array of colors over the surfaces 18. On the upper surface this effect enhances and highlights the lettering 22, as well as providing an aesthetically distinctive and attractive appearance. Alternatively, it is possible to form the core 14 with the lettering 22 raised slightly from the surrounding curved surface 18, and to form the microrelief into the layer 12 on the upper surface of the lettering 22, but not on the face 18 itself. This approach, however, is presently considered less desirable because the raised lettering is more susceptible to chipping, and the placement of

66580 080599 60147406

43

the holographic relief on raised portions enhances the chance that the microrelief pattern itself will be physically degraded. The advantage is that it is easier to transfer a microrelief pattern to the raised surfaces. These holographic effects can be augmented usually with spot printing with color or spot printing of the layer 12. It is also possible to adhere a layer of "sparkles", that is, small flakes of a layer 12 carrying a microrelief pattern that is crumbled.

Fig. 3 - 3C disclose yet another embodiment of a tablet form of a dosage form 10 according to the present invention which is fully coated with a layer 12 and carries lettering 22. In this embodiment, the holographic pattern is applied only to a generally flat, central portion 18a of the upper and lower faces 18, 18 (as shown) during the thermal forming. Again the lettering 22 is preferably depressed from the upper surface to protect it and to surround it with a holographic effect. The upper surface 18a terminates continuously in a surrounding transition or shoulder portion 18b that is inclined. In the embodiment shown it is generally flat in cross section and terminates in a "straight" side 20. The use of the inclined shoulder 18b to reduce the flat area of the faces 18, 18 available to twin has been found sufficient to control twinning to an acceptable level. The simultaneous provision of a flat central portion 18 facilitates the replication of a microrelief in the layer 12 because the replication occurs on a flat surface. Depression of the lettering 22 also serves to assist in controlling twinning. The layer 12 can be applied by a printing machine. The relief 16 typically produces color, preferably a rainbow-effect, which surrounds and highlights the lettering 22.

50147405.0 599

44

By way of illustration, but not of limitation, in the tablet form shown in Figs. 3 - 3C, with an arcuate diamond plan configuration where the dosage form 10 has a major axis length of about 0.55 inch and a minor axis width of approximately 0.40 inch, the shoulder 18b extends laterally approximately 0.13 inch and has a height of approximately 0.02 inch. The lettering 22 is cut downwardly into the face 18 approximately 0.008 inch and preferably has sloping side, as shown in Fig. 3C this slope is preferably about 37.5°.

Fig. 4 - 4C show another alternative embodiment of a tablet form of a dosage form 10 according to the present invention that is fully coated with a layer 12 over a core 14. It carries a high-resolution diffraction relief 16 on generally flat central face portions 18a, 18a of the upper and lower dosage form faces 18, 18. A principal difference between the Fig. 4 and Fig. 3 embodiments is that the shoulder portions 18b surrounding the flat central portion 18a are curved, preferably along a circular arc when viewed in vertical cross-section or side or end elevation. The shoulders 18b, 18b have depth, for a dosage form 10 with the illustrative shape and size described above with respect to Figs. 3 - 3C, of 0.06 inch. The each extends laterally for a distance of approximately 0.10 inch. This amount of rounded shoulder embodiment has also proven to be effective in controlling twinning despite having flat face portions 18a, 18a.

Figs. 5-5C show another alternative embodiment of a tablet form of a dosage form 10 according to the present invention which is fully coated with a layer 12. Like the Figs. 4 - 4C embodiment, it utilizes flat central faces 18a, 18a, and rounded shoulders 18b, 18b, but the Fig. 5-5C

60147406.080599

45 ~~7~~

embodiment also has a central recess 24, 24 formed in each of the flat faces 18a, 18a. The recesses 24 each have a depth substantially equal to the height of the lettering 22 set into the recess. The rounded shoulder configuration (when viewed in section, or in side or end elevation), and the central recess 24 control the tendency of the dosage forms to twin during coating to a commercially acceptable degree. The recess should be sufficiently deep to get the twinning and chipping protection benefits, but not so deep that it is difficult to coat and impress a microrelief pattern within the recess if that is desired.

As with the other preceding embodiments, the configuration and dimensions can vary depending on factors such as the overall dosage form configuration and size, the nature and extent of the coating 12, and the presence of the other twinning control mechanisms. In a tablet with an overall arc diamond shape as shown in Fig. 5, and with the dosage form having a major axis length of about 0.55 inch and a minor axis width of approximately 0.40 inch, the curved shoulder extends over a depth of 0.028 inch and extends laterally for approximately 0.07 inch with a curvature subtending an angle of about 0.1 radian, and the central recess 24 has a depth of approximately 0.0064 inch. The upper surface of the lettering 22 is generally co-planar with the flat surface of the surrounding face portion 18a. As shown, only the upper recess 24 contains the lettering 22. The microrelief 16 is stamped into the generally flat and co-planar portions of the lettering 22 and the surrounding regions of the flat face portion 18a.

60147406-080599

46 ~~57~~

Fig. 5-5C represents the currently preferred form for a "holographic" 10 dosage form when a dosage form is formed as a compressed powder core enclosed in a coated layer 12 of a food grade thermally-formable material capable of receiving and retaining a fine resolution diffraction relief. As shown, the shoulder 18b terminates in a slight land 25, rather than exactly meeting the side 20. Land 25, for the illustrative dimensions given above, typically has a width of approximately 0.003 inch.

Figs. 6 - 6C show yet another embodiment for a dosage form 10 in the form of a tablet with a core 14 coated with a layer 12 and having rounded shoulders 18b and a central recess 24 to control twinning, all according to the present invention. The Figs. 6 - 6C embodiments differ from the Fig. 5-5C embodiment principally in that within the central recess 24 is a further, smaller central recess 26. It also is generally flat-bottomed except for the lettering 22 that projects upwardly to be generally co-planar with the flat-bottom of the first recess 24. Fig. 6C is a detailed sectional view taken along line C-C in Fig. 6 to illustrate the configuration of the recesses and the relative heights thereof. A microrelief 16 is typically formed in the layer 12 covering the flat upper surface of the letters 22. It may also be thermoformed in the surrounding bottom surface as well as the flat surface 18a surrounding both recesses 24 and 26. While the double recess dosage form configuration is more complex, it has the advantage of providing a flat surface (the top of the lettering 22) to receive a diffraction relief 16, while at the same time protecting the lettering on the microrelief on the lettering against chipping. For purposes of illustration only, the dosage form shown in

665080 9047405 080599

47 1/2

Figs. 6 - 6C, with the same general configuration and dimensions as the dosage forms shown in Figs. 4 and 5, has a maximum depth in the first recess 24 of approximately 0.0054 inch, and a the maximum depth of the second recess of approximately 0.0064 inch. Again, these values are merely illustrative, and is in no way should be construed as limiting the scope of this invention that particular value, or even a near range of values.

Fig. 7 shows a tablet according to the present invention formed as a compressed core 14 carrying a label 28 consisting of a thin layer 12, e.g., 1 to 2 microns, which has a high resolution diffraction relief 16 formed on its outer surface. An adherent layer 30 bonds the label 28 to the outer surface of the core. The thickness of layers 12 and 30 are highly exaggerated in Fig. 7 for clarity. Suitable adherents are water-soluble and non-reactive with the materials forming the core on the layer 12. They are preferably heat-activated and reliably secure the core to the label 28. A suitable adherent is wax. In practice, it has been found however that the adherent will extrude or "squeeze out" along the edges of the label when it is affixed to the dosage form. To avoid this problem, the presently preferred arrangement (shown in Fig. 7 as an alternative arrangement) of adhering a label 28' carrying a relief to a dosage form is to form the outer layer 12 of the dosage form and the label 28' of a material that will fuse to itself when heated. It is preferred to form the label 28' and to coat the dosage form core 14 or encapsulate the core material 14 in the same material, HPMC. Preferably the degree of heating

60147406.080599

40 ~~7~~

used to form the relief will cause the materials of the label 28' and this coating or capsule to flow into one another to adhere them.

Label 28 can be applied in a continuous high-speed operation using a layer 12 in the form of a ribbon (or label-sized areas of layers 12) coated on a backing substrate (or "transfer plate"). The backing substrate carries a microrelief pattern on at least one surface that it replicates in the layer. An edible hot adhesive is coated on the side of the ribbon opposite the backing substrate. If the ribbon is continuous, it and the adhesive coating 30 are die-cut into suitably sized labels 28. The layer 12 is then advanced in coordination with a movement of cores 14 that to place the adhesive coating 30 of each label 28 in contact with an associated core 14. They are heated when the core and labels are in an opposed relationship and in contact with one another. The heating promotes the adherence of the label to the core, and can also thermoform the microrelief pattern in the layer 12 if this replication has not occurred earlier. The adhered labels are then cooled, and the label 28 (the layer 12 and its adhesive layer 30) is demolded from the backing substrate.

The backing substrate, as disclosed in more detail below as transfer plate 32, can be sheet of a heat resistant plastic or a thin sheet of a metal. The edible layer 12 can be a combination of HPMC, HPC and cellulose. An edible hot melt adhesive coating 30 can be a combination of waxes and cellulose plus triglycerides and a solvent. The heating can be controlled and localized by using a thermal printer.

Fig. 8 shows a hard capsule 10 that carries a core 14 within the capsule as a powdery, granular or viscous mass. The outer capsule

60147406-080599

49 / 2

contains and protects the core material, but in accordance with the present invention, it is also formed of a heat-formable and thermally reversible layer 12 that can be thermal-formed with a microrelief pattern 16 directly into the outer surface of the capsule.

Fig. 9 illustrates a soft gel capsule 10 according to the present invention which is similar in function to the hard capsule described with respect to Fig. 8, except that the outer layer 12 forming the enclosure is significantly more compliant to the touch than the hard capsule. It also is capable of directly receiving and retaining a microrelief pattern. The hard and soft capsules are preferably formed of a gelatin material according to the present invention. The currently preferred formulation for such a gelatin is described above as Example No. 14 in Table I.

The soft gel capsule 10 can be formed at high speed by feeding a series of cores 14 between a pair of strips of a material suitable for forming the outer layer 12, e.g., HPMC. Each strip has a set of cup-like depressions that match a like set of depressions formed in the opposite strip. Both strips are fed at the same rate in coordination with the core feed to capture a core 14 between each opposed pair of depressions as they enter a heated roll nip, or an equivalent mechanism. The heated rolls seal the depressions to one another at their edges to form the capsule 10. The rolls can also thermoform a microrelief in the layer 12 as described in more detail below.

Fig. 10 shows a unit dosage form 10 according to the present invention where the relief-containing layer 12 itself is a carrier for a pharmaceutically active ingredient(s). Typically it absorbs the

60147406 08059

50 X

pharmaceutical in the manner of ink blotter carrying absorbed ink, or is formed with it from a common aqueous solution. Absorption, e.g., by spraying the pharmaceutical into the formed layer 12, is presently preferred as providing more control over the dispersion of the pharmaceutical within the film. Preferred materials for this film-type dosage form are gelatins, dextrans, and vegetable gums such as gum acacia, pullulan gum, and mixtures thereof.

This dosage form is highly compact and lends itself to high-speed manufacture. Its flatness levels itself to receiving and retaining a high quality holographic microrelief pattern. However, it is only useful for pharmaceuticals that are readily dispersed or otherwise introduced into (e.g., in solution with), and reliably and non-reactively carried by, the material forming the layer 12.

Because the properties which allow this material to dissolve readily in the mouth also render it susceptible to the absorption and retention of atmospheric water, it is important to store this dosage form 10 in a substantially water-tight container prior to use. Fig. 11 shows a suitable container system where multiple dosage forms 10 are lightly adhered in an array on a stiff backing layer 27. This dosage form array, and at least the adjacent region of the backing layer 27, are then enclosed in a highly water-proof covering 29 which can include foils or plastics such as standard "bubble" packaging (as shown). Hydroscopic barriers can be built in the covering 29, and layer 27, and/or adhered thereto, or coated thereon.

60147406-080599

SI ~~25~~

Figs. 12A-H each show, in top plan and side elevation, a tablet-type dosage form 10 that is coated with a outer layer 12 that carries a microrelief 16. The tablets 10 each have an overall arcuate diamond shape in plan view and have two generally flat faces 18, 18. They differ from one another in the mechanism used to reduce the area of the faces 18, 18 to control twinning during the application of the coating layer 12.

Fig. 12A illustrates a series of lateral grooves 19 formed in the core 14 of the tablet. The area of the faces 18, 18 is reduced by the area of the grooves 19 at the faces 18, 18. The width of the grooves can be varied especially for a given tablet configuration and coating operation. The reject rate due to the twinning is the test that measures whether the groove is properly configured.

Fig. 12B shows the same tablet 10, but with a series of concentric grooves 19'.

Fig. 12C shows a table 10 using a combination of the grooves 19 and 19'.

Fig. 12D shows a tablet 10 with a coating 12 with two central, generally flat faces 18, 18 surrounded by an eight-sided, diamond-like array of flat-faced, inclined, shoulder portions 18b'.

Fig. 12E shows a tablet 10 with a coating 12 carrying lettering 22 cut into at least one face 18 together with a set of depressions 21 also formed in the otherwise generally flat faces 18, 18. Twinning is reduced in proportion to the combined surface area (at face 18) of the lettering 22 and the depressions 21.

501474 E-080599

52

Fig. 12F shows a tablet 10 with a coating 12 that has raised, enlarged portions 23, 23 at both ends of the tablet. The end portions 23, 23 control twinning by physically interfering with a face 18 to face 18 contact between tablets 10.

Fig. 12G is a variant on the Fig. 12F embodiment when the raised end portion 23' smoothly merges with the body of the tablet at both ends to reinforce the portions 23', 23'.

Fig. 12H shows another embodiment of the tablet 10 with generally flat faces 18, 18 and a central, generally hemispherical, projection 27 generally centered on each face 18. The projection 27 can, of course, take a variety of shapes and can be used in plural form on each face.

Turning now to apparatus and techniques and modes of processing suitable for producing the dosage forms 10, Figs. 13-15 illustrate an apparatus 30 which uses a elastic mold, or "shim", or "transfer plate" 32 configured as a belt and adapted to move in coordination with an array of the dosage forms 10 each carried in suitable aligned depressions 33 on a conveyor belt 34.

As shown, the dosage forms 10, having been coated, at least in part, with a layer 12 and are arrayed across the conveying belt 34 in a series of linear arrays. A like pattern of the depressions 33 each receives one of the tablet or capsule types of the dosage forms 10 to establish this array. One of the rolls 36a, 36b that carry the belt 34 is driven to advance the dosage forms, right to left as shown, to a first relief replicating assembly 38 having a frame 38a, and three rolls 38b, 38c and 38d journaled in the frame. The rolls carry the continuous belt transfer plate 32. At least one

60147405-080599

S3 F

of these rolls is also driven to move the transfer plate in coordination with movement of the belt 34.

The transfer plate 32 is preferably formed as a thin, elastic temperature resistant sheet of a material that can retain a high resolution diffraction pattern on its outer surface, which is preferably thermally conductive and able to flex sufficiently to transfer the relief to a heat-softened and/or liquefied layer 12 on one face 18 (Figs. 1-12H) of dosage form 10. The tension in the transfer plate 32 produces a downward pressure urging the microrelief pattern on the transfer plate to be replicated in the layer 12 on the dosage forms as they pass through a nip defined by the belt 34 (at the roll 36a) and the opposed portion of the transfer plate 32. The coating 12 is heated, preferably just before and/or during this replication, to a degree that softens it sufficiently to receive the microrelief. A typical temperature of the layer 12 produced by this heating is in the range of 90°C to 150°C, and preferably about 100°C. It can be effected by heating the transfer plate, the dosage form coating 12, or both. The heat source can be a stream of hot air, an electric resistance heater, a pulse of a laser, a source of ultra-violet radiant energy, a fluid-heated cylinder, or any of a wide variety of known devices. If the transfer plate is heated, which is the presently preferred method, the transfer plate is preferably metal such as a nickel-silver alloy, or a metal-organic composite that has good heat conductivity properties, both with a thickness in the range of 1 to 5 mils. Where release is a significant concern, a "non-stick" layer, e.g., one formed of polytetrafluoro-ethylene resin, can be used as, or on, the transfer plate 32 provided that it does

60147406 080599

SA 4

not transfer to and contaminate the dosage forms. In the apparatus shown, preferably the roll 38b is heated, and it in turn heats the transfer plate. If the dosage form is heated, it can be heated as a whole, or heated with a controlled burst of radiant energy (e.g., laser light) that heats only the layer 12, but does not significantly increase the temperature of the core 14. The transfer of the relief can occur in a fraction of a second, with 0.1 to 1 second being typical.

After transferring the microrelief to the layer 12, the layer is rapidly cooled to set the microrelief in the layer. Again, a wide variety of cooling techniques can be used such as jets of chilled air, cold rolls, ambient air and radiant cooling, or the action of the cool core 14 (Figs. 1-12H) as a heat sink for a laser flash-heated, typically 1/2 to 2 micron-thick layer 12. In the apparatus shown, preferably roll 36a is cooled, which cools the belt, and the dosage forms carried on the belt. The cooling may also aid the released of the layer from the transfer plate due to a slight contraction of the plate material as it is cooled.

The belt 34 and transfer plate 32 move in coordination until the cooling has set the microrelief. The transfer plate may then jog slightly (e.g., the length, or less, of a dosage form) with respect to the belt to break free of the dosage forms, and/or it simply can follow a path diverging from that of the dosage form 10 carried on the belt 34. A guide member 40 retains the dosage forms in the belt 34 as it rotates around the roll 36a which inverts the dosage forms 10 just embossed. While a continuous belt is shown, other conveyance arrangements can be used, e.g., a chain drive carrying a series of mutually spaced, tread-like

60147406-080599

S Z

segments that carry the pills. Each segment can then be jogged independently of the movement of the other segments.

A second conveyor belt 34', constructed like the belt 34, is journaled on rolls 42a and 42b. It can be staggered to allow a cushioning member to be placed below the pills during a transfer of the microrelief pattern. It sandwiches the dosage forms between its upper run and the lower run of the belt 34. The belts 34 and 34' move in unison. The dosage forms 10 transfer to an array of depressions 33' in the belt 32'. It carries them to a second print assembly 38' that transfers a diffraction microrelief on the opposite face of each dosage form 10. The assembly 38' has the same construction as the assembly 38. The microrelief pattern, of course, may differ. The presenting coated dosage form face or surfaces are heated, the microrelief pattern thermally transferred, cooled and released as with the assembly 38 as they are continuously carried through the assembly 38'. Upon leaving the assembly 38', the dosage forms 10 fall onto a take-away conveyor 44.

Figs. 16 and 17 show an alternative apparatus 45 according to the present invention which, like the apparatus 30 of Figs. 13-15, uses two transfer plates 46, 46 to replicate a high resolution diffraction relief on opposite faces 18 of dosage forms 10 carried in opening 48 a moving conveyor belt 50. The upper rim of belts 50 moves right to left, as shown, as dosage forms 10 are fed into the openings 48 which aligns and transports the dosage forms. The openings 48 extend through the belt 50. A panel 52 - - or a belt or other equivalent member - - supports the

60147405-080599

56 X

dosage forms at their bottom to retain them in the openings 48 before and after the transfer plates 46, 46.

The transfer plates 46, 46 are each journaled on rolls 54a, 54b that drive the transfer plates in coordination with the movement of the belt 50. The transfer plates sandwich the dosage forms therebetween. Rolls 55 disposed behind each transfer plate adjacent the dosage forms and heated to heat the dosage forms through the transfer plates to a suitable temperature, again, preferably 90°C - 150°C. Opposed rolls 56 at the middle of each transfer plate press them into contact with the heated layers 12 to replicate the relief therein. Note that the thinness of the transfer plates not only facilitates heat transfer, but also facilitates the application of a generally uniform pressure over the dosage form surface receiving the microrelief, despite the fact that the surface is not flat, e.g., the curved surfaces 18 of the dosage forms 10 shown in Figs. 1-2 or the recesses 24, 26 of the dosage form 10 shown in Figs. 5 and 6.

A uniform distribution of the pressure can be promoted by using a resilient pressure member, e.g., a foam sleeve on rolls 56, 56, or forming the transfer plates 46, 46 as a laminate, e.g., with a metal face and a rubber or foam rubber overlying layer. The transfer plate can be pre-curved at the point of contact with the dosage units to facilitate the transfer. The microrelief pattern on the plate can also be adjusted optically during its formation to accommodate for this curvature. However, the "soft bottom" panel 52 also distributes this pressure, and is preferred.

