

D.F.



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PC
SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-388884

54. TITULO

FORMAS DE DOSIFICACION QUE TIENEN UNA BASE INTERNA Y UNA CUBIERTA
EXTERNA CON DIFERENTES FORMAS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

A61K 9/28

71. SOLICITANTE

McNEIL-PPC, INC.

DOMICILIO

SKILLMAN, NEW JERSEY, ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE

22. BOGOTA, D.C.,

ABRIL 28, 2004

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

☒

Capítulo I.

☐

Capítulo II.

2

SOLICITANTE
(71)

Nombre: **McNeil-PPC, Inc.**
Dirección: 199 Grandview Road, New
Jersey 08558
Nacionalidad o Domicilio: Skillman, New
Jersey, Estados Unidos de América.
Lugar de Constitución : New Jersey,
Estados Unidos de América.
Teléfono: Fax:
E-mail

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número

3

REPRESENTANTE
APODERADO
(74)

Nombre: **JIMENA ESCOBAR URIBE**
Dirección: Cra. 11A No. 94-76 (Of. 305)
Teléfono: 6 162051/61 Fax: 6 161889
E-mail: tm-patent@escobaruribe.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Número 39.779.452 T.P.68.228

4

INVENTOR (ES)
(72)

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o domicilio:

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US02/31129 Fecha Septiembre 28, 2002

Publicación Internacional No. WO 03/026630 A1 Fecha Abril 3, 2003

6 TÍTULO (54) FORMAS DE DOSIFICACIÓN QUE TIENEN UNA BASE INTERNA Y UNA CUBIERTA EXTERNA CON DIFERENTES FORMAS.

7 Clasificación Internacional (51) A61K 9/28

8 Prioridad

SI ☒ NO ☐

(33) País de Origen

Estados Unidos de América
Estados Unidos de América
Estados Unidos de América
Estados Unidos de América
Estados Unidos de América

(32) Fecha

Septiembre 28, 2001
Septiembre 28, 2001
Septiembre 28, 2001
Septiembre 28, 2001
Septiembre 28, 2001

(31) Número de Solicitud

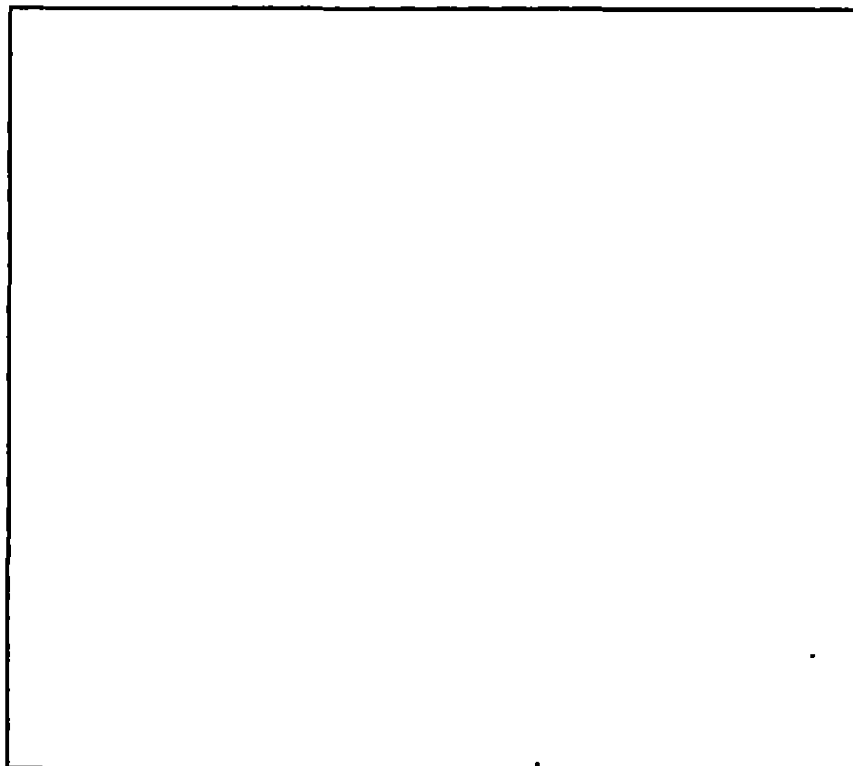
09/966.939
09/966.509
09/966.497
09/967.414
09/966.450