50147405-080599

57

Rolls 57 cool the layers 12. Movement of the transfer plates around rolls 54b pulls the transfer plates away from the dosage forms creating a de-molding. The dosage forms are thus simultaneously and continuously replicated with a microrelief pattern are carried around roll 58a and held in the holes 48 by a conforming guide member 40a. As the dosage forms clear the guide, they fall onto take away conveyor 44a.

Figs. 18-20 show a twin moving belt-like transfer plate apparatus 59 according to the present an alternative embodiment employing features of the Figs. 13-15 and Figs. 16-17 apparatus 30 and 45 that avoids the dosage form transfer between belts attendant the Figs. 13-15 embodiments. An array of dosage forms 10 with coatings 12 on at least portions of their upper and lower faces are transported in openings 61 formed in a continuous belt 60. The openings 61 extend through the belt 60, which acts both as a transport and an alignment grid. Its upper run travels right to left, as shown in Fig. 18, over a first roll 62 and then between a replicating assembly 38 and a backing roll 64. The first roll 38a of the assembly 38 heats the transfer plate 32, which then is pressed into a layer 12 to replicate a microrelief pattern. The belt tension and nip dimensions set the pressure. Preferably the backer roll and/or the transfer plate have a resilient layer that distributes the applied force generally uniformly, and urges the thin transfer plate into the layer 12 even if it is in recessed or curved portion of the dosage form. Roll 38b of the assembly 38 is cooled to set the microrelief. De-molding is as with the previously discussed embodiments.

66508030474109

SB
X

Continued transport then carries the dosage forms through a mirror-image print assembly 38' and cooperating backing roll 64 that replicates a relief on the opposite face of the dosage forms 10. A guide 66 carried the dosage forms around to a take-away conveyor 68.

Figs. 21-24 show another apparatus 69 according to the present invention for heat stamping a microrelief pattern into the coating 12 of a dosage form 10. This embodiment uses a pallet assembly 71 that has a rectangular frame 70 that supports a registration plate, or grid, 72 that in turn holds an array of the dosage forms 10 in openings 74 that extend through the grid. A thin, rectangular transfer plate 76, preferably formed of metal, and having a microrelief pattern etched or otherwise formed on one face is placed in the frame. The transfer plate 76 is registered on pins or surfaces (e.g., the interior surfaces of the sidewalls of the frame 70) if it is desired to align the relief pattern with the dosage forms. An elastic base 77 also held in the frame 70 supports the dosage forms from the bottom. It can have depressions aligned with the openings to accommodate curved or thick dosage forms and to protect the supported surface from mechanical abrasion. The apparatus carries the pallet 71 along a generally linear processing path that includes intermittent stops at a series of stations.

The frames are carried on a continuous conveyor belt, as best seen in Fig. 23, in two stages that each transfer a microrelief pattern 16 onto one face 18 of each dosage form 10. At a first station 78, a tablet feeder 80 loads dosage forms into the grid openings 74. At a second station 82, a pick-and-place mechanism 84 uses suction to grip a transfer plate 76

60147406.080599

59 ~~10~~

on a parallel transfer plate-return conveyor 86 and move it onto a frame 70, over an array of the dosage forms 10 loaded into the grid 72. At station 88 a thermal-pressure element 90 lowers onto the transfer plate, heats at least the portions of the coatings 12 adjacent the transfer plate to the desired temperature (90°C - 150°C), and presses the transfer plate into the heated coating 12 to replicate the relief pattern. This typically requires about 1/2 second, but can fall in the range of 0.1 to 1.0 second. The thermal transfer element, as seen in Fig. 21, preferably has a heated pressure plate 91 that is generally co-extensive with the transfer plate to heat it and apply pressure to it uniformly. As noted above, the foam rubber base 77 helps to promote an even distribution of the applied force, especially where the dosage forms present a non-flat surface to be imprinted with a microrelief. A typical pressure is $100 \text{ lbf/in}^2 \pm 50 \text{ lbf/in}^2$. After imprinting, the thermal transfer element 90 lifts from the transfer plate and the pallet 71 moves through several air cooling stations 92 (e.g., regions under cooled air outlets 93) which set the microrelief. At station 94, the transfer plate is then lifted from the pallet 71 to de-mold it from the dosage forms 10, and transfer it to the conveyor 86 for recirculation back to station 82.

At the final station 96 in the first stage, a second pallet 71' with a frame 70 a grid 72, and a rubber base 77 is placed over the dosage forms just replicated with a diffraction relief, elastic base up. A turnover mechanism 98 flips the dosage form array sandwiched between the two frame assemblies through 180° onto a second linear conveyor 100 of the second stage. This second stage repeats the microrelief replication

60147406.080599

60 /

process of stage one to place a microrelief on the opposite face 18 each dosage form 10. After the transfer plate 32 is removed at station 94, the registration grid and frame are carried around roll 102 to discharge the dosage forms to a take-away conveyor 104 feeding a collection bin 106.

Fig. 25 shows a rotary apparatus 108 for thermoforming a high resolution diffraction relief onto a layer 12 on an array of dosage forms 10 carried in a pallet 71. A diffraction pattern transfer plate 76 is placed on each incoming pallet 71 at 110. The pallet is then transported to a position 112 where it is gripped between a pair of members 114, 116 each supported on the end of an arm 118 rotated by a hub 120. At least one arm 118 of each pair of pivots to open, close, and press the transfer plate towards the dosage forms. As the hub rotates, a gripped assembly is heated and pressed at angular position 119, cooled at position 120, and released by opening the members 114, 116 at position 122 where the assembly is transported to a de-molding and transfer plate removal station 124.

Figs. 26 and 27 show a rotary apparatus 126 according to the present invention that receives an intake of dosage forms 10 that are fed vertically into a registration frame 128. An associated shuttle apparatus 130 moves both upper microstructure (relief) transfer element ("MTE") 132 and lower MTE plate 134 into and out of positions aligned with the frame 128. At the intake position 126, the upper MTE 132 is "open", that is, shuttled to the side, while the lower MTE 134 is "closed", that is, in position under the frame 128 to support the dosage form 10 in opening 136 in the MTE 128. The upper MTE then closes - as the apparatus

60447406-080599

61 / 7

rotates the dosage form(s) and MTE's through thermoforming and cooling positions 138 and 140, respectively. At position 142, the lower MTE 134 shuttles to an open position to allow the dosage forms to fall out of the frame 128 onto a chute, belt or other off-take arrangement.

It will be understood that the shuttle mechanism can include cam action or other equivalent mechanical arrangement to develop force that presses the MTE's toward the heated dosage form layers 12, and/or facilitates the release of the dosage forms from the MTE's. Also, pressing can utilize a separate pressure and/or heat applying member operating in the manner of the thermal transfer element 90.

Figs. 29 and 30 show another apparatus 138 according to the present invention that rotates a set of tablet punch dies 140 each having a body 142 with a central bore that defines the outline of this dosage form and upper and lower punches 144, 146 mounted for a coordinated, reciprocating, co-axial movement in opposite ends of the body 142. The punch dies are generally of standard design for the manufacture of compressed powder tablets, except that (1) the end face of each punch 144, 146 can carry a replaceable die with a high resolution microrelief pattern formed therein, and (2) a crescent-shaped tab 148 is mounted in a slot 150 in the side of the body 142 to execute a pivotal movement between the dosage form-in-die position 148a, shown at the left-most die in Fig. 30, and the dosage form-ejected-from-die position 148b, shown in the right-most die in Fig. 30. Alternatively, a small, movable clamp (not shown) can grip and move the dosage into, and hold them in position in, the dies 14, and then remove them from the dies 14.

665080 9047406 080599

62

In the apparatus 138 the dosage form 10 itself, not the punch or the die, is heated to soften the layer 12 before it is introduced to the apparatus 138. The heated dosage form is then fed into the die through the slot 150 with the tab in position 148b. Movement of the dosage form fully into the die is effected by rotating the tab 148 to position 148a. The apparatus then rotates to index the die, with the hot dosage form loaded therein, to a position where the cold punches 144, 146 are driven axially to transfer the microrelief pattern to the layer 12. Because the punches are relatively cold and have a large mass as compared to the heated dosage form, they quickly cool the layer 12. The punches are then withdrawn to de-mold the microrelief thus formed. Further step-wise rotation of the apparatus 138 brings the coated dosage form 10 with the microrelief(s) 16 to a discharge position. Operation of the tab 148 to the position 148b ejects the dosage form 10 from the die. The die punch is then ready to receive another heated dosage form. Alternatively, of course, the punches 144, 146 can be heated, and the dosage forms introduced at room temperature.

Fig. 31 is a flow diagram showing this thermoforming manufacturing process of the present invention in its most general form. At block 152 a layer 12 in solid state is provided, whether as a full or partial covering of a core 14, a hard or soft capsule shell, a label to be affixed to a core or capsule, or itself as a carrier of a pharmaceutical dispersed therein. At block 154 the layer is heated, whether by a mold or die or directly, to a degree sufficient to receive the microrelief. At block 156, the microrelief pattern is transferred into the heated layer. At block

60147405-080599

63
F

158, the microrelief thus formed in the layer 12 is cooled to set the microrelief sufficiently that it does not degrade when de-molded. At block 160 the layer 12 is released from the mold (transfer plate, MTE, etc.).

Fig. 32 shows an alternative arrangement for the formation of a holographic microrelief pattern directly into an outer layer 12 on a dosage form 10. A high energy laser light source 161 (shown as two sources 161, but typically it is one source whose output beam is split) produces two beams 162, 162 of laser light that interfere in a region 164 to produce a desired interference pattern 16 of light intensity maxima and minima. A dosage form is positioned with its layer 12 in the region 164. Lines of maximum light energy creates corresponding grooves (a microrelief) into the layer 12. Lines of minimum light intensity produce corresponding ridges in the layer 12. A microrelief pattern is thus formed directly by a pattern of light energy "burned into" the layer 12. Note that because the interference pattern occurs over a region, it automatically adjusts to variations of the layer 12 from a perfectly flat condition.

There has been described a dosage form that can create a visual or covert holographic image or effect while being compatible with modern high-speed production techniques. The dosage form can take a variety of configurations, including a coated tablet, a capsule, and a simple layer of a material containing a stable microrelief on an outer surface and a pharmaceutically-active ingredient dispersed in the layer. The holographic images or effects can provide brand identification, control counterfeiting, or provide quality control. The dosage forms can be made

60147405.08 599

6A 4

using materials that have regulatory approval for pharmaceutical uses.

The dosage forms are also stable to provide a good product shelf life.

There has also been described a variety of machines and processes for the production of these dosage forms. These machines and processes are compatible with modern production speeds and techniques. In the manufacture of coated pills, they also resist twinning of the dosage forms.

While this invention has been described with respect to its presently preferred embodiments, other modifications and variations will occur to those skilled in this art. For example, those skilled in the art will readily understand that the products, apparatus, and manufacturing processes described herein can also be adapted to the production of non-pharmaceutical edible products such as candies. Such modifications and variations are intended to fall within the scope of the appended claims.

665080.9047406.080599

65 /

What is claimed is:

1. A dosage form comprising a core that contains a pharmaceutically active substance and a layer of material that is capable of receiving and retaining a high resolution diffraction relief that confers information, said material being heat-formable and thermally-reversible, and said layer overlying said core.
2. A dosage form according to claim 1 wherein said layer is a solid and in said overlying relationship before receiving said relief and said information is a holographic image or effect.
3. A dosage form according to claim 2 wherein said layer is reliably bonded to said core before said receiving.
4. A dosage form according to claim 2 further comprising a container for said core and wherein said layer bonds reliably to said container.
5. A dosage form according to claim 1, 2 or 3 wherein said layer is formed from an aqueous solution of a thermo-formable material selected from the group consisting of: gelatin, modified cellulose, including hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), and hydroxypropylcellulose (HPC), modified food starches, waxes, shellac, vegetable gums and combinations thereof all in aqueous solution with a plasticizer.
6. A dosage form according to claim 5 wherein said aqueous solution includes solids of a modified cellulose, and a plasticizer.
7. A dosage form according to claim 5 wherein said modified cellulose is HPMC.

665080 9047406 080599

66
7

8. A dosage form according to claim 3 wherein said dosage form has at least one convexly curved face and said diffraction relief is positioned on said convexly curved face.
9. A dosage form according to claim 8 wherein said convex curvature is sufficient to resist twinning, but not sufficient to distort significantly the image produced by said diffraction relief.
10. A dosage form according to claim 9 wherein said convex curvature is generally circular and, measured as an angle in a plane through said at least one face, the curvature is in the range of about 0.6 radian to about 0.9 radian.
11. A dosage form according to claim 3 wherein said dosage form has at least one convexly curved face and a recess formed therein, said recess having a generally planar bottom surface on which said diffraction relief is positioned.
12. A dosage form according to claim 3 wherein said dosage form has a portion of its flat outer surfaces carrying said diffraction relief recessed to control twinning.
13. A dosage form according to claim 3 wherein said dosage form has a projection outwardly from the outer surface of said dosage form carrying said diffraction relief to control twinning.
14. A dosage form according to claim 3 wherein said layer surrounds said core.
15. A dosage form according to claim 14 further including a caplet coating that encloses said core and said layer is bonded to said caplet coating layer.

665080 3047406 080599

BT
/

16. A dosage form according to claim 1 wherein said layer comprises a label of said material with said diffraction relief therein and further comprises an adhesive that secures said label to one of: (i) a core that contains said pharmaceutically active substance and (ii) an edible container for said pharmaceutically active substance.
17. A dosage form according to claim 16 wherein said label is formed of a material selected from the group consisting of HPMC, HPC, and combination of HPMC and HPC, and said adhesive is formed a material selected from the group consisting of gelatin and high and low melting point waxes.
18. A dosage form according to claim 2 wherein said layer forms an edible capsule that holds said core.
19. A dosage form according to claim 4 wherein said container comprises an edible capsule.
20. A dosage form according to claim 3 wherein said layer forms an edible soft gel encapsulator for said core.
21. A dosage form according to claim 4 herein said container comprises an edible soft gel encapsulator layer for said core.
22. A dosage form according to claim 1 wherein said layer of said material itself carries said pharmaceutically active substance.
23. A dosage form according to claim 22 wherein said material comprises is formed from an aqueous solution of a polysaccharide.
24. A dosage form according to claim 1 wherein a layer of said layer is adhered to a second layer of an edible carrier material carrying said pharmaceutically active substance.

60147406 080599

68
7

25. A dosage form according to any of claims 1-24 further wherein said material includes a plasticizer.
26. A dosage form according to claim 25 wherein said plasticizer is a polyhydric alcohol.
27. A dosage form according to any of claims 1-24 wherein said material includes a high molecular weight polymer that cross links to act as a strengthener.
28. A dosage form according to claim 27 wherein said strengthener is selected from the group of long chain carbohydrates consisting of dextrin, low conversion glucose, starch and cellulose.
29. A method of producing a hologram on an ingestible dosage form having a core containing a pharmaceutically active substance, comprising the steps of:
 - a. coating said core with a layer of a thermo-formable material that (i) can receive and retain a holographic diffraction pattern and (ii) is water-soluble,
 - b. providing a plate having a holographic diffraction pattern formed on at least a portion of a first surface thereof,
 - c. transporting said coated cores to a position opposite said first surface,
 - d. heating at least one of said plate and said coating when they are in said opposed relationship,
 - e. pressing said first surface into said coating to replicate said holographic diffraction pattern in said coating,

665080 50147405 080599

69 ~~2~~

- f. cooling said coating thus replicated, and
 - g. demolding said first plate surface from said coating.
30. The holographic dosage form production method of claim 29 wherein said coating is pan coating and further comprising the step of controlling twinning of said coated tablets.
31. The holographic dosage form production method of claim 30 wherein said twinning control comprises forming said core with at least one curved face that receives said coating and said pressing.
32. The holographic dosage form production method of claim 31 wherein said curvature is sufficient to resist twinning, but not sufficient to distort the holographic image pressed into in said coating.
33. The holographic dosage form production method of claim 32 wherein said core face is generally circular and, measured as an angle in a plan through the face, the curvature is in the range of about 0.6 radian to about 0.9 radian.
34. The holographic dosage form production method of claim 30 wherever said twinning control comprises forming said core with a recess within at least one face of said coat, said recess having a generally flat bottom that receives said coating layer.
35. The holographic dosage form production method of claim 34 wherein said recess is sufficiently shallow that said pressing transfers said holographic pattern reliably.
36. The holographic dosage form production method of claim 35 wherein said recess is less than about 0.01 mm.

60147405-080599

70
X

37. The diffractive dosage form production method of claim 29 wherein said coating includes said thermo-formable material bonding reliably with said core.
38. The holographic dosage form production method of claim 37 wherein said thermo-formable material selected from the group consisting of: gelatin, hydroxypropylmethylcellulose (HPMC), hydroxypropylcellulose (HPC), modified food starches, waxes, shellac, vegetable gums and combinations thereof all in aqueous solution with a plasticizer.
39. The holographic dosage form production methods of claim 38 wherein said aqueous solution includes solids of a modified cellulose, a plasticizer, and a colorant.
40. The holographic dosage form production method of claim 38 wherein said coating produces a layer in the range of 0.1% to 5% of the weight of said dosage form.
41. The holographic dosage form production method of claim 29 wherein said plate providing comprises continuously advancing a belt of a flexible material containing said pattern on at least one surface thereof in coordinating with said transporting of said coated dosage forms.
42. The holographic dosage form production method of claim 13 wherein said flexible material is selected from the group consisting of: a thin sheet metal, rubber, a laminate of thin sheet metal and a layer of a resilient backing material opposite said first surface, and a rubber and metal composite.

60147405-080599

71
72

43. The holographic dosage form production method of claim 42 wherein said thin sheet metal is a silver-nickel composite with a thickness of 1 mils to 5 mils, and said holographic diffraction pattern is etched on said first surface.
44. The holographic dosage form production method of claims 29 and 46 wherein said transporting also aligns said coated cores.
45. The holographic dosage form production method of claim 41 or 43 wherein said coated core facing said plate during said pressing is non-planar, and said belt flexibility is sufficient to allow said belt to conform to said non-planar coating desiring said pressing.
46. The holographic dosage form production method of claim 40 wherein said transporting comprises conveying of a linear array of said coated cores in a parallel, closely spaced relationship with a portion of said belt, and moving said belt in coordination with said conveying.
47. The holographic dosage form production method of claim 46 wherein said heating is a rapid, localized heating of said belt during said pressing.
48. The holographic dosage form production method of claim 47 wherein said heating raises the temperature of said diffraction pattern on said belt to a temperature in the range of 90° - 150° C.
49. The holographic dosage form production method of claim 47 wherein said pressing comprises a brief deflection of said heated belt that places said diffraction pattern in said coating to create said replication of said diffraction pattern in said coating.

60147406.080599

72

50. The holographic dosage form production method of claims 29 and 47 wherein said pressing occurs for about 0.1 to 1.0 second.
51. The holographic dosage form production method of claim 47 wherein said cooling is a rapid, localized cooling that begins immediately after said pressing has formed said diffraction pattern in said coating.
52. The holographic dosage form production method of claim 51 wherein said demolding comprises a resumption of said mutually spaced relationship between said coating as said coated and said belt as they continue to move in coordination, after said cooling has begun.
53. Apparatus for the continuous production of a hologram on an ingestible dosage form having a core containing a pharmaceutically active substance, comprising,
- a coater that covers the core with a thin layer of a thermoformable material,
 - a conveyor that carries the coated cores in a first direction,
 - a plate containing a holographic diffraction pattern on one surface thereof facing the coated cores on said conveyor, said plate being movable along said first direction in coordination with said carrying of said conveyor and with said one surface spaced from said coated cores,
 - a heater for rapidly raising the temperature of one of said plate and said coating to a level where said coating is formable, apparatus for pressing said one surface into said coating after said heating to

665080-080599

73

replicate said diffraction pattern on said coating.

a cooler to rapidly lower the temperature of said coating to stabilize said diffraction pattern in said coating, and

apparatus to separate said one surface from said coating.

54. The apparatus of claim 53 wherein said plate comprises an continuous belt of a flexible material with said one surface facing outwardly.
55. The apparatus of claim 54 wherein said diffraction pattern is formed on at least portions of said one surface.
56. The apparatus of claim 54 wherein said conveyor includes means for holding said coated cores in a pre-selected array and said diffractive pattern is formed on raised portions of said belt that align with said coated cores during said pressing.
57. The apparatus of claim 54 wherein said belt is formed of a material selected from the group consisting of: thin sheet metal, rubber, thin sheet metal with a backing layer of a resilient material, and a rubber and metal composite.
58. The apparatus of claim 54 wherein said separating apparatus comprises at least one guide member positioned to direct at least one of said belt and said conveyor to separate from another.
59. The apparatus of claim 53 wherein said heater comprises a source of radiant electromagnetic energy directed before said pressing apparatus at one of said belt and said thin layer facing said belt.
60. The apparatus of claim 53 wherein said cooler comprises a jet of a refrigerated fluid directed onto said belt following said pressing.

665080-9047406

74 X

61. The apparatus of claim 53 wherein said pressing apparatus comprises belt guides that deflect a portion of said belt into said thin layer following passage through said heater.
62. The apparatus of claim 53 wherein said pressing apparatus comprises an actuator disposed after said heater to reciprocate into and out of contact with said belt opposite said first surface to print said diffraction pattern in said coating.
63. A method of producing a hologram on an ingestible dosage form having a core containing a pharmaceutically active substance, comprising the steps of:
- a. coating a holographic backing substrate with a layer of an edible transfer material to form a thermal transfer ribbon that can receive and retain a holographic diffraction pattern,
 - b. applying an edible hot melt adhesive coating to the reverse side of said transfer material,
 - c. transporting cores to a position opposite said thermal transfer ribbon,
 - d. heating at least one of said thermal transfer ribbon and said core when they are in said opposed relationship,
 - e. contacting said transfer ribbon to said core,
 - f. cooling said transfer ribbon and core after said contacting, and
 - g. demolding said adhesive coating and transfer ribbon on said core.

60147406-080599

20
76

64. The holographic dosage form production method of claim 63 further comprising providing one of (i) a heat resistant plastic and (ii) a metal diffraction pattern as said holographic backing substrate.
65. The holographic dosage form production method of claim 63 wherein said edible transfer material comprises a combination of HPMC, HPC, and cellulose.
66. The holographic dosage form production method of claim 63 wherein said edible hot melt adhesive coating comprises a combination of (i) waxes and (ii) cellulose in combination with triglycerides and a solvent.
67. The holographic dosage form production method of claim 63 wherein said heating comprises applying a thermal printer.

665080 90424T09

26
XAbstract of the Disclosure

An edible product such as a unit dosage form of a pharmaceutical active substance includes a layer of a material that can receive and retain a high resolution diffraction relief that can convey information. It is preferably water soluble, heat-formable, thermally-reversible, and FDA approved. The layer is preferably formed from an aqueous solution of HPMC and/or HPC plus a plasticizer and colorant. Other additives such as strengtheners, surfactants and adherents may be used depending on the application. The dosage form can be the relief-containing layer itself with the pharmaceutical carried therein. In a preferred form, the layer is an outer coating over a core containing the pharmaceutical and an inactive carrier. Other embodiments include a layer adhered to a core or capsule as a label or the layer formed as a capsule. Coated tablets are configured to resist twinning by curving the tablet faces, forming multiple small grooves or holes in the faces, and impressing the relief in a flat-bottomed recess in a curved face. To produce such dosage forms, the coated core is transported in unison with a flexible mold or transfer plate that can heat replicate the relief on the outer layer of the dosage form, followed by a cooling and release of the transfer plate from the coating. The transfer plate can be a continuous belt or plates carried in a frame. Cold rotary punch dies acting on heated dosage forms coated with a suitable relief-receiving layer and a direct melt in of a laser interference patterns can also produce the relief pattern.

119417

665080405.080599

IN THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE

In re application of: Begleiter, Eric

Application No.: Filed herewith

For: Edible Holographic Products, Particularly Pharmaceuticals and Methods and Apparatus for Producing Same

POWER OF ATTORNEY FOR PROVISIONAL APPLICATION

Each inventor, identified above and signing below, hereby appoints the following attorneys and/or agents to prosecute this application and transact all business in the Patent and Trademark Office connected therewith:

<u>Attorney</u>	<u>Registration Number</u>
Peter J. Manus	26766
David G. Conlin	27026
Linda M. Buckley	31003
George W. Neuner	26964
Peter F. Corless	33860
William J. Daley, Jr.	35487
David A. Tucker	27840
Richard E. Gamache	39196
Cara Z. Lowen	38227

Correspondence address:

Peter J. Manus, Esq.
Dike Bronstein Roberts & Cushman
130 Water Street
Boston, MA 02109

Direct telephone calls to: Peter J. Manus Tel. No.: (617) 523-3400

Each inventor, identified above and signing below, authorizes the above named attorneys and/or agents to accept and follow instructions from his/her representative.

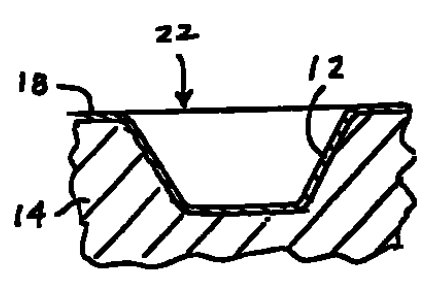
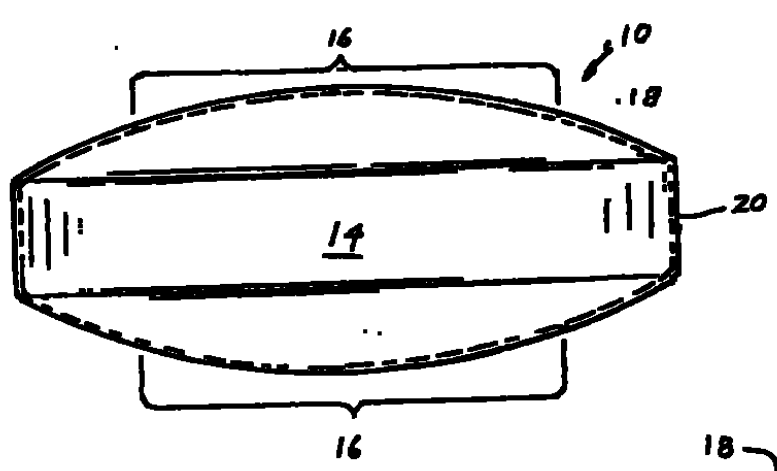
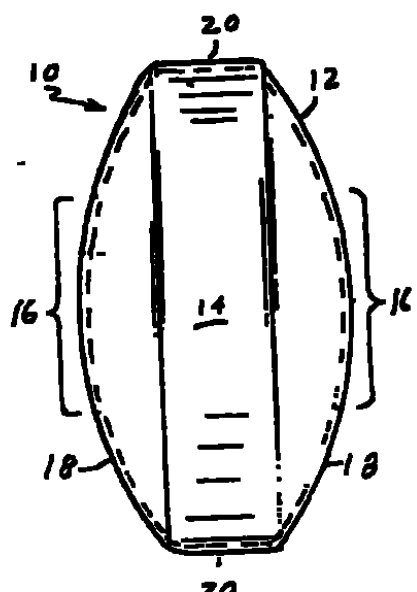
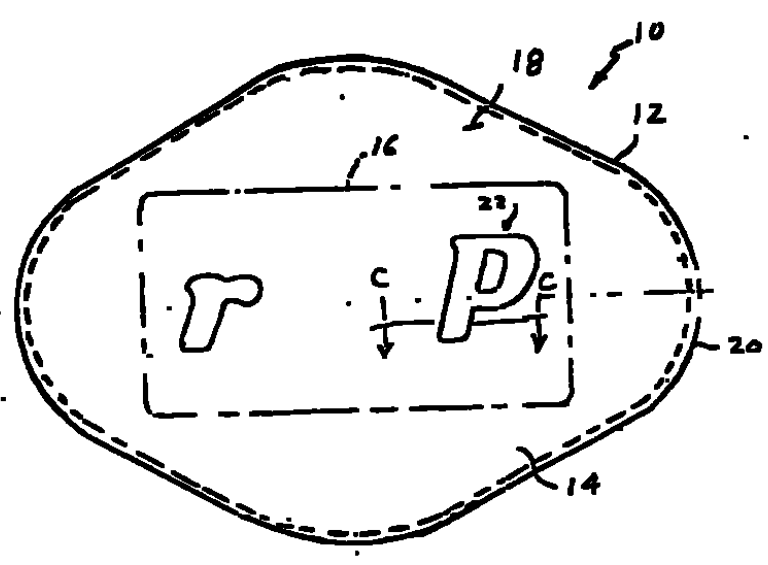
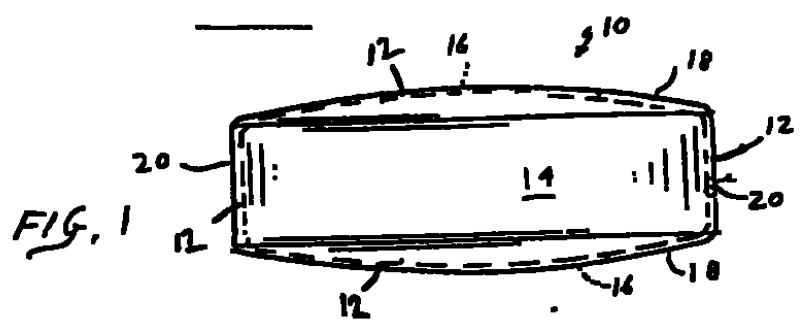
Inventor
Date: 8/3/95 Eric Begleiter

Signature


(Power of Attorney for Provisional Application—page 1 of 1)

665080 9047405.080599

28



60147405-080599

29/2

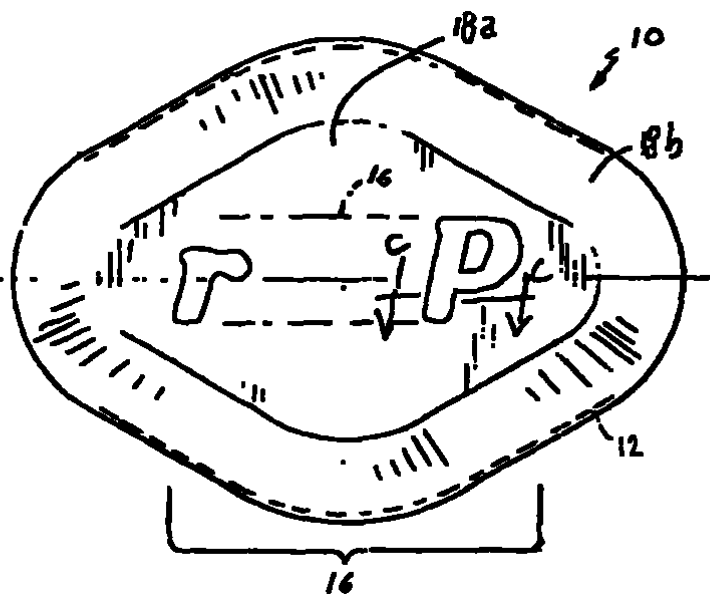


FIG. 3

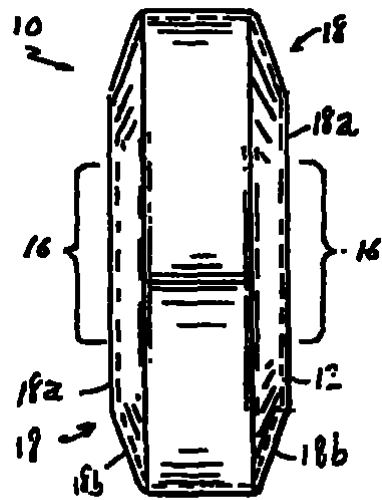


FIG. 3A

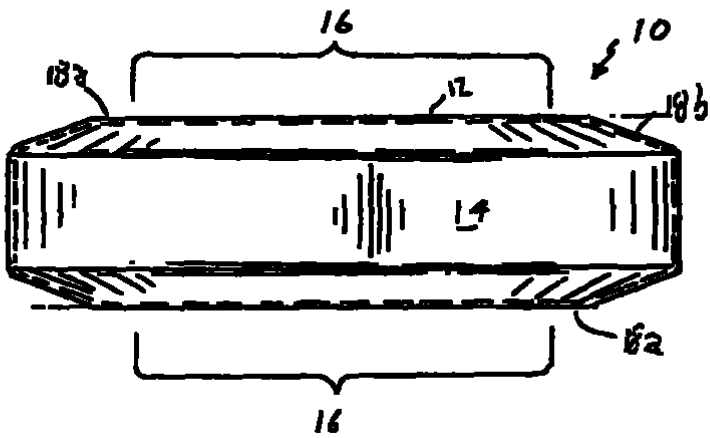


FIG. 3B

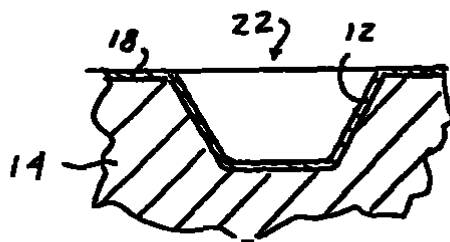


FIG. 3C

665080-50474T09

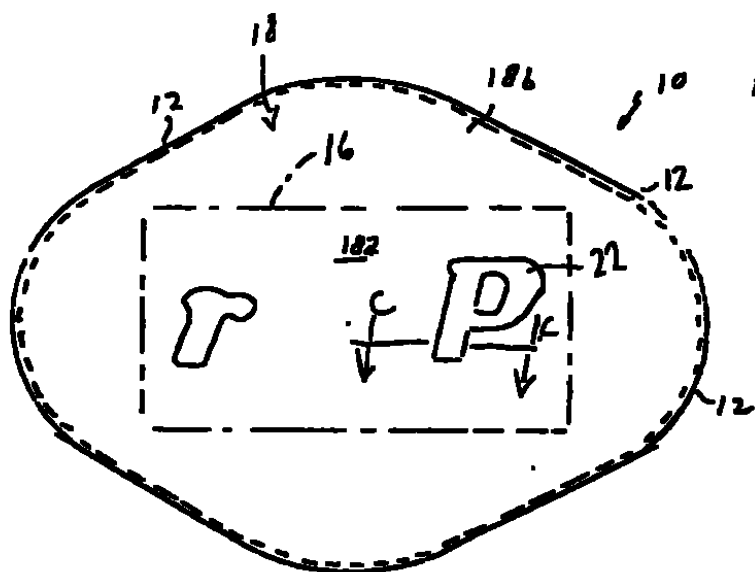


FIG. 4

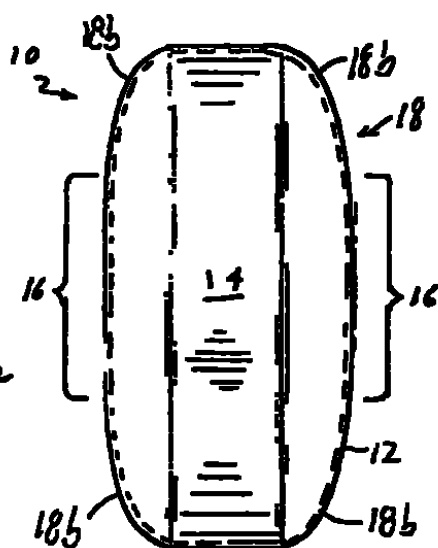
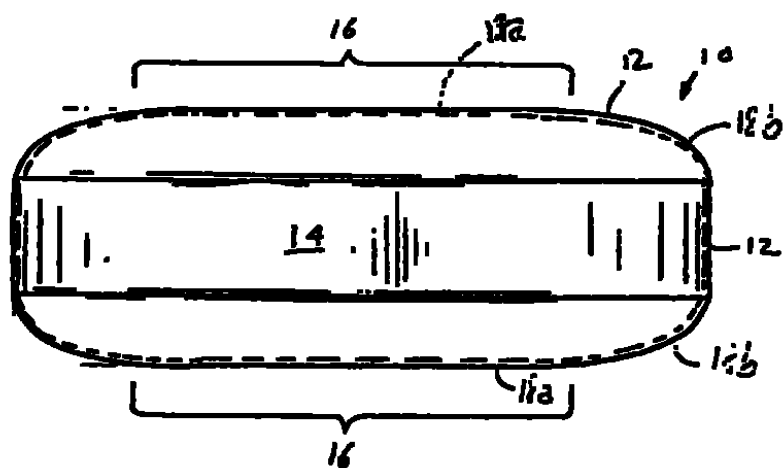