9 C mprobante de pago N . 04 - 31.190

Fecha Abril 20, 2004

- ☐ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica No. 16.465
- ☐ Poderes si fuere el caso Protocolo No. 16.465
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☐ Declaraciones
- ☐ Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- ☐ Copia del examen preliminar internacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA).
- ☐ Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
- ☐ De ser el caso copia de contrato de acceso.
- ☐ De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas
- ☐ De ser el caso, certificado de depósito del material biológico
- ☐ Arte final 12 X 12 .
- ☐ De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- ☐ De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional
- ☐ Otros

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



12 Solicito la concesión de la patente

NOMBRE: JIMENA ESCOBAR URIBE

FIRMA: 

C.C. 39.779.452 de Usaquén T.P. 68.228

2661/PCT

2661

SEMPREINNOVACION Y CREDITO
Radacion : 0403004 00000000
Fecha (AM): 2004-04-20 16:00:46
Tramite : 011 PCI-PATENT 378 FASE MACI 411 MODERNIZ
Dependencia: 2020 DIVISION DE NEGOCIOS CREDITOS

NIT : 800176029-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 04 - 31,190
FECHA : ABRIL 20 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCORAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	8781266	20/04/2004	4,862,000.00

***** C O N C E P T O *****

CANT. RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
	TOTAL :	422,000.00

SUM: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

ANEXOS

INVENTORES

1.) **BUNICK, Frank J.**
(47 Long Ridge Road, Randolph, New Jersey 07869, Estados Unidos de América);
2.) **LEE, Der-Yang**
(10 Kentworth Court, Flemington, New Jersey 08822, Estados Unidos de América);
3.) **McNALLY, Gerard P.**
(177 Coldstream Drive, Berwyn, Pennsylvania 19312, Estados Unidos de América);
4.) **THOMAS, Martin**
(7401 Trescott Drive, Lake Worth, Florida 33467, Estados Unidos de América);
5.) **SOWDEN, Harry S.**
(209 Woods Road, Glenside, Pennsylvania 19038, Estados Unidos de América).

4

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **MCNEIL-PPC, INC**, sociedad constituida de conformidad con las leyes del estado de New Jersey, Estados Unidos de América, domiciliada en 199 Grandview Road, Skillman, New Jersey 08558, Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada **"FORMAS DE DOSIFICACIÓN QUE TIENEN UNA BASE INTERNA Y UNA CUBIERTA EXTERNA CON DIFERENTES FORMAS"**.

Clase: A61K 9/28


JIMENA ESCOBAR URIBE
C.C. 39.779.452 de Usaquen.
T.P. 68.228

RESUMEN

Esta invención se relaciona con formas de dosificación tales como composiciones farmacéuticas que tienen una base interna y una cubierta externa con diferentes formas. Más particularmente, esta invención se relaciona con formas de dosificación que contienen al menos un ingrediente activo, en la cual la forma de dosificación tiene una base interna y una cubierta externa en la cual la forma de la base y de la cubierta son sustancialmente diferentes. Por ejemplo, la base y la cubierta pueden tener cada una un número diferente de ejes de simetría o diferente número de líneas de reflexión con respecto al mismo eje de referencia. Las superficies externas de la base y la cubierta también pueden tener diferentes topografías.

FORMAS DE DOSIFICACIÓN QUE TIENEN UNA BASE INTERNA Y UNA CUBIERTA EXTERNA CON DIFERENTES FORMAS

ANTCEDENTES DE LA INVENCION

1. Campo de la Invención

[0001] Esta invención se relaciona con formas de dosificación tales como composiciones farmacéuticas que tienen una base interna y una cubierta externa con diferentes formas. Más particularmente, esta invención se relaciona con formas de dosificación que contienen al menos un ingrediente activo, en la cual la forma de dosificación tiene una base interna y una cubierta externa en la cual la forma de la base y de la cubierta son sustancialmente diferentes. Por ejemplo, la base y la cubierta pueden tener cada una un número diferente de ejes de simetría o diferente número de líneas de reflexión con respecto al mismo eje de referencia. Las superficies externas de la base y la cubierta también pueden tener diferentes topografías.

2. Información antecedente

[0002] Una variedad de formas de dosificación, tales como tabletas, cápsulas, cápsulas de gelatina, se conocen en el arte farmacéutico. Las tabletas se refieren a un polvo relativamente comprimido en varias formas.

Las cápsulas típicamente se fabrican usando dos piezas de cubierta de gelatina formadas sumergiendo una barra de acero en una dispersión acuosa de gelatina de modo que la gelatina cubra el extremo de la barra. La gelatina se endurece por secado en dos medias cáscaras y la barra se extrae. Las medias cáscaras de gelatina endurecida se llenan entonces con un polvo y las dos mitades se unen para formar la cápsula. (Ver generalmente, HOWARD C. ANSEL ET AL., *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (7ª Ed. 1999).)

[0003] Las tabletas recubiertas con películas son una mejora sobre las tabletas sin recubrimiento en términos de estética, estabilidad y capacidad para tragar. Un tipo de tableta elongada recubierta con película, en forma de cápsula se refiere comúnmente como una "caplet". Las películas de recubrimiento típicas tienen un espesor de cerca de 5 a cerca de 50 micrones, y comprende varios polímeros que forman la película tales como éteres de celulosa y similares. Típicamente tales polímeros se aplican a las tabletas o desde una solución en solventes orgánicos, o desde una dispersión acuosa, vía los métodos de rociado convencionales, tales como aquellos divulgados en las Patentes U.S. Nos. 4,973,480, y 6,13,945. Los procesos convencionales de recubrimiento por rociado producen un recubrimiento relativamente fino sobre la superficie de la tableta de tal modo que la tableta recubierta tiene sustancialmente la misma forma total que el de la tableta sin recubrimiento (base). Adicionalmente no es comercialmente factible para

recubrir por rociado una tableta con un color diferente de recubrimiento sobre cada extremo o cara.

[0004] Las tabletas recubiertas con azúcar, tales como aquellas descritas en U.S. Pat. Nos 2, 925, 365; 3, 420,931; 4, 456, 629; y 3, 361, 631, y particularmente aquellas que han sido lustradas, por ejemplo, con un recubrimiento superior de cera carnauba, típicamente pueden poseer un lustre superficial más alto y capas más gruesas que las tabletas recubiertas con película, sin embargo los procesos de recubrimiento con azúcar son altamente consumidores de tiempo y costosos, y los recubrimientos así preparados pueden retrasar desventajosamente la disolución de las formas dosificadas. Mientras que los recubrimientos con azúcar son típicamente más gruesos que los recubrimientos con película, y pueden tener el efecto de redondear los bordes de la tableta, la forma total de la tableta recubierta depende de y es sustancialmente la misma que la de la base sin recubrimiento.

[0005] Las tabletas recubiertas de gelatina, comúnmente conocidas como geltabs y gelcaps, son una mejora sobre las cápsulas de gelatina y típicamente comprenden una tableta recubierta con una cáscara gelatinosa brillante. Algunos ejemplo bien conocidos de gelcaps son los productos a base de acetaminofen McNeil-PPC, Inc.'s, vendidos con el nombre de marca Tylenol®.

Una categoría de métodos para producir tales geltabs y gelcaps incluyen sumergir las tabletas, una mitad a la vez, en soluciones de recubrimiento, las cuales pueden tener dos colores diferentes, ver e.g., Patentes Nos. 4,820,524; 5,538,125; 5,228,916 , 5,436,026; 5,679,406; o sumergir las tabletas de un primer color a medio camino en una solución de recubrimiento de un segundo color, ver, e.g., Patente U.S No 6,113,945, Patentes U.S.,Nos. 5,942,034 y 6,195,911 que describen métodos adicionales y aparatos para recubrir tabletas por inmersión. Otra categoría de tales métodos involucra contraer las mitades de la cápsula para que encajen en una forma de la tableta. Ver, por ejemplo, Patentes U.S. Nos. 5,415, 888; 6, 126, 767; 6, 080, 426; 5, 460, 824; 5, 795, 588; 5, 511, 361; 5, 609, 010; 6, 245, 350; y WO 97/37629.