FIG 4A



FILE 4B

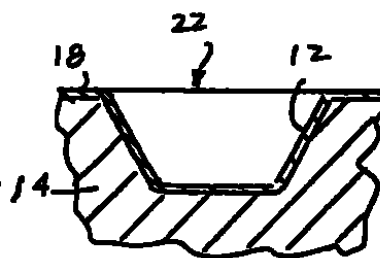


FIG. 4C

81

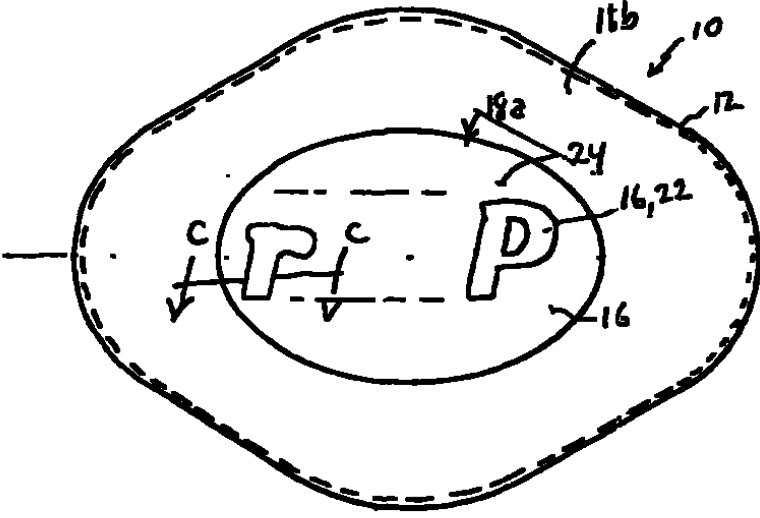


FIG. 5

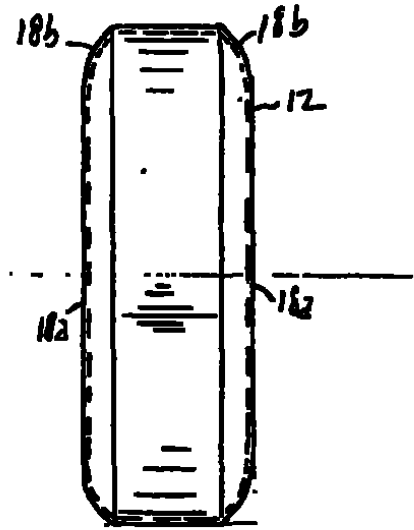


FIG. 5A

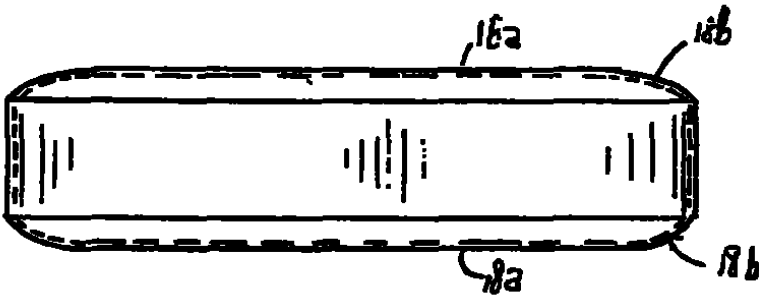


FIG. 5B

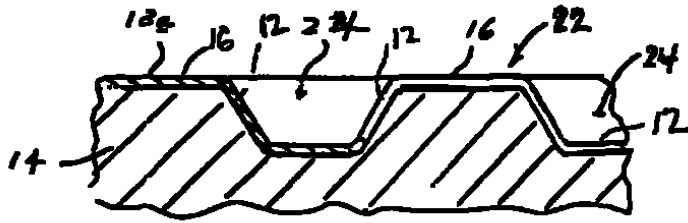


FIG. 5C

60147405-080599

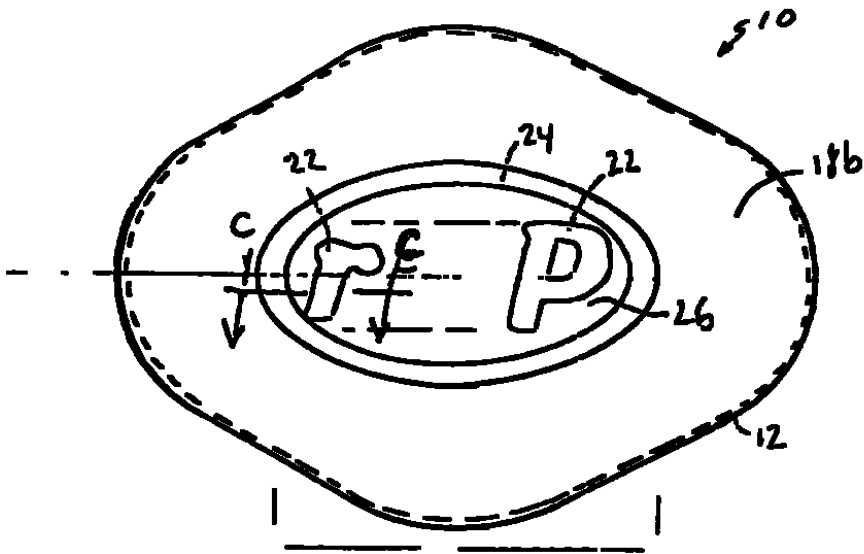


FIG. 6

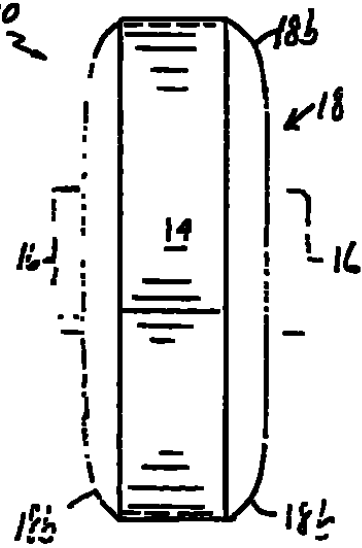


FIG. 6A

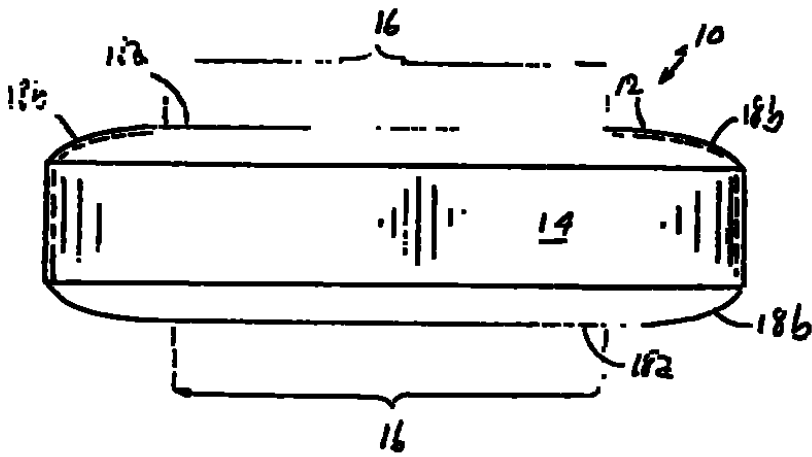


FIG. 6B

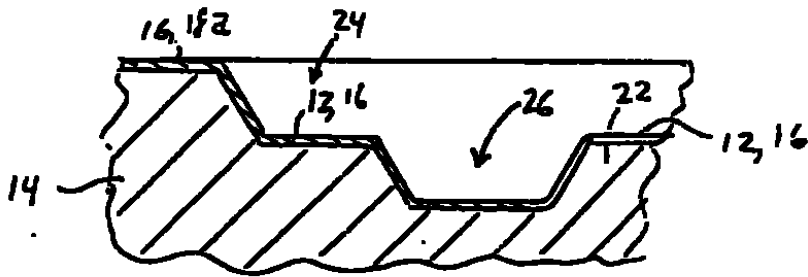


FIG. 6C

83

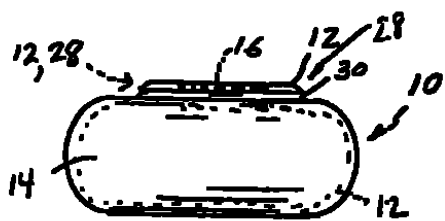


FIG. 7

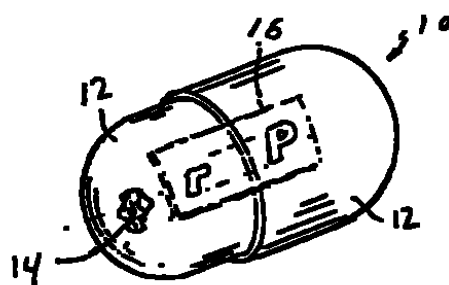


FIG. 8

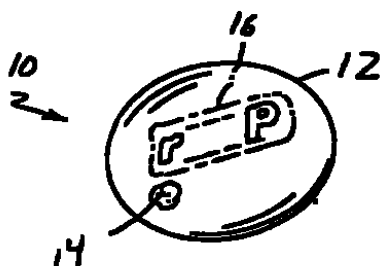


FIG. 9



FIG. 10

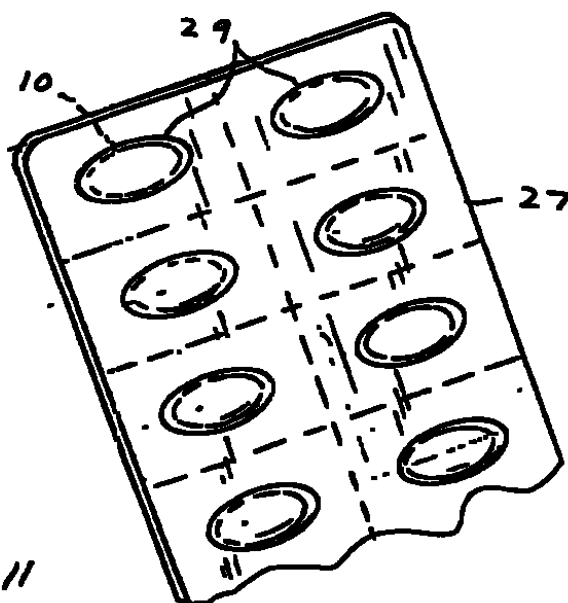
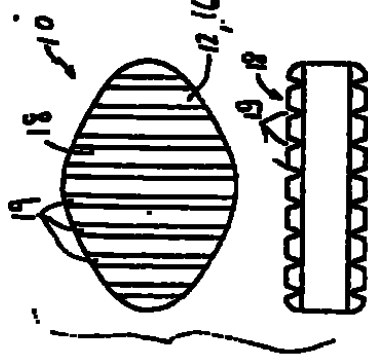


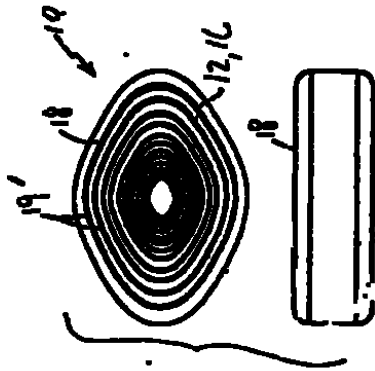
FIG. 11

60147405 - 80599

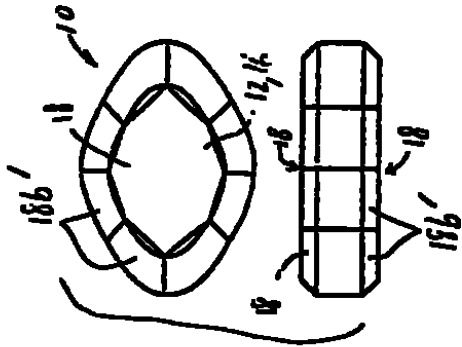
12A



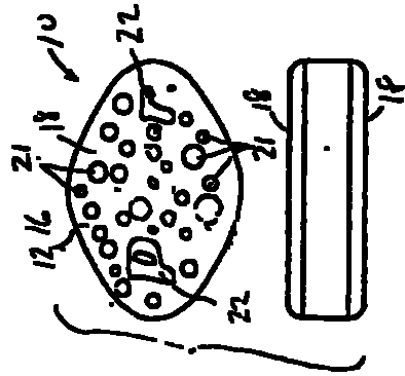
12B



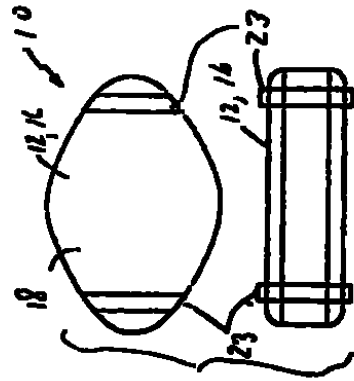
12D



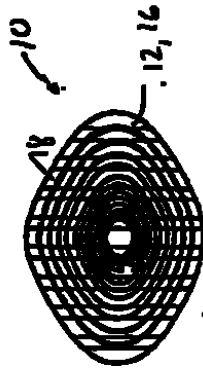
12E



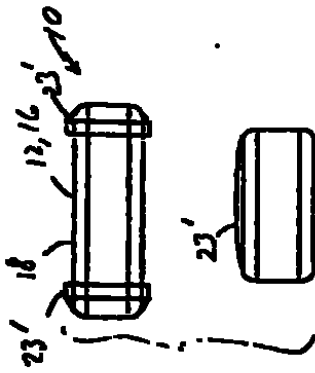
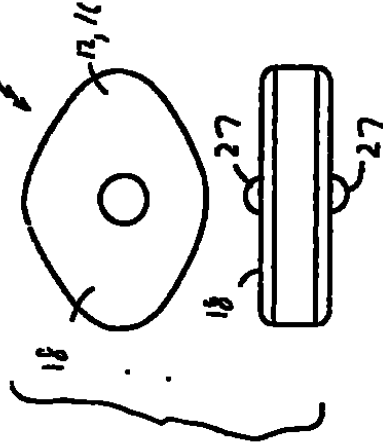
12F



12C



12H



12G

05 28

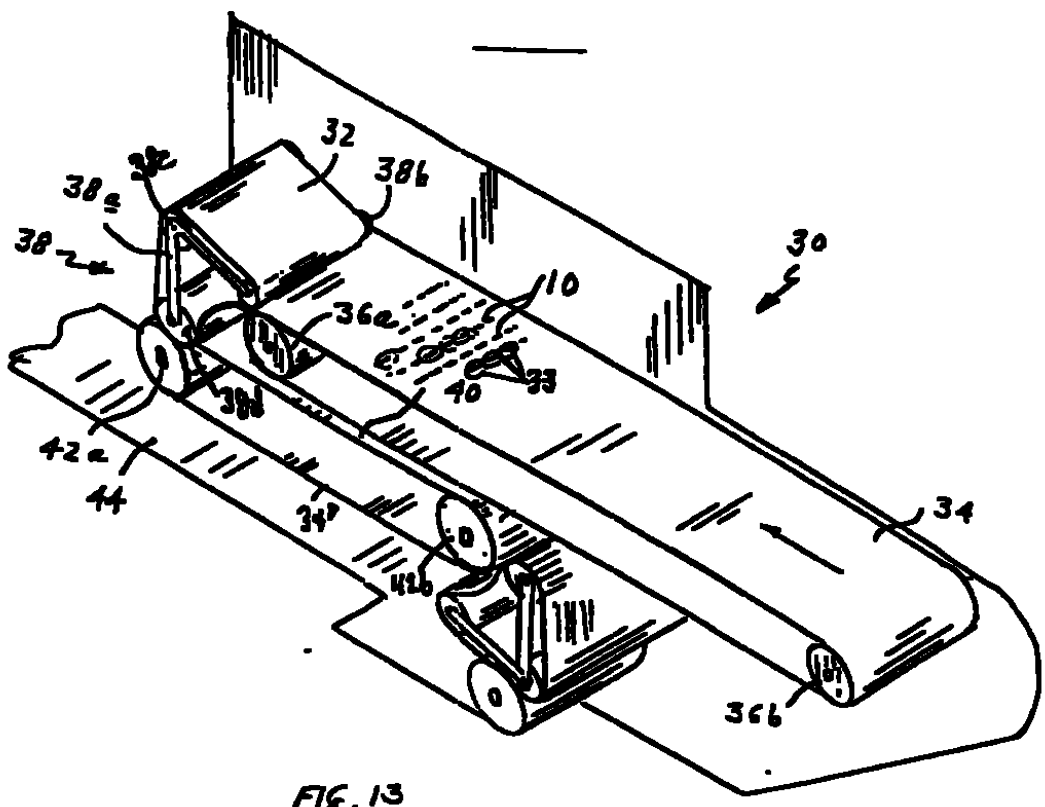


FIG. 13

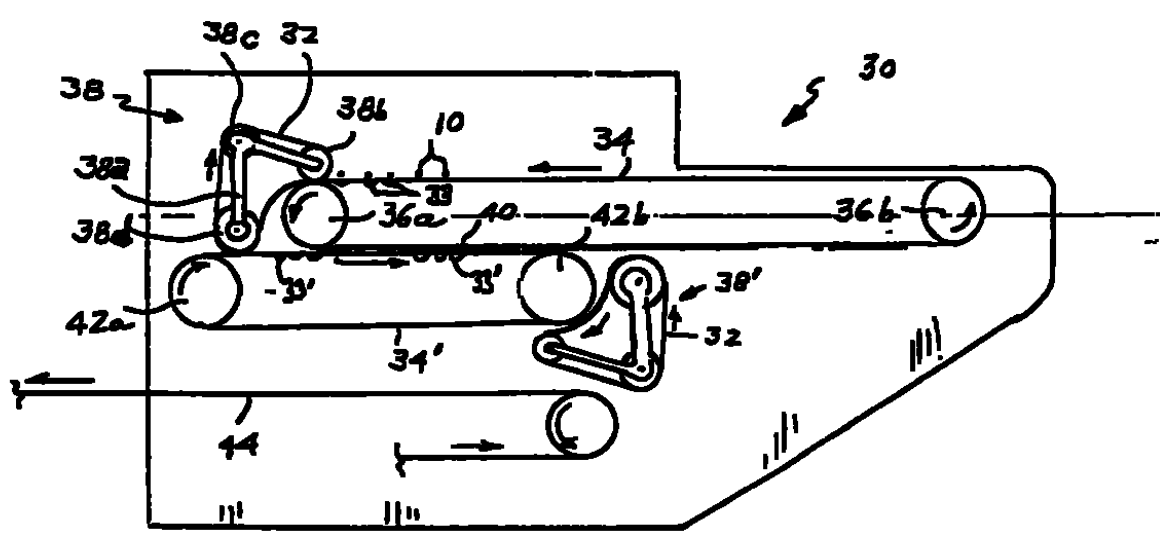


FIG. 14

665080-5047408

86 87

FIG 15

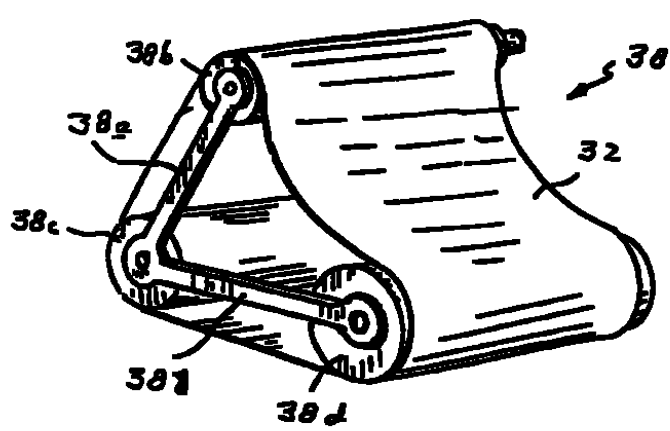


FIG. 16

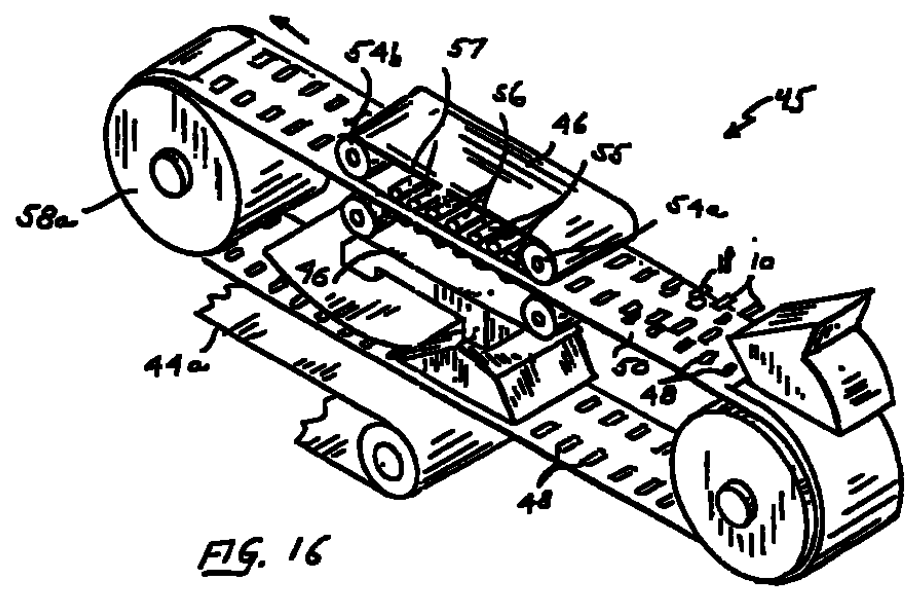
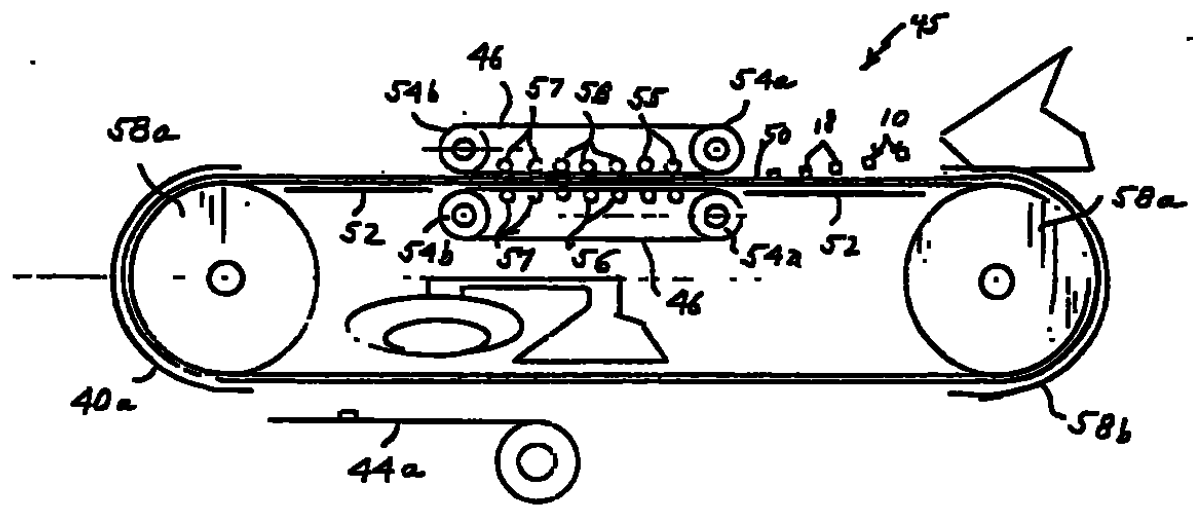