Otro método para producir gelcaps es vía un proceso de envolvimiento, en donde dos películas separadas, hechas de material gelatinoso, se aplican a los lados opuestos de una tableta por un par de moldes rotatorios, como se divulga por ejemplo, en Las patentes U.S., Nos. 5, 146 y 5, 4549, 983.

[0006] Los métodos convencionales para forma gelcaps se realizan generalmente en una manera por lotes usando un número de máquinas solas de soporte que operan independientemente. Tales procesos por lotes incluyen típicamente las unidades de operación de granulación, secado, mezclado, compactación (e.g., en una prensa de tabletas), recubrimiento de película (e.g., rociando en un cuenco de recubrimiento), Inmersión en gelatina,

encapsulado o envolvimiento, secado e impresión. Las gelcaps o geltabs preparadas por inmersión retienen las características de forma esenciales de sus bases no recubiertas.

[0007] Las gelcaps sumergidas y las geltabs pueden sufrir de las limitaciones de variación en el recubrimiento o de cubiertas gruesas, de la no uniformidad en el color del recubrimiento o de la cubierta.

[0008] Todos los métodos del arte previo para formar una cubierta sobre una base, comparten la limitación común de tener la forma de la cubierta dependiendo de y generalmente conforme a la forma de la base. Otras limitaciones compartidas por los procesos de encapsulado convencional y envolvimiento incluyen el alto costo y la complejidad, limitaciones sobre el grosor del recubrimiento o la cubierta y la creación de costuras levantadas entre las mitades de la cápsula y / o los recubrimientos. Por lo tanto es deseable tener formas de dosificación que tengan una versatilidad aumentada para un número de aplicaciones, que incluyan formas de aplicación para entregar productos farmacéuticos, nutricionales y/o de confituras, las cuales puedan ofrecer los beneficios de capacidad de tragado mejorada, para un sustrato formado irregularmente y cualidades estéticas únicas y agradables que tienen valor en el mercado.

[0009] Se sabe como producir recubrimientos sobre las tabletas por compresión, como producir cualquier capa estratificada múltiple, o la base y las configuraciones de la cubierta. Tales recubrimientos pueden tener formas que son sustancialmente independientes de la forma de la base, como se divulga por ejemplo en WO 00/18447. Máquinas de recubrimiento por compresión disponibles comercialmente se describen en WO 89/11969. Formas de dosificación de liberación modificada preparadas vía compresión se ejemplifican en las Patentes U.S. Nos. 5, 738, 874 y 6, 294, 200 y WO 99/51209. Es posible producir vía recubrimiento por compresión una porción-2 de cubierta, la cual puede funcionar como una barrera, o liberar retrasadamente el recubrimiento, sin embargo los sistemas de recubrimiento por compresión están limitados por el grosor de la cubierta y la composición de la cubierta así como también por los costos de procesamiento. Günsel et al. "Compression-coted and layer tablets" en Pharmaceutical Dosage Forms-Tablets, edited by H.A. Lieberman, L. Lachman, J.B. Schwartz (2nd ed., rev and expanded Macel Dekker, Inv.), pp 247-284, por ejemplo, divulga que el espesor de las cubiertas recubiertas por compresión está típicamente entre 80 y 1200 micrones y adicionalmente establece que "el advenimiento de la película de recubrimiento dispó mucho la ventaja del recubrimiento seco, por lo que mayores cantidades de tabletas pueden ser recubiertas en un corto tiempo con los formadores de película disueltos en solventes orgánicos o acuosos ". Típicamente los recubrimientos comprimidos deben contener una cantidad sustancial de un material compresible. La cubierta comprimida de

WO 00/18447, por ejemplo, emplea celulosa microcristalina en un nivel de cerca del 30%.

[0010] Es un objeto de la presente invención proporcionar una forma de dosificación que tiene una base interna y una cubierta externa, en la cual la base interna y la cubierta externa tiene formas que son sustancialmente diferentes. Es una característica de la presente invención, que en una incorporación, la base y la cubierta tienen diferentes números de planos de simetría o líneas de reflexión respecto del mismo eje de referencia. Otra característica de esta invención es que en otra incorporación, la base tiene una superficie externa y la cubierta tiene superficies externa e interna, tal que la diferencia en las distancias desde la superficie externa de la base a la superficie externa de la cubierta medidas en dos puntos diferentes sobre la superficie externa de la base es mayor que cerca de 125 micrones, preferiblemente en el intervalo de cerca de 125 - 30.000 micrones.

[0011] Es otro objeto de esta invención proporcionar una forma de dosificación o composición farmacéutica que tiene una base con una superficie externa con una primera topografía y una cubierta que tiene una superficie externa con una segunda topografía, y la primera topografía es diferente de la segunda topografía.

[0012] Es otro objeto de esta invención proporcionar una forma de dosificación o composición farmacéutica que comprende una base que tiene una superficie externa y una cubierta que tiene una superficie interna y una superficie externa, en donde la cubierta reside sustancialmente acoplada sobre la superficie externa de la base, tal que los picos y valles de la superficie interna de la cubierta corresponden sustancialmente de manera inversa a los principales picos y los valles de la superficie externa de la base, y la superficie externa de la cubierta no se acopla sustancialmente a los picos y valles principales de la superficie externa de la base.

[0013] Otros objetos, características y ventajas de esta invención serán claros para aquellos versados en el arte, a partir de la descripción detallada de la invención que aquí se proporciona.

RESUMEN DE LA INVENCION

[0014] En una incorporación de esta invención, la forma de dosificación comprende: al menos un ingrediente activo, una base que tiene una superficie externa y una primera cubierta; y una cubierta que tiene superficies externa e interna y una segunda cubierta y una segunda cubierta la cual es sustancialmente diferente de la primera cubierta, donde la cubierta comprende al menos cerca del 80% de un material fluido seleccionado del grupo que consiste de formadores de película, polímeros de gelificación, materiales

termoplásticos, materiales hidrofóbicos de de baja fusión, azúcares no cristalizables, alcohol azúcares no cristalizables y mezclas de los mismos, y la cubierta rodea al menos una porción de la base.

[0015] En otra incorporación de esta invención, la forma de dosificación comprende: al menos un ingrediente activo, una base que tiene una superficie externa y una primera cubierta; y una cubierta que tiene superficies externa e interna, y una segunda cubierta la cual es sustancialmente diferente de la primera cubierta, donde la cubierta esta sustancialmente libre de poros que tienen un diámetro de poro de 0.5 a 5.0 micrones, y la cubierta rodea al menos una porción de la base.

[0016] En otra incorporación de esta invención, la forma de dosificación comprende: al menos un ingrediente activo, una base que tiene una superficie externa con una primera topografía; y una cubierta que tiene una superficie interna y una superficie externa con una segunda topografía la cual es diferente de la primera topografía, donde al menos una de la primera o segunda topografías incluye indentaciones o protrusiones de cerca de 20 micrones de ancho, de profundidad o de altura, y la cubierta rodea al menos una porción de la base.

[0017] En otra incorporación de esta invención, la forma de dosificación comprende: al menos un ingrediente activo; una base que tiene una superficie

externa que tiene indentaciones y protrusiones mayores que cerca de 20 micrones de ancho de profundidad o de altura; y una cubierta que tiene una superficie interna y una superficie externa, donde la cubierta reside acoplada sustancialmente sobre al menos una porción de la superficie externa de la base, tal que la superficie interna de la cubierta tiene protrusiones e indentaciones que corresponden de manera sustancialmente inversa a las principales protrusiones e indentaciones de la superficie externa de la base, y la superficie externa de la cubierta no se acopla sustancialmente a las principales protrusiones e indentaciones de la superficie externa de la base.