FIG. 17



60147405-080599

87 ~~8~~

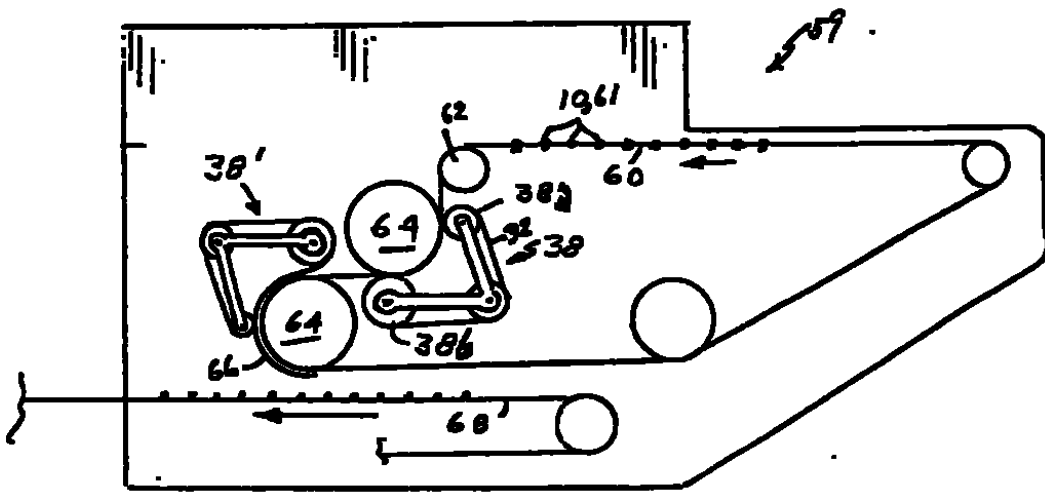
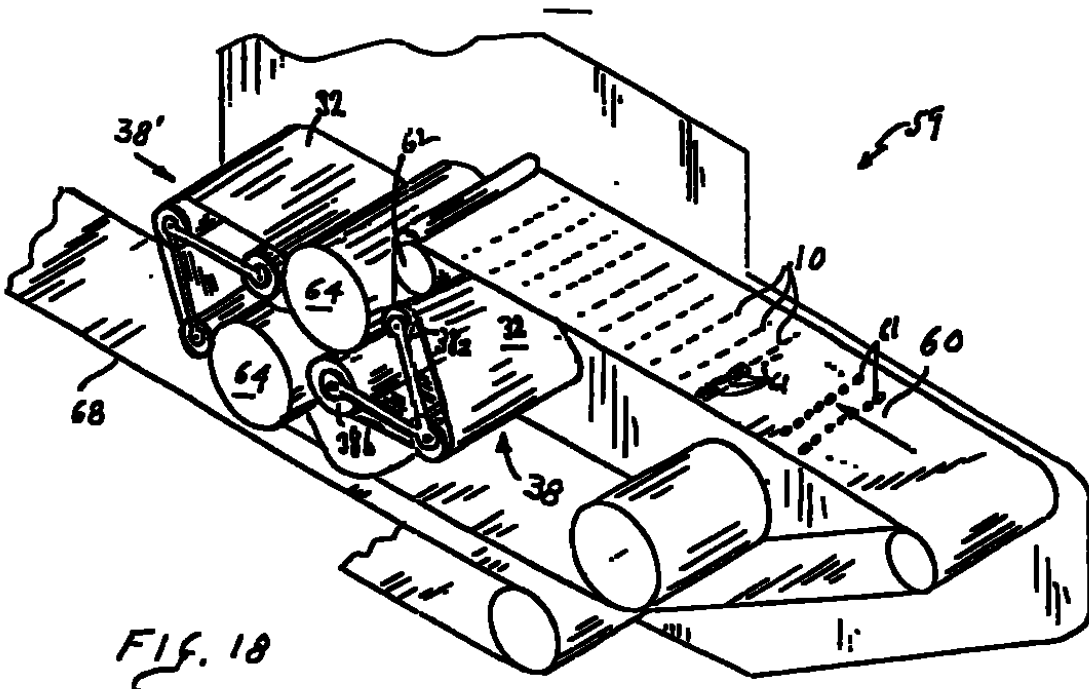
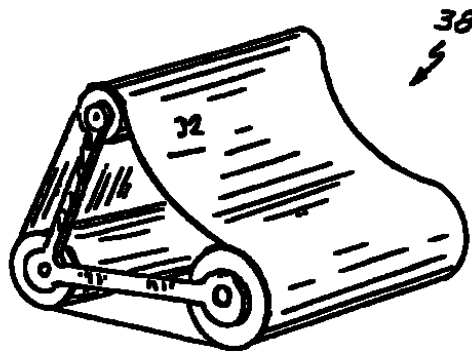