[0018] En otra incorporación de esta invención, la forma de dosificación comprende; al menos un ingrediente activo; una base que tiene una superficie externa que tiene indentaciones y protrusiones; y una cubierta que rodea al menos una porción de la base, donde la cubierta tiene una superficie interna, una superficie externa y un grosor, la relación del ancho de una o más indentaciones o protrusiones en la superficie de la base al grosor de la cubierta en uno o más sitios es al menos de cerca de 1:1, la cubierta reside acoplada sustancialmente sobre la superficie externa de la base de tal modo que la superficie interna de la cubierta tiene protrusiones e indentaciones que corresponden sustancialmente de manera inversa a las principales protrusiones e indentaciones de la superficie externa de la base, y la superficie externa de la cubierta no se acopla sustancialmente a las principales protrusiones e indentaciones de la superficie externa de la base.

[0019] En otra incorporación de esta invención, la forma de dosificación comprende: al menos un ingrediente activo; una primera base que tiene una superficie externa con una primera topografía; una segunda base que tiene una superficie externa con una segunda topografía; y una cubierta que tiene una superficie interna y una superficie externa con una tercera topografía la cual es diferente de la primera topografía, donde al menos una de las primera, segunda o tercera topografías incluye indentaciones o proyecciones mayores de cerca de 20 micrones de ancho, de profundidad o de altura, y la cubierta rodea al menos una porción de la base.

[0020] En otra incorporación de esta invención, la forma de dosificación comprende: al menos un ingrediente activo; una base que comprende una primera y una segunda porción de base que tienen superficies externas con una primera y una segunda topografías, respectivamente; una primera porción de cubierta que tiene una superficie externa con una tercera topografía; y una segunda porción de cubierta que tiene una superficie externa con una cuarta topografía, donde al menos una de la tercera o cuarta topografías de la superficie de la cubierta es diferente de la topografía de la porción de la base subyacente, al menos una de la primera, segunda, tercera, o cuarta topografías incluye indentaciones o proyecciones mayores que cerca de 20 micrones de ancho, de profundidad o de altura, y la cubierta rodea al menos una porción de la base.

[0021] En otra incorporación de la invención, cada base y cada cubierta tiene un número diferente de planos de simetría con respecto al mismo eje de referencia.

[0022] En otra incorporación de la invención, la distancia desde la superficie externa de la base a la superficie externa de la cubierta es diferente en dos puntos diferentes localizados sobre la superficie externa de la base, y la diferencia en distancia es mayor que cerca de 125 micrones.

[0023] En otra incorporación de la invención, la diferencia en distancia esté en el intervalo de cerca de 125 – 30.000 micrones.

[0024] En otra incorporación de la invención, la cubierta comprende menos del 10% en peso de una capa interior de relleno para compresión directa.

[0025] En otra incorporación de la invención, la superficie externa de la base muestra visualmente información escrita, y la superficie externa es transparente, semi-transparente o translúcida.

[0026] En otra incorporación de la invención, la superficie externa de la cubierta muestra visualmente información escrita.

[0027] En otra incorporación de la invención, la cubierta es transparente, semitransparente o translúcida.

[0028] En otra incorporación de la invención, la base y la cubierta tienen diferentes colores.

[0029] En otra incorporación de la invención, la base es observable visualmente.

[0030] En otra incorporación de la invención, la base, la cubierta o ambas la base y la cubierta comprende un ingrediente activo.

[0031] En otra incorporación, solamente la base contiene un ingrediente activo.

[0032] En otra incorporación de la invención, el ingrediente activo es capaz de disolverse, y la disolución del ingrediente activo cumple las especificaciones USP para tabletas de liberación inmediata que contienen el ingrediente activo.

[0033] En otra incorporación de la invención, la base comprende una forma de dosificación comprimida.

[0034] En otra incorporación de la invención, la base comprende un dispositivo microelectrónica.

[0035] En otra incorporación de la invención, la base comprende un insertado.

[0036] En otra incorporación de la invención, el insertado es más grande que la base en al menos una dimensión.

[0037] En otra incorporación de la invención, al menos una porción del insertado sobresale desde la base.

[0038] En otra incorporación de la invención, el insertado comprende un ingrediente activo.

[0039] En otra incorporación de la invención, el ingrediente activo es capaz de disolverse, y la disolución del ingrediente activo contenido en el insertado cumple las especificaciones USP para tabletas de liberación inmediata que contienen el ingrediente activo.

[0040] En otra incorporación de la invención, el insertado comprende un dispositivo microelectrónico.

[0041] En otra incorporación de la invención, la superficie externa de la cubierta es texturizada.

[0042] En otra incorporación de la invención, la superficie externa de la cubierta contiene un patrón predeterminado.

[0043] En otra incorporación de la invención, la cubierta comprende una o más aberturas en ella.

[0044] En otra incorporación de la invención, la superficie externa de la cubierta es sustancialmente lisa.

[0045] En otra incorporación de la invención, la forma de la base permite la liberación controlada de uno o más ingredientes activos contenidos en una base sobre la abertura de la cubierta.

[0046] En otra incorporación de la invención, la superficie externa de la cubierta tiene una forma seleccionada del grupo que consiste de esferas, ovoides, elipses, y derivados aplanados de los mismos.

[0047] En otra incorporación de la invención, la forma de dosificación comprende una sola base.

[0048] En otra incorporación de la invención, la base y cada cubierta tienen un plano principal de simetría, y el plano principal de simetría de la base es ortogonal al plano principal de simetría de la cubierta.

[0049] En otra incorporación de la invención, la base tiene una apertura en ella que define una superficie interior.

[0050] En otra incorporación de la invención, la base está en la forma de un toro.

[0051] En otra incorporación de la invención, la cubierta comprende primera y segunda porciones de cubierta que tienen primera y segunda topografías respectivamente y la primera y segunda topografías son diferentes.

[0052] En otra incorporación de la invención, cada una de la primera y segunda porciones de cubierta tienen una superficie exterior, y al menos una de las superficies exteriores comprende símbolos de Braille.

[0053] En otra incorporación de la invención, la superficie exterior de la base contiene indentaciones, entalladuras, letras, símbolos o patrones.

[0054] En otra incorporación de la invención, la cobertura cubre una porción de la base, pero no cubre sustancialmente las indentaciones, entalladuras, letras, símbolos o patrones.

[0055] En otra incorporación de la invención, una primera porción de la cubierta cubre las indentaciones, entalladuras, letras, símbolos o patrones pero no cubre sustancialmente la porción restante de la base.

[0056] En otra incorporación de la invención, una segunda porción de la cubierta cubre la porción de la base que no es cubierta por la primera porción de cubierta.

[0057] En otra incorporación de la invención, la superficie exterior de la base contiene protrusiones elevadas en forma de letras, símbolos o un patrón.

[0058] En otra incorporación de la invención, la cubierta cubre una porción de la base, pero no cubre sustancialmente las protrusiones elevadas.

[0059] En otra incorporación de la invención, la primera porción de cubierta cubre las protrusiones elevadas, pero no cubre sustancialmente la porción restante de la base.

[0060] En otra incorporación de la invención, una segunda porción de cubierta cubre la porción de la base no cubrió la primera porción de cubierta.

[0061] En otra incorporación de la invención, la superficie externa de la base está grabada ó realizada con información visual y la superficie exterior de la cubierta es transparente, semitransparente o translúcida.

[0062] En otra incorporación de la invención, la cubierta contiene, basado sobre el peso total de sólidos secos de la composición de la cubierta, desde cerca del 25 por ciento a cerca del 80 por ciento de un formador de película, desde cerca del 0.10 por ciento a cerca del 33 % de un agente espesante y de cerca del 11 por ciento a cerca del 60 por ciento de un plastificante.

[0063] En otra incorporación de la invención, la forma de dosificación además comprende una segunda base.

[0064] En otra incorporación de la invención, la superficie externa de la cubierta tiene una topografía que incluye indentaciones o protrusiones mayores que cerca de 20 micrones de ancho, de profundidad o de altura.

[0065] En otra incorporación de la invención, la superficie externa de la cubierta contiene un patrón predeterminado.

[0066] En otra incorporación de la invención, el patrón predeterminado comprende símbolos Braille.