FIG. 19



50147405.080599

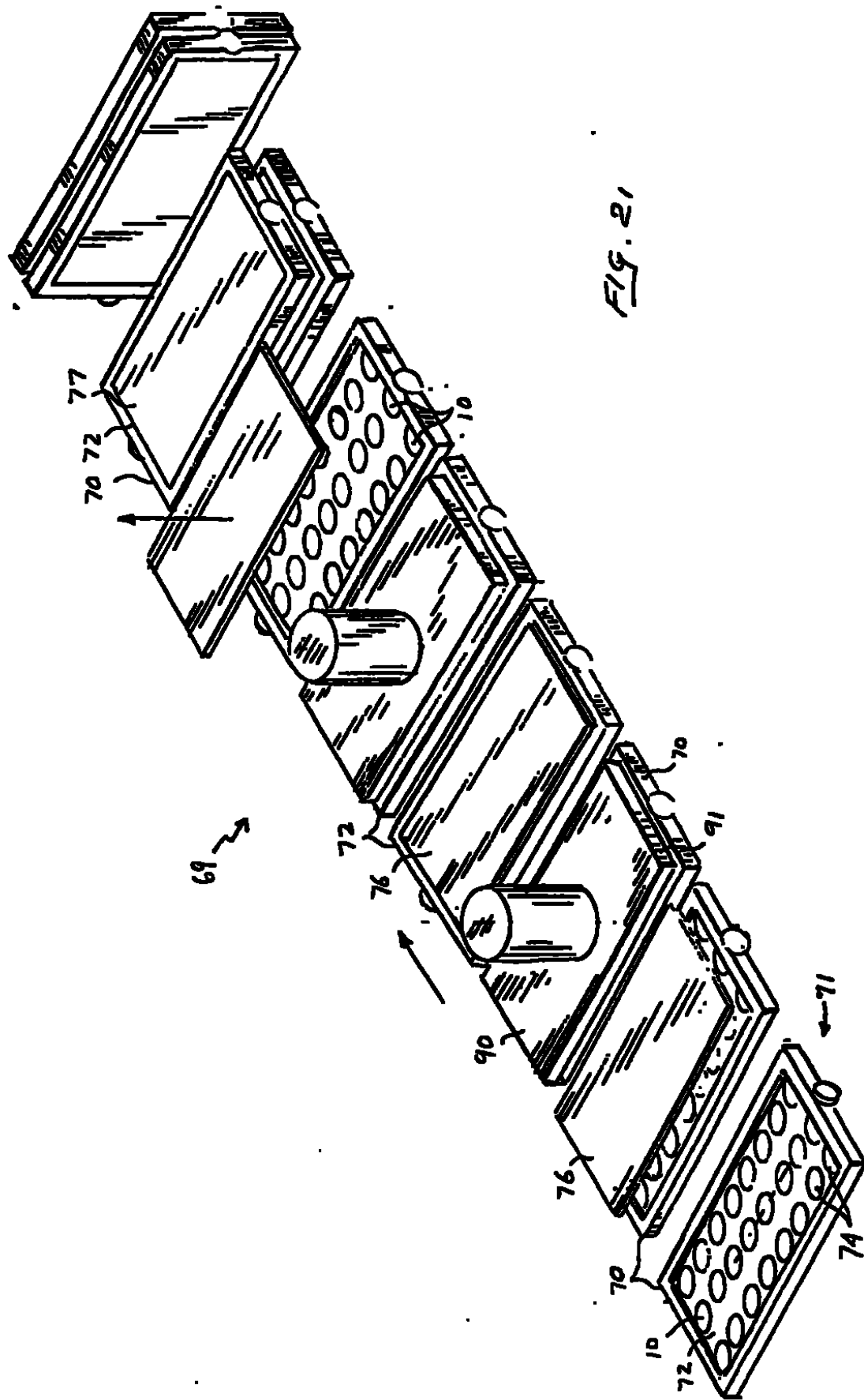


FIG. 21

60147406.080599

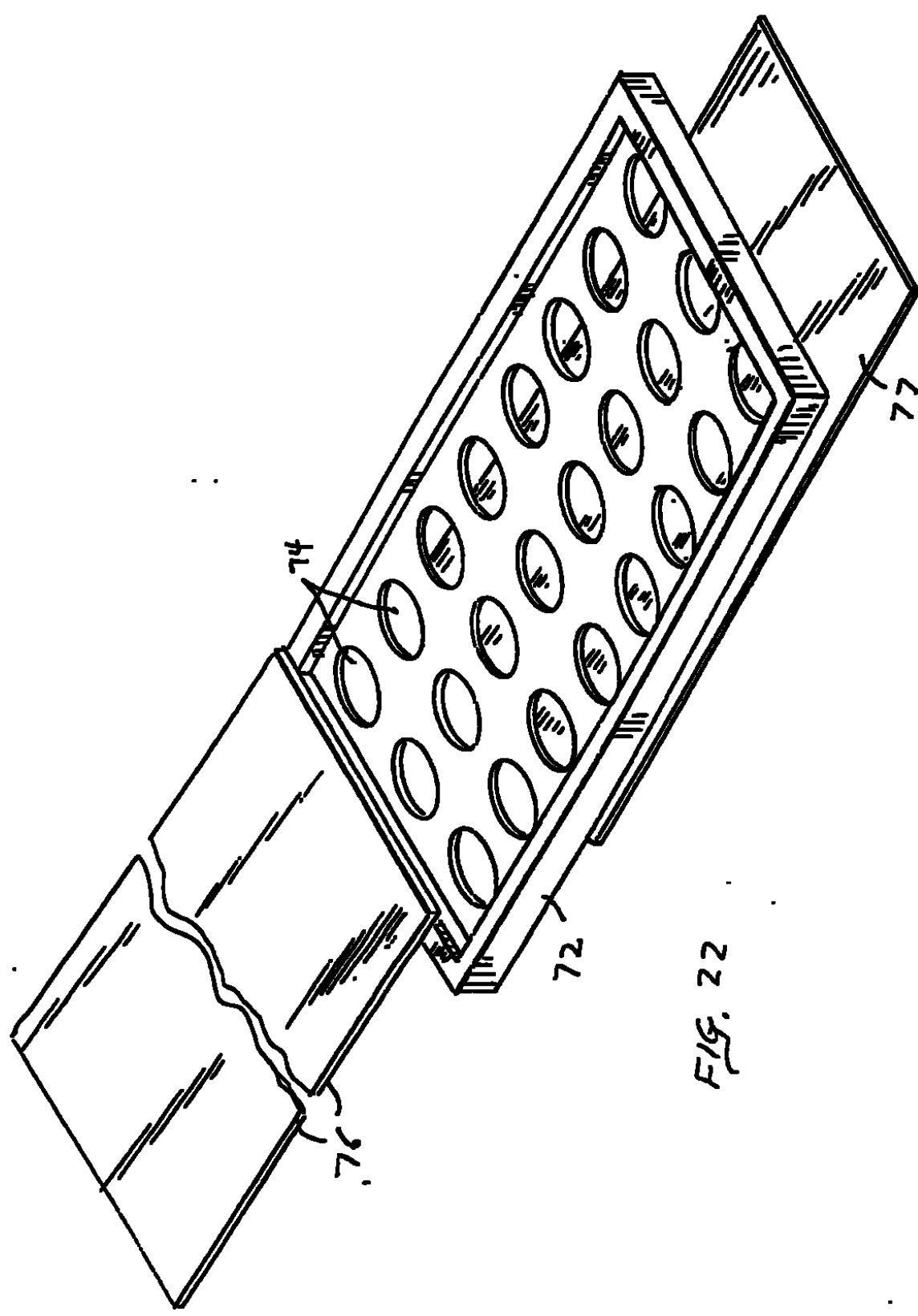


FIG. 22

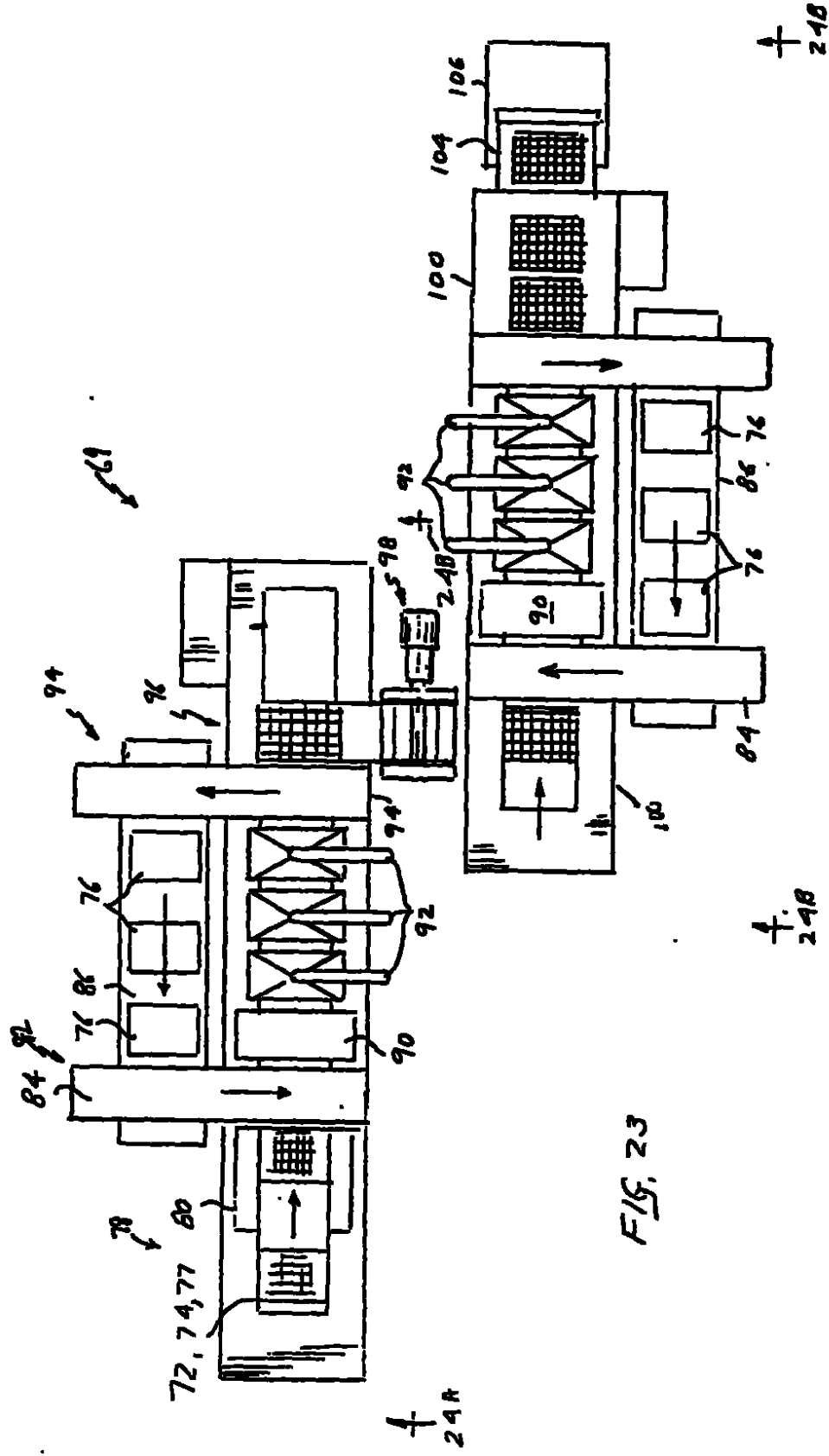


FIG. 23

90

91 / 91

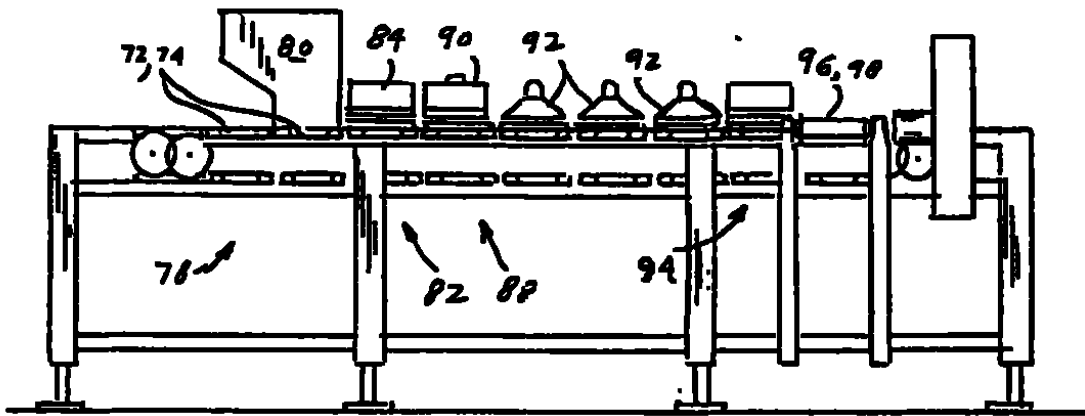


FIG. 24A

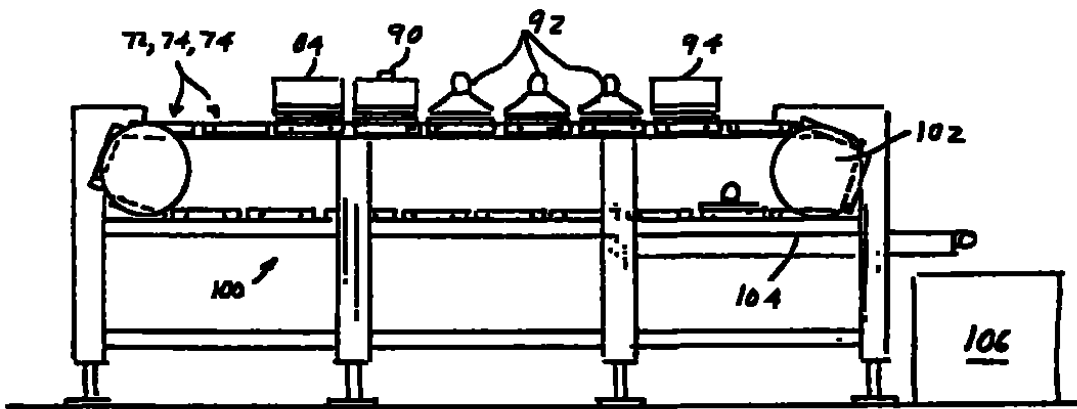


FIG. 24B

665080-50424109

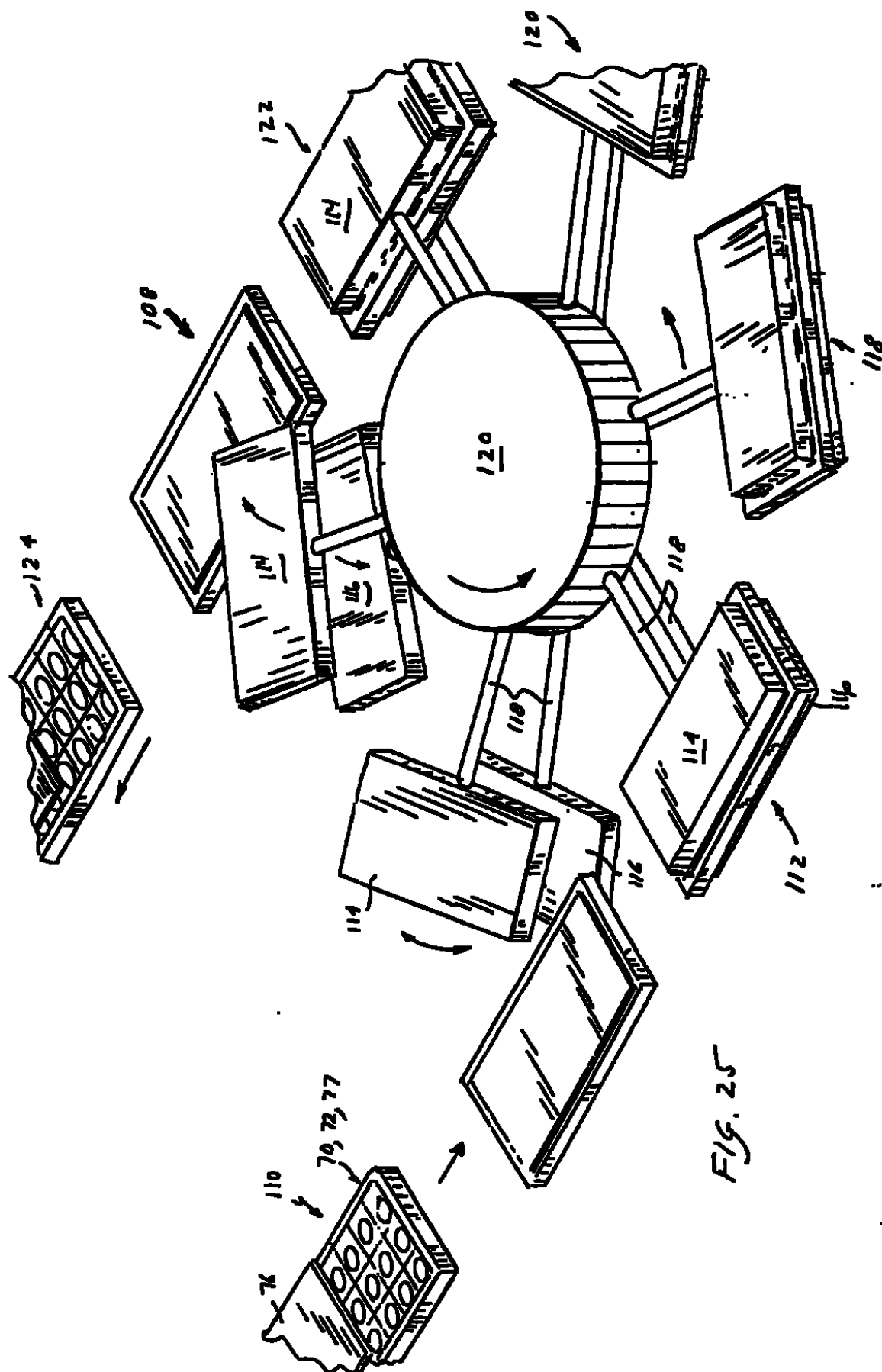


Fig. 26

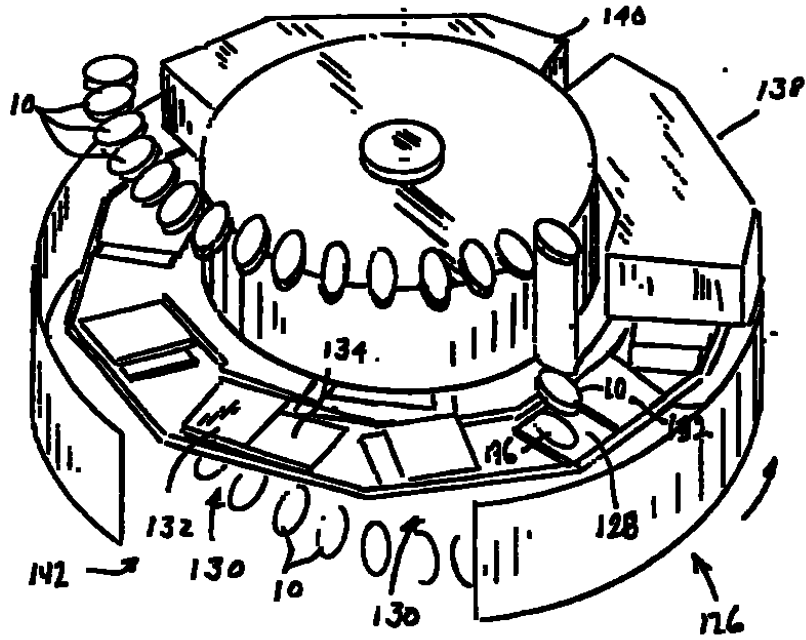


FIG. 27

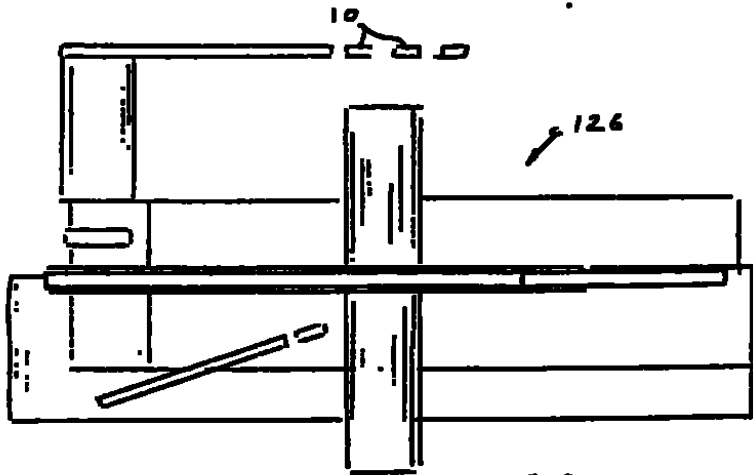
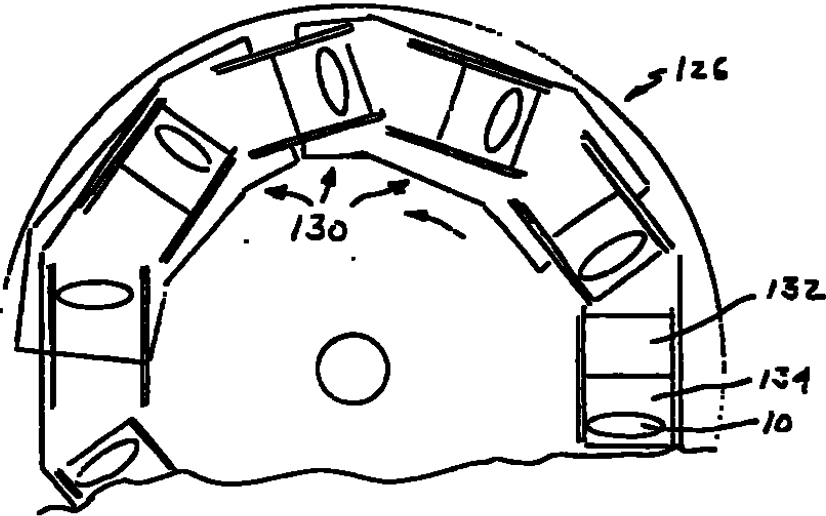


FIG 28



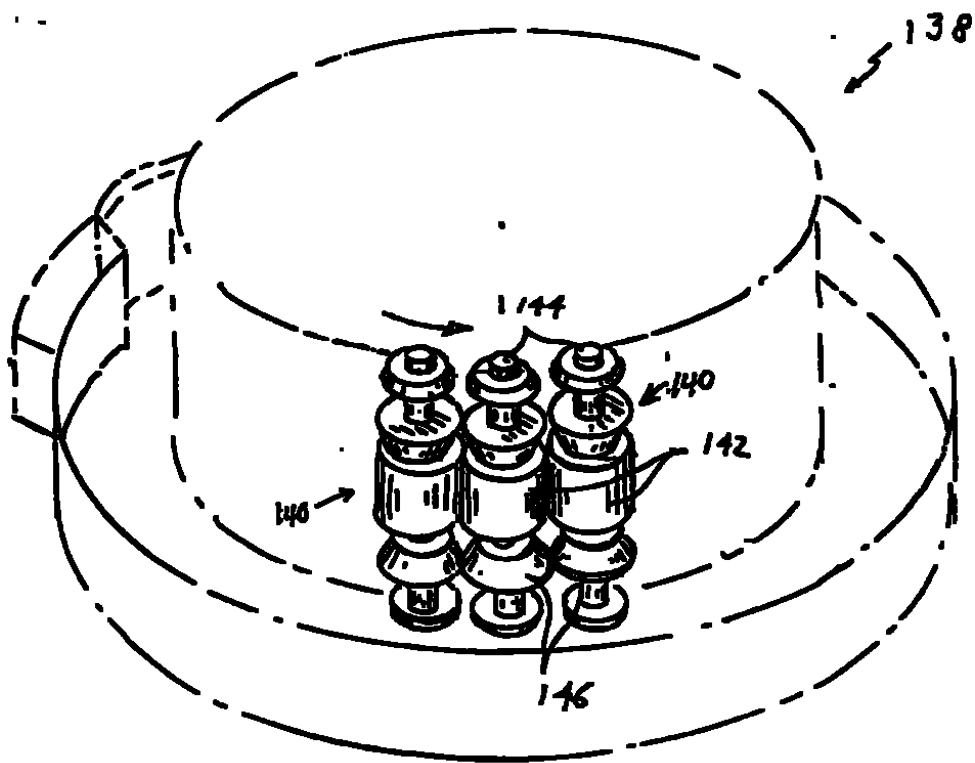


FIG. 29

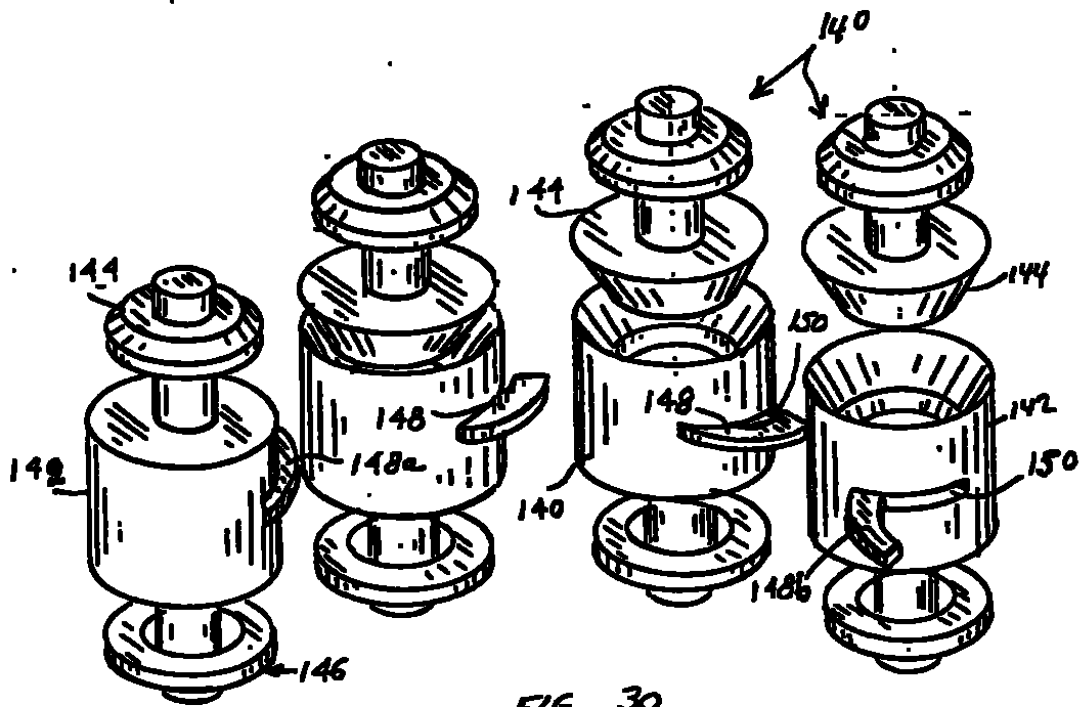


FIG. 30

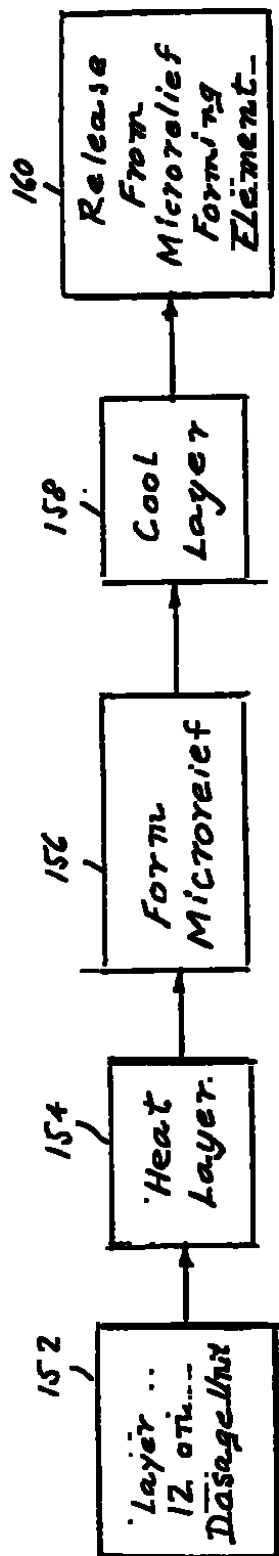


FIG. 31

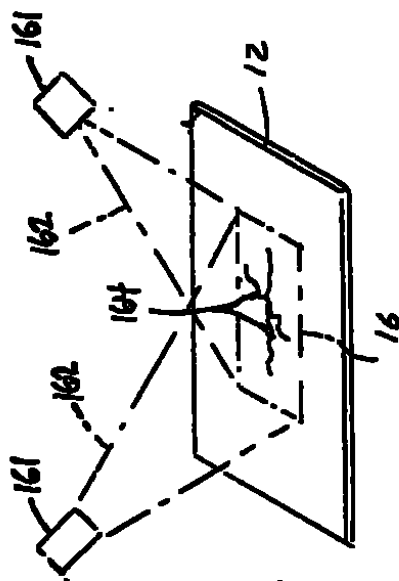


FIG. 32

**PRODUCTOS HOLOGRÁFICOS COMESTIBLES, PARTICULARMENTE
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)

39 02
107

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

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 $\frac{1}{2}$ 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,

SA 120
127/

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,

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 P5/6	Maltodextrina DE 40		
2. HPMC P5/6 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		Dióxido de titanio, azul FD&C #2, laca de aluminio	Lactosa (saborizante)
b. <u>Recubrimiento exterior</u> HPMC	Triacetina		
12. HPMC 2910	Polietilenglicol 3350	Dióxido de titanio	
13. a. <u>Recubrimiento base</u> HPMC e-5	Polietilenglicol 3350	Dióxido de titanio azul FD&C #2, laca de aluminio	
b. <u>Recubrimiento exterior</u> HPMC e-5	Polietilenglicol 3350		
14. Gelatina, resistencia Bloom 250		Sí	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-Jenkinnes, 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.

82 125

127

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

La solución de recubrimiento final contenía aproximadamente 2 % 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

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

64 127
127

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 %. Tabletadas 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:

65 129
151

<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	44,8	20
25	494	69	51	13	240	43,1	19,5
33	650	68	52	13	240	44,5	19,8

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, % p</u>
HPMC acuosa (solución al 10 %)	42 %
Triacetina	0,5 %
Agua	57,5 %

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 % en peso) era de aproximadamente 2 % en base al peso de la tableta final. La ganancia de peso final para la capa clara era 1,25 %, 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

82 135

17*

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

23 26
131

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

75 38
171

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°.

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

76 139

~~7~~

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

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

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

82 145

1/1

83 246
171

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 ambientables (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

95 148
151

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

86 149
X
151

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

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

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.

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 ¼ 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

97 160
162

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

99 162
161

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 los 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

165
T67

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 176, 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.

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,

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

13. 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.

14. 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.

15. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con las reivindicaciones 8 ó 9, caracterizada porque dicha capa exterior es aplicada por impresión o laminación.

16. 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.

17. 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.

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

forma una cápsula comestible que contiene dicho núcleo.

20. 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.

21. 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.

22. 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.

23. Una forma de dosificación farmacéutica de acuerdo con la reivindicación 18, 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.

24. 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.

25. 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 tal como dextrosa o un plastificante tal como propilenglicol altamente higroscópicos.

27. 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.

28. 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.

29. 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.

30. 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.

31. 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.

33. 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.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

37. 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.

38. El método de producción de una forma de dosificación holográfica de acuerdo con la reivindicación 34, caracterizado porque dicha cavidad es menor de aproximadamente 0,01 mm.

39. 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.

40. 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.

41. El método de producción de una forma de dosificación

179
181

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

43. 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.

44. 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.

45. 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.

46. 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.

48. 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.

49. 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.

50. 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.

51. 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.

52. 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.

53. 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.

54. 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.

55. 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.

56. 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.

58. 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.

60. 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.

61. 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.

62. 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.

63. 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

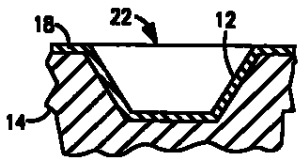
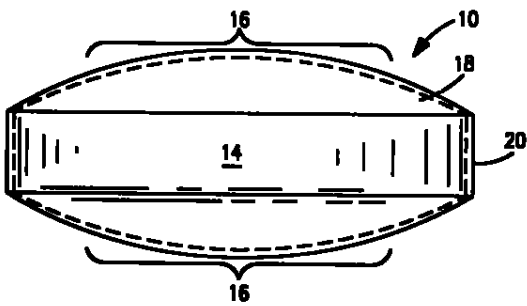
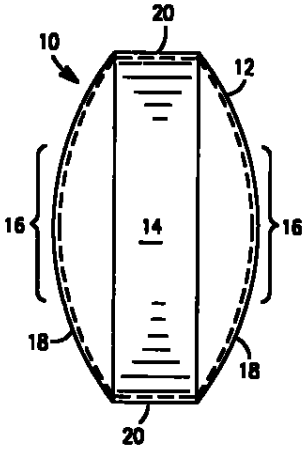
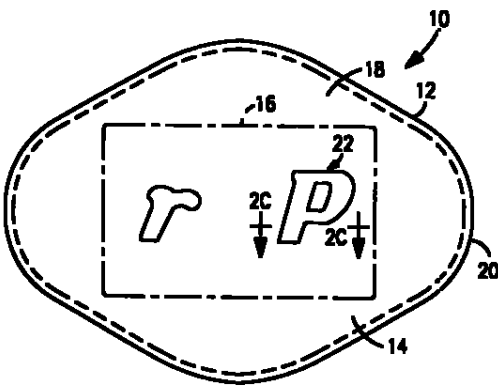
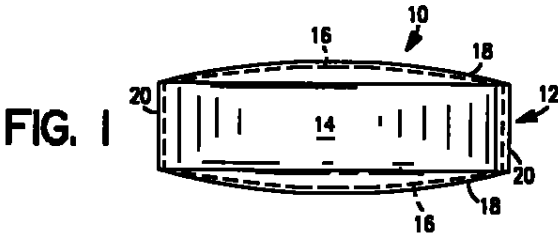
186

188

-91-

la placa de transferencia del recubrimiento.

187
~~187~~



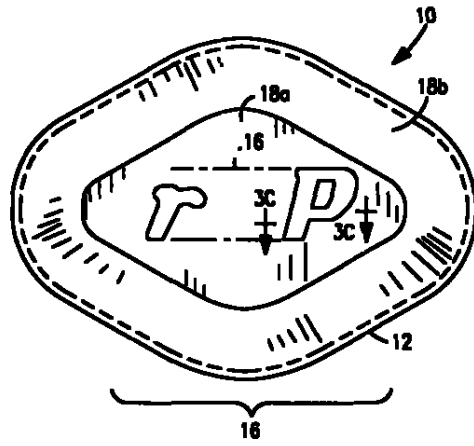


FIG. 3

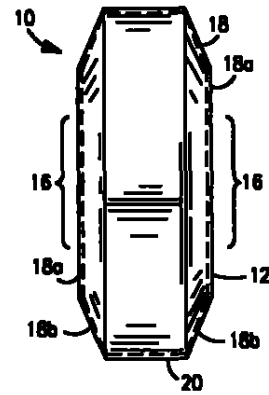


FIG. 3A

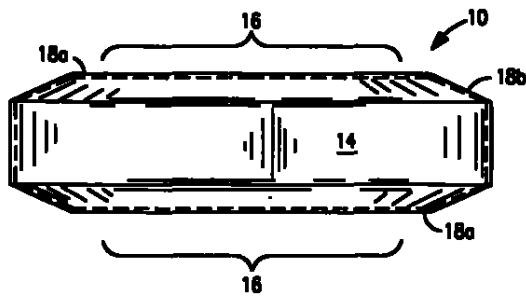


FIG. 3B

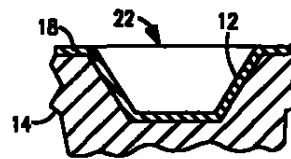


FIG. 3C

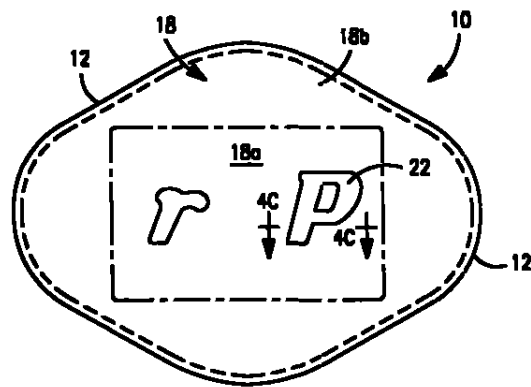


FIG. 4

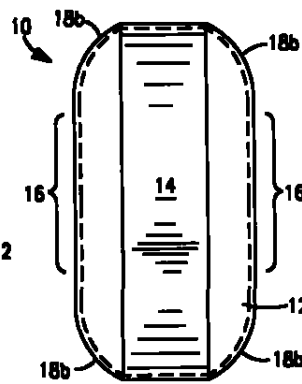


FIG. 4A

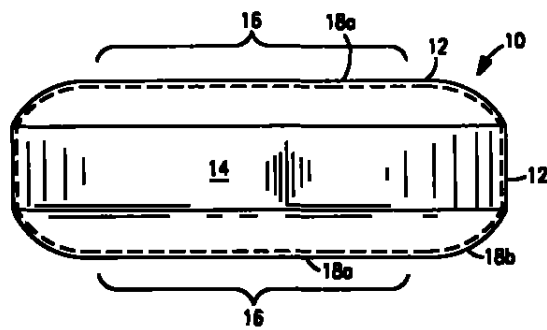


FIG. 4B

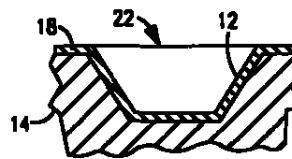


FIG. 4C

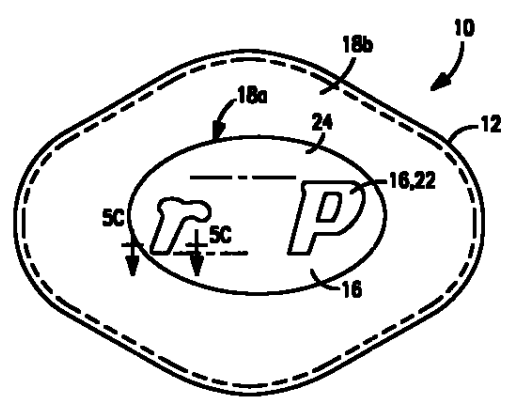


FIG. 5

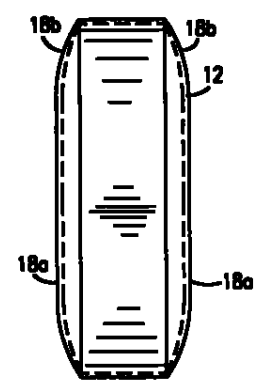


FIG. 5A

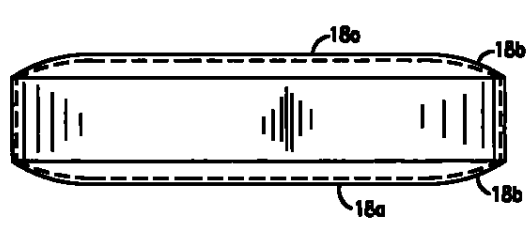


FIG. 5B

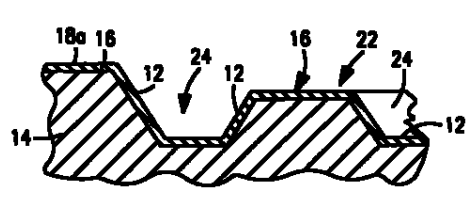


FIG. 5C

191
~~193~~

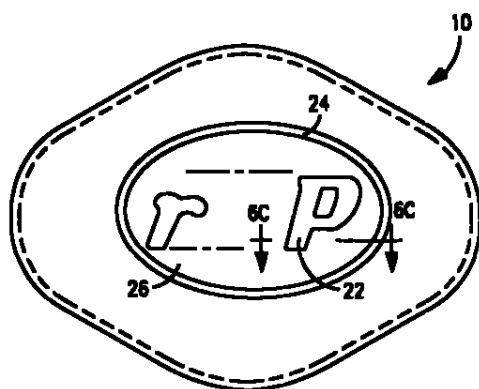


FIG. 6

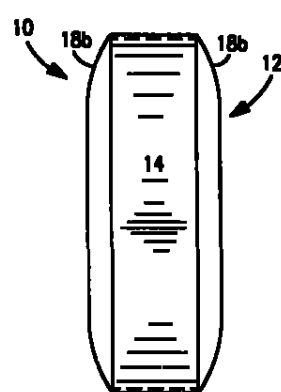


FIG. 6A

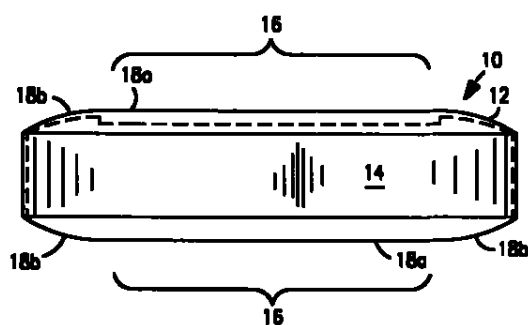


FIG. 6B

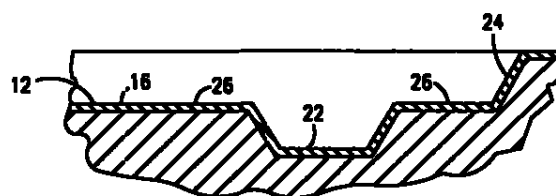


FIG. 6C

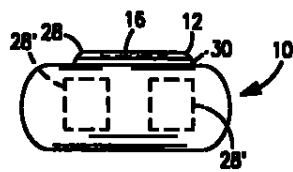


FIG. 7

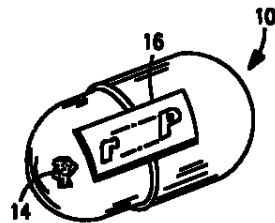


FIG. 8

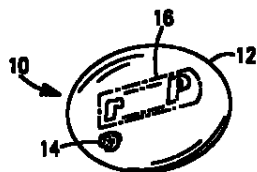


FIG. 9

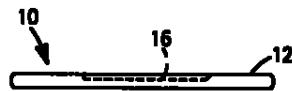


FIG. 10

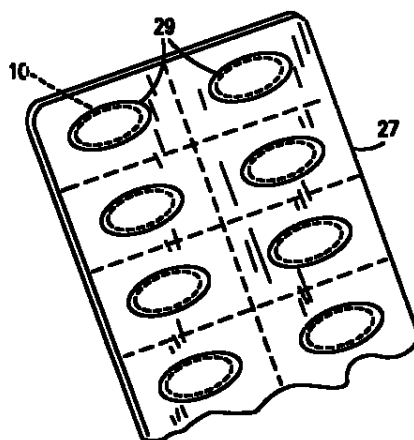


FIG. 11

193

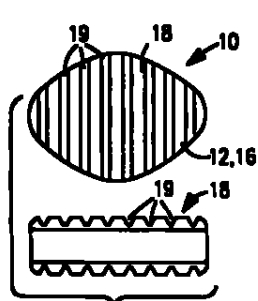


FIG. 12A

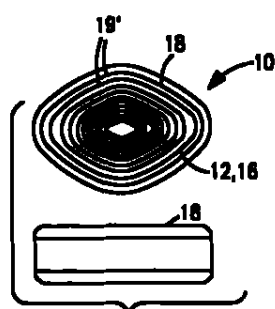


FIG. 12B

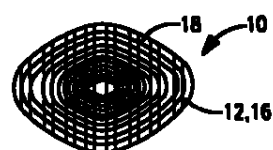


FIG. 12C

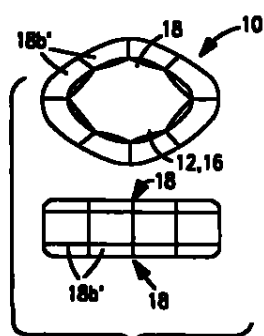


FIG. 12D

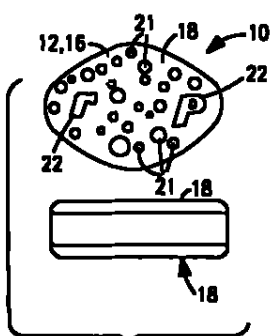


FIG. 12E

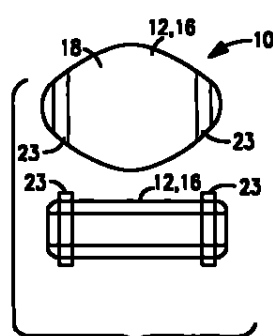


FIG. 12F

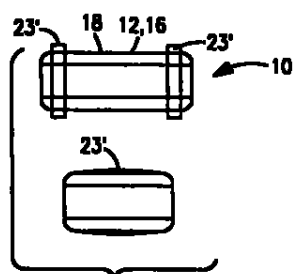


FIG. 12G

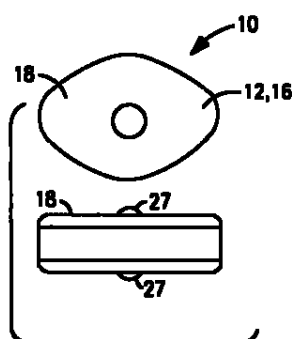


FIG. 12H

95
~~101~~

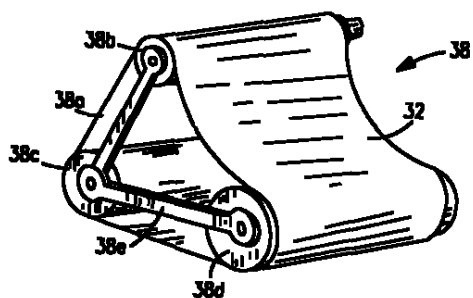


FIG. 15

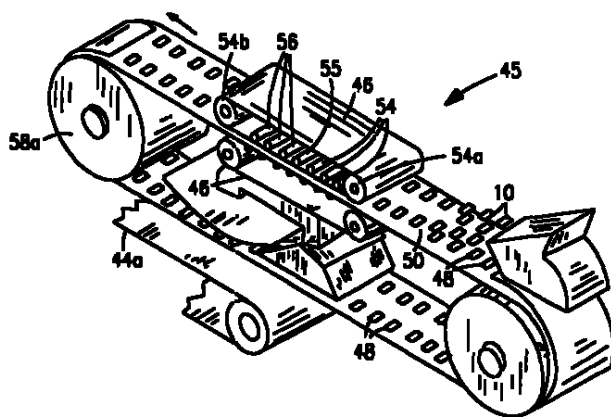


FIG. 16

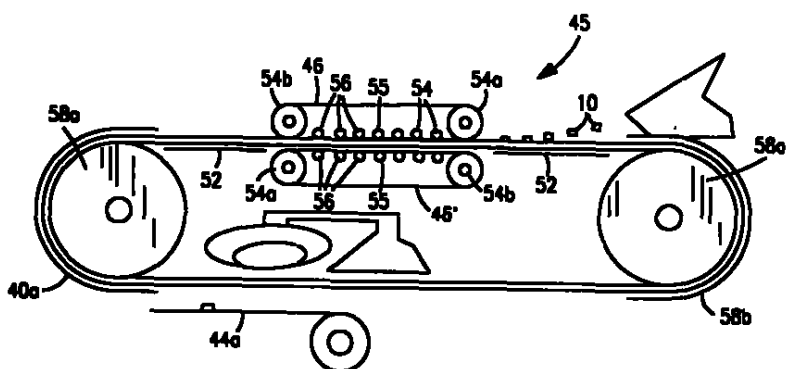


FIG. 17

196
7/8

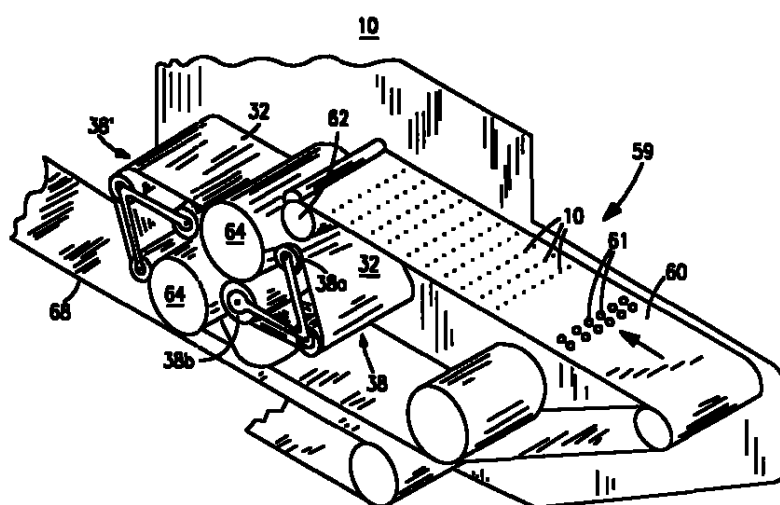


FIG. 18

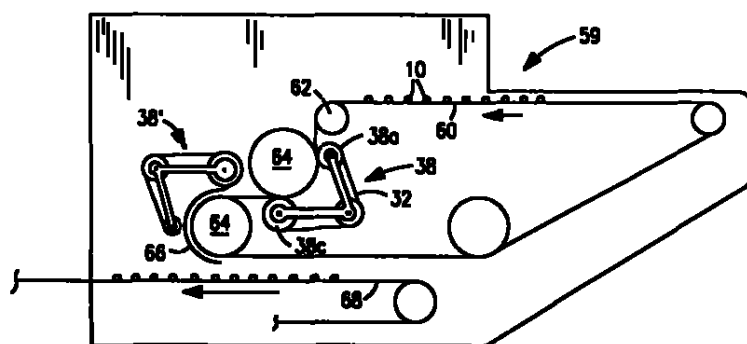


FIG. 19

197
~~17/1~~

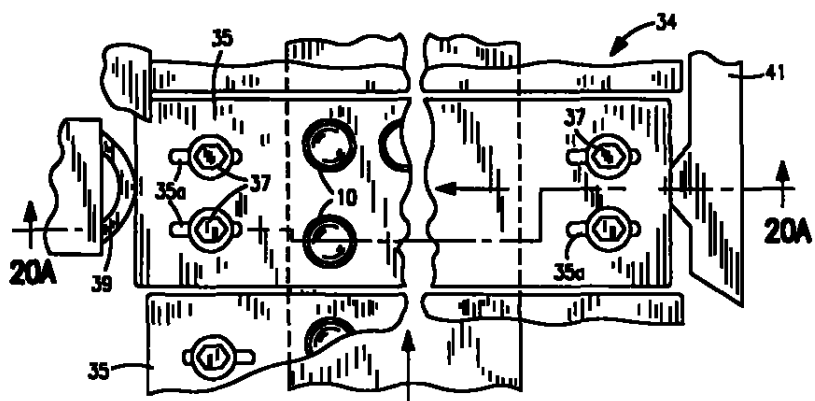


FIG. 20

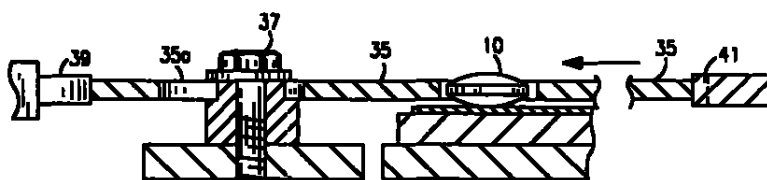


FIG. 20A

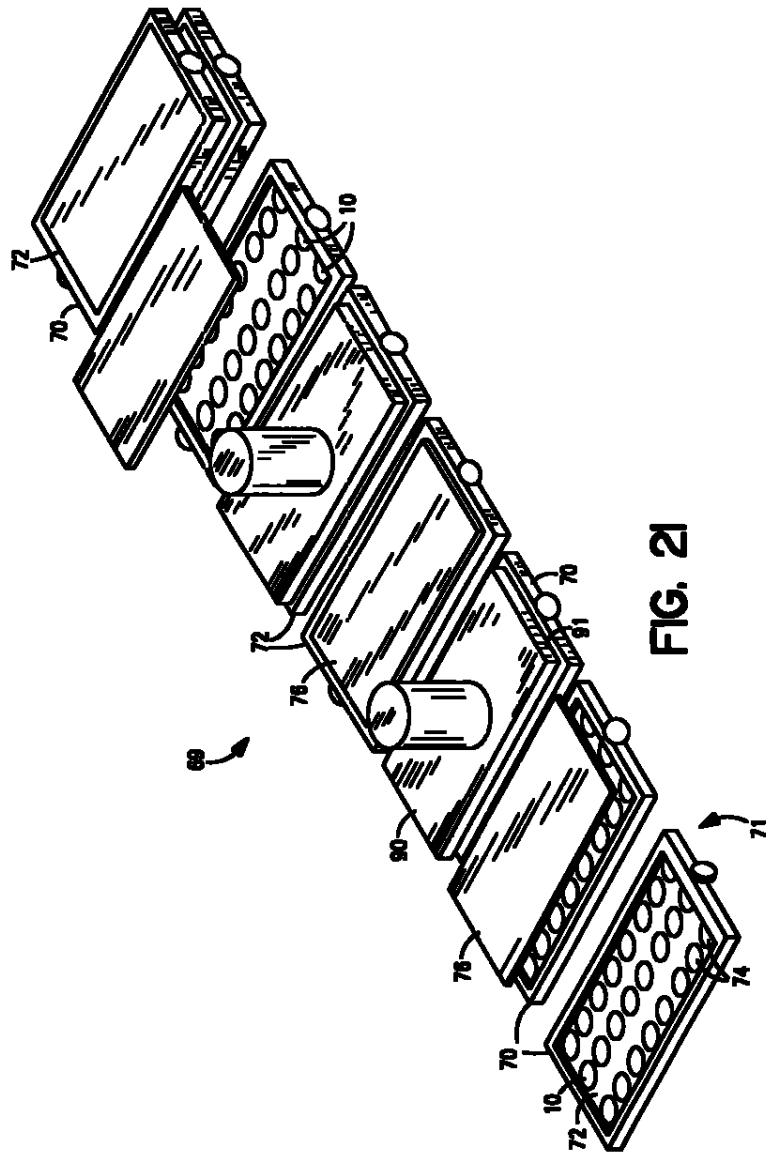


FIG. 21

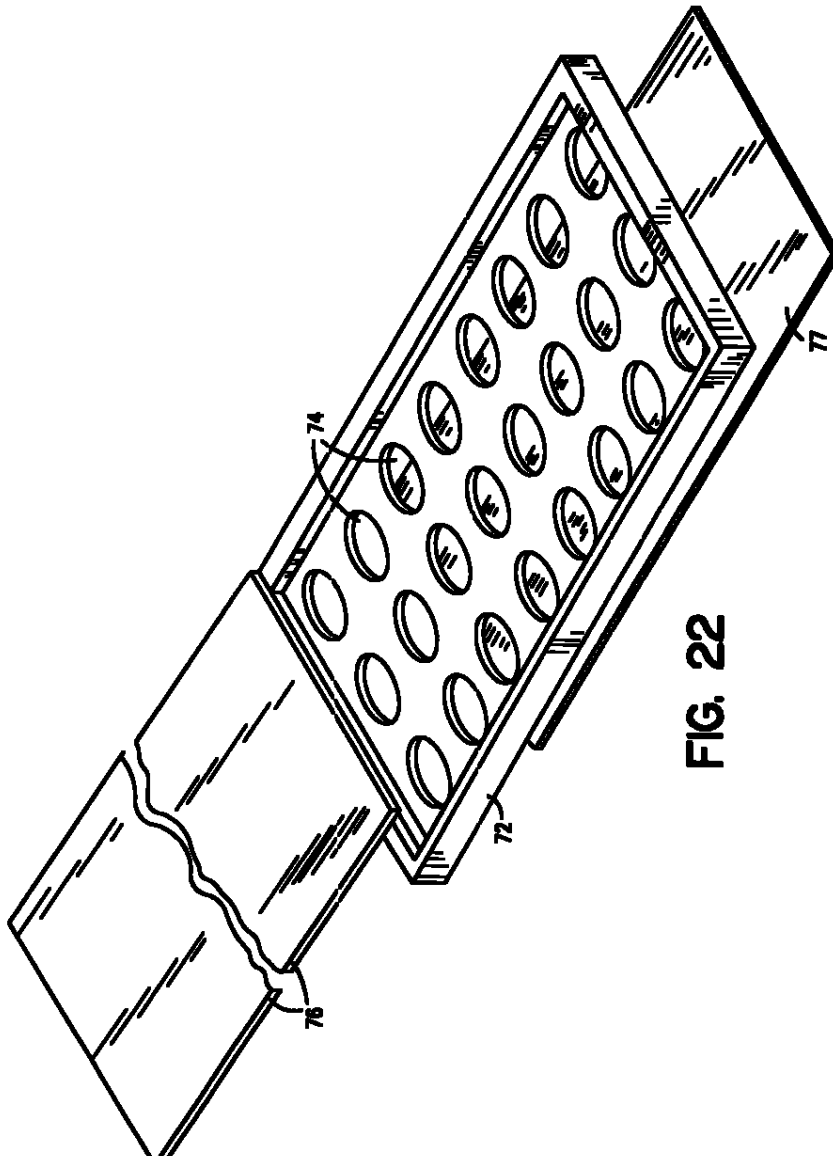


FIG. 22

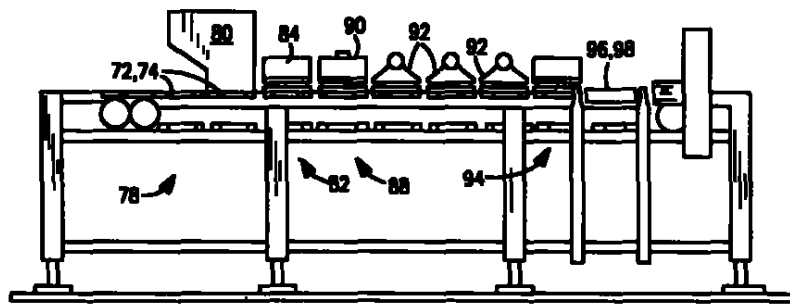


FIG. 24A

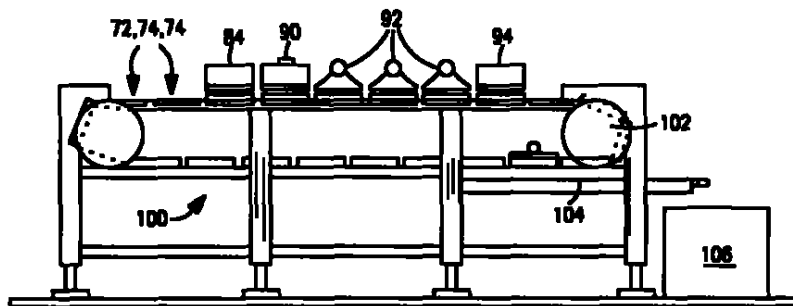


FIG. 24B

202
201

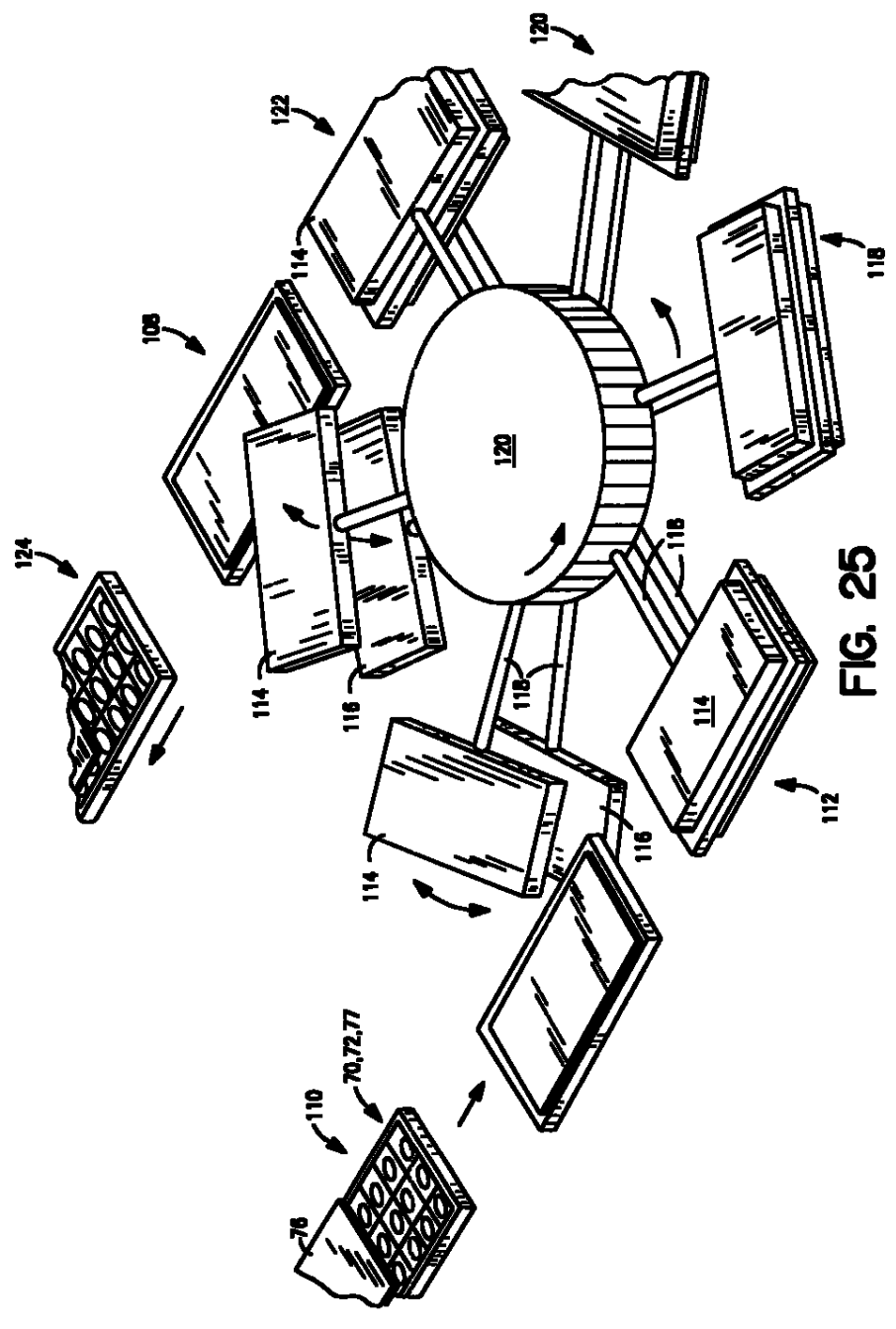


FIG. 25

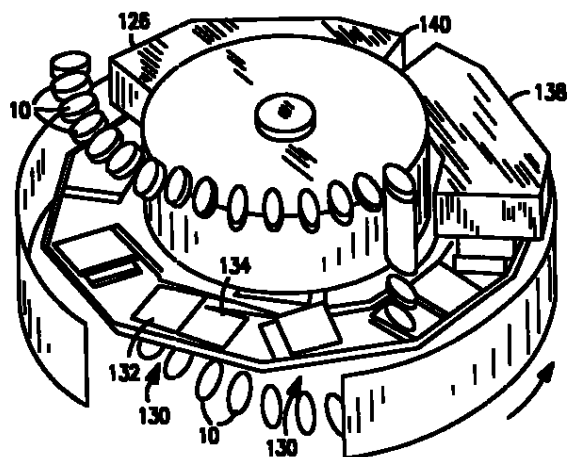


FIG. 26

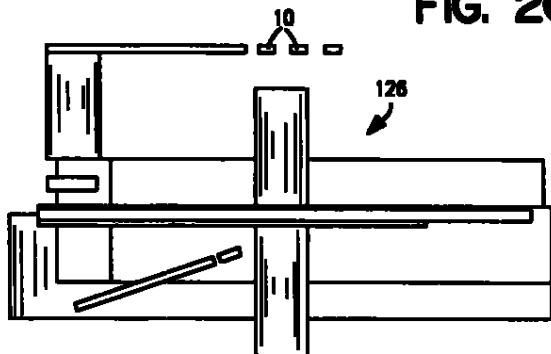


FIG. 27

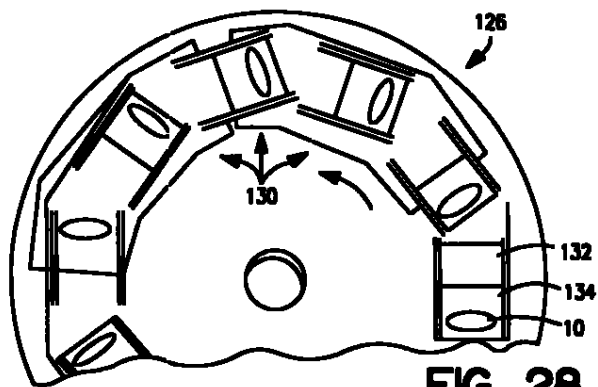


FIG. 28

204
~~207~~

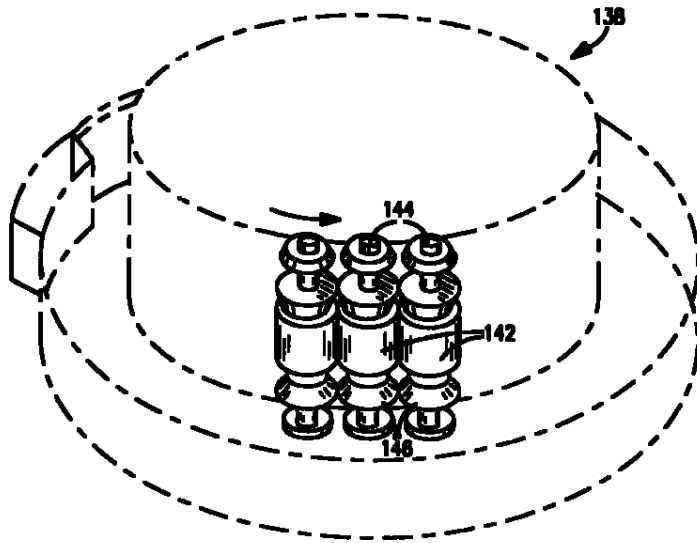


FIG. 29

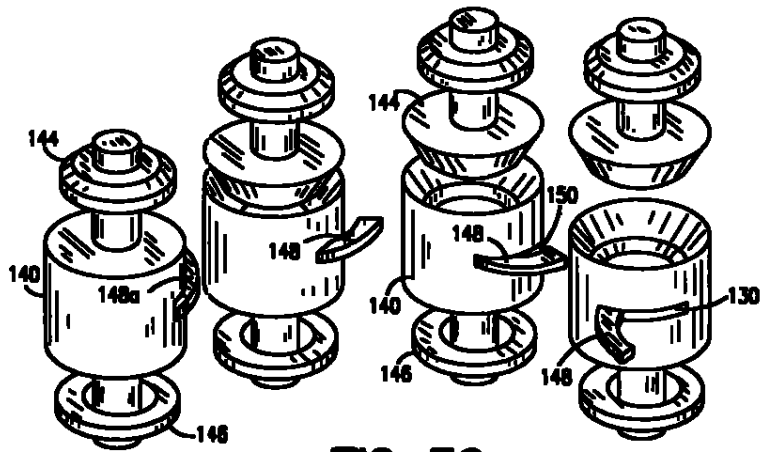


FIG. 30

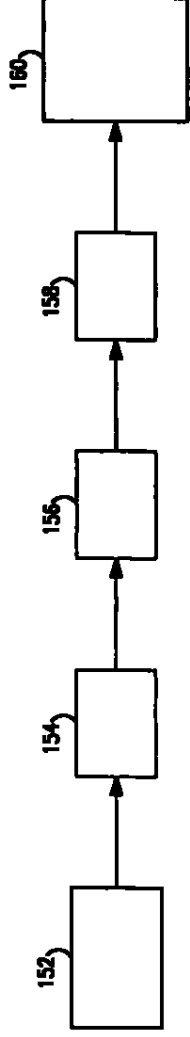


FIG. 31

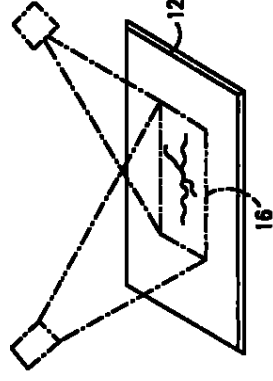


FIG. 32

205
207

206

~~207~~

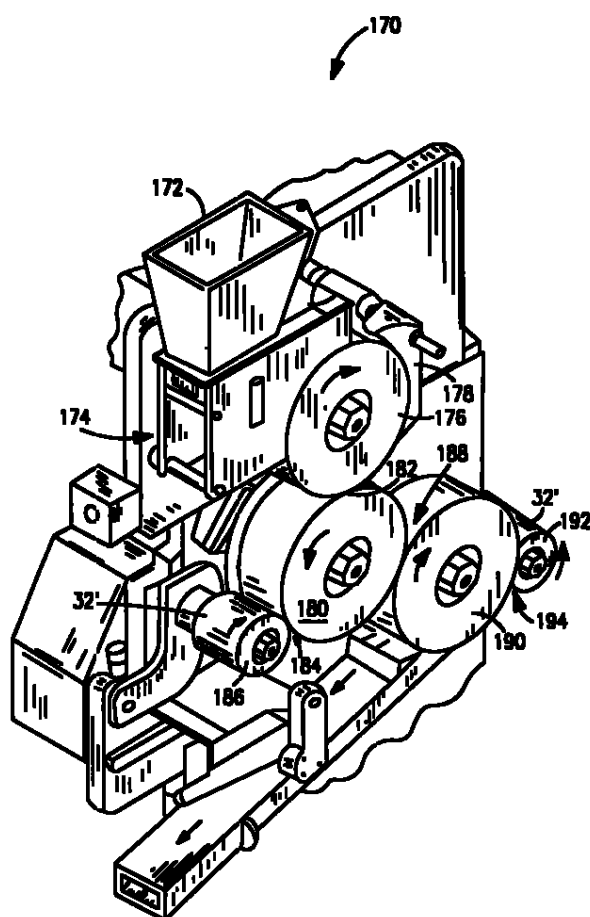


FIG. 33

207
211

EXTRACTO PARA PUBLICACION
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION

DELEGATURA PROPIEDAD INDUSTRIAL

(21) No. SOLICITUD: (51) INT. CL.
(22) FECHA DE PRESENTACION: (71) SOLICITANTE :DIMENSIONAL FOODS CORPORATION.
(30) PRIORIDAD:
(31) No. DE SOLICITUD: 60/147,406 (72) INVENTOR/ES: ERIC BEGLEITER
(32) FECHA DE PRESENTACION: 05-08-99 (74) APODERADO: CARLOS R. OLARTE
(33) PAIS: US

(54) TITULO : PRODUCTOS HOLOGRAFICOS COMESTIBLES, PARTICULARMENTE FARMACEUTICOS, Y METODOS Y APARATOS PARA PRODUCIRLOS.

(57) 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, puede 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 recubrimiento 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 la placa de transferencia del recubrimiento.

208

SECRETARÍA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
Filiación: 17025852 C0000000
Fecha (SIC): 22-02-01 17:03:42
Trámite : 002 PATENTES 0 1 REGISTRO/ 411 PRESENTAC
Folios: 21: 10mercio
DENECIA

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE

PATENTE DE INVENCION ☒

MODELO DE UTILIDAD []

- Nombre e identificación del Solicitante 1 []
- Nombre e identificación del Inventor 1 []
- Título o nombre de la Invención 1 []
- Descripción 117 []
- Reivindicaciones 173 []
- Resumen 217 - 187 []
- Comprobante de Pago 3 []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

DISEÑO INDUSTRIAL []

- Nombre e identificación del peticionario []
- Nombre e identificación del inventor o diseñador []
- Indicación del género de productos para los cuales debe utilizarse []
- Representación gráfica []
- Comprobante de pago []

COMPLETA []

INCOMPLETA []

1873
Firma Responsable

Fecha: _____

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5 y 10
Conmutador: 334 12 21-2-3-4
Fax: 281 31 25 e-mail: info@sic.gov.co
Santa Fe de Bogotá D.C. - Colombia

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

EXPEDIENTE 00-58852

AUTO 2704

DISPONE

ARTICULO PRIMERO: Conforme lo establece el artículo 22 de la Decisión 344 de la Comisión del Acuerdo de Cartagena, requiérese al solicitante, para que dentro del plazo de treinta (30) días hábiles siguientes a la fecha de notificación del auto, presente respuesta a las observaciones o complemente los antecedentes señalados en el examen de forma.

ARTICULO SEGUNDO: Notificar por estado el presente auto, advirtiéndolo que contra el no procede recurso alguno en la vía gubernativa.

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dado en Santafé de Bogotá D.C., a los

24 OCT. 2000

EL JEFE DE LA DIVISION DE NUEVAS CREACIONES,

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL

NOTIFICADO POR ESTADO

Santafé de Bogotá D.C.,

26 OCT 2000

Notificado por anotación en estado de esta misma

fecha.

VENCIMIENTO NOTIFICACION ESTADO

SOLICITO PRORROGA TERMINO SI___ NO___

VENCIMIENTO TERMINO PRORROGA

202022

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES PRIMER EXAMEN DE FORMA

EXPEDIENTE 00-58852

Practicado el examen jurídico de acuerdo con lo establecido en el art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de Patente de Invención:

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Presentó los poderes necesarios en forma correcta (Decisión 344, art. 14-a).

SI ☐ NO ☒ NO APLICABLE ☐ Acreditó, en forma correcta, la existencia y representación de la persona jurídica solicitante (art. 14-c de la Decisión 344; literal g) del art. 4 del Decreto 117/94).

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó, en forma correcta, el comprobante de pago por la tasa de presentación establecida (art. 13-f de la Decisión 344 y la Resolución 02 del 4 de Enero del 2000)

SI ☒ NO ☐ EXTEMPORANEAMENTE ☐ Reivindicó prioridad, dentro del plazo y de acuerdo con lo previsto en el Artículo 4 del Convenio de Paris.

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó copia, certificada su conformidad por la Administración que recibió la solicitud de la cual reivindica prioridad, al momento de radicar la solicitud nacional.

SI ☒ NO ☐ NO APLICABLE ☐ Presentó la traducción del capítulo reivindicatorio de la solicitud de la cual se reivindica prioridad (Art. 4, D-3 Convenio de Paris; Concepto: 5 de enero de 1999 S.I.C.).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS JURIDICOS

OBSERVACIONES:

En consecuencia, se conceptúa que esta solicitud:

SI ☐ NO ☒ Se ajusta a los aspectos FORMALES indicados en la Decisión 344 y por tanto,

SI ☐ NO ☒ Se recomienda PUBLICAR el extracto correspondiente.

Santafé de Bogotá, D.C., 9 de Agosto del 2000

EXAMINADOR JURIDICO.

202022

DIVISIÓN DE NUEVAS CREACIONES

PRIMER EXAMEN DE FORMA

CONCEPTO TECNICO
EXPEDIENTE
IPC

1329
00 058.852
A 61K 9/28

Practicado el examen de acuerdo a lo establecido en el Art. 21 de la Decisión 344 se determinó que esta solicitud de **Patente de Invención**:

- SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del inventor (Art.8, Art.13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la identificación correcta del solicitante (Artículo 13-a).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el resumen con el objeto o finalidad de la invención en forma correcta (Art.13-e).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el título o nombre de la invención en forma correcta (Art.13-b).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la descripción clara y completa de la invención (Art.13-c).
 SI ☒ NO ☐ Contiene los dibujos correctos (Art.14-c junto con el literal d) del Art. 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene las unidades de medida en el sistema exigido (Art.14-c junto con el Decreto 3464 del 26 de diciembre de 1980).
 SI ☒ NO ☐ Contiene una o más reivindicaciones, en forma correcta, que precisen la materia para la cual se solicita la protección mediante la patente (Art.13-d).
 SI ☒ NO ☐ Contiene el extracto y cumple con los requisitos para publicación (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☐ NO ☒ Contiene el arte final del dibujo característico y cumple con los requisitos (Art.14-c junto con el literal c) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo Temático [formato P-104] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).
 SI ☒ NO ☐ Contiene la tarjeta del Archivo de Propietarios [formato P-105] en forma correcta (Art.14-c junto con el literal b) del artículo 4 del Dto. 117 /94).

SI ☐ NO ☒ CUMPLE LOS REQUISITOS TÉCNICOS

OBSERVACIONES Y OTROS: SI ☒ NO ☐ ver hoja(s) anexa(s)

Santa Fe de Bogotá, D.C.,
Octubre 12, 2000

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES
202007

DIVISION DE NUEVAS CREACIONES**PRIMER EXAMEN DE FORMA**

CONCEPTO TECNICO	1329
EXPEDIENTE	00 058.852
IPC	A 61 K 9/28

Realizado el primer examen de forma de esta solicitud se hacen las siguientes observaciones:

1. Se recomienda modificar el título porque no es cierto que la solicitud trate sobre productos holográficos comestibles ó farmacéuticos, sino de la capa que los recubre. Hacer la aclaración necesaria.
2. Debe adjuntarse el arte final de la figura característica en papel fotográfico o papel mantequilla, tamaño 12 X 12 cm, por duplicado. Y otro, tamaño 6 X 6 cm, para la tarjeta del archivo temático.

EXAMINADOR TECNICO DE PATENTES 202007	JEFE DIVISIÓN NUEVAS CREACIONES	Santa Fe de Bogotá, D.C. Octubre 12 del 2000
--	--	---