[0067] En otra incorporación de la invención, al menos una porción de la cubierta comprende una pluralidad de aberturas en ella

[0068] En otra incorporación de la invención, la cubierta comprende una pluralidad de aberturas en ella.

[0069] En otra incorporación de la invención, las aberturas forman un patrón predeterminado.

[0070] En otra incorporación de la invención, la cubierta comprende una primera y una segunda porciones que tienen una primera y segunda topografías, respectivamente, y la primera y segunda topografías son diferentes.

[0071] En otra incorporación de la invención, al menos una porción de la cubierta es transparente, semitransparente o traslúcida.

[0072] En otra incorporación de la invención, la cubierta contiene basado sobre el peso total de sólidos secos de la composición de la cubierta, de cerca del 25 por ciento a cerca del 80 por ciento de un formador de película; de

cerca de 0.10 por ciento a cerca de 33 por ciento de un agente espesante; y de cerca de 11 por ciento a cerca de 60 por ciento de un plastificante.

[0073] En otra incorporación de la invención, la cubierta esta sustancialmente libre de poros que tienen un diámetro de poro de 0.5 – 5.0 micrones.

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

[0074] Las Figuras 1 A y 1 B son ejemplos de de formas de dosificación de esta invención.

[0075] La Figura 1 C es una vista de lado de las porciones de base y cubierta de las Figuras 1 A y 1 B.

[0076] La Figura 1D es una vista de lado de las porciones de base y cubierta en otra incorporación de la invención.

[0077] La Figura 2 es un dibujo adicional de la forma de dosificación de esta invención dibujada en la Figura 1 A.

[0078] La Figura 3 es otro ejemplo de la forma de dosificación de esta invención.

[0079] Las Figuras 4 A y 4 B representan la vista superior y de sección transversal de otra incorporación de esta invención.

[0080] Las Figuras 5 A – 5 C representan la vista superior, de sección transversal y de fondo de otra incorporación de la forma de dosificación de esta invención.

[0081] Las Figuras 6 A – 6C representan la vista superior, de sección transversal y de fondo de otra incorporación de la forma de dosificación de esta invención.

[0082] La Figura 7 es otro ejemplo de la forma de dosificación de esta invención.

[0083] La figura 8 es otro ejemplo de la forma de dosificación de esta invención la cual comprende in insertado.

[0084] La Figura 9 representa una vista de sección transversal de otra incorporación de la forma de dosificación de esta invención.

[0085] La Figura 10 representa una vista de sección transversal de otra incorporación de la forma de dosificación de esta invención.

[0086] La figura 11 representa una vista de lado de otra incorporación de la forma de dosificación de esta invención.

[0087] La Figura 12 representa una vista de lado de otra incorporación de esta invención.

DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION

[0088] Como se usa aquí, el término "forma de dosificación" aplica a cualquier objeto sólido, semisólido o composición líquida, diseñado para contener una cantidad pre-determinada (i.e., dosis) de un cierto ingrediente, por ejemplo un ingrediente activo como se define más abajo. Las formas adecuadas de dosificación pueden ser sistemas de entrega de drogas farmacéuticas, que incluyen aquellos para administración oral, administración bucal, administración rectal, tópica o entrega mucosa o implantes u otros sistemas implantados de entrega de drogas; o composiciones para entrega de minerales, vitaminas y otros nutrientes, agentes de cuidado oral, saborizantes, y similares. Preferiblemente las formas de dosificación de la presente invención se consideran para que sean sólidas, sin embargo ellas pueden

contener componentes líquidos o semisólidos. En una incorporación particularmente preferida, la forma de dosificación es un sistema administrado oralmente para que entregue un ingrediente activo farmacéutico para el tracto gastrointestinal de un humano. En otra incorporación preferida, la forma de dosificación es un sistema "placebo" administrado oralmente que contiene ingredientes inactivos farmacéuticamente y la forma de dosificación se diseña para que tenga la misma apariencia de una forma farmacéuticamente particular de dosificación de un activo, por lo tanto puede ser usada con propósitos de control en estudios clínicos o ensayos, por ejemplo, la seguridad y eficacia de un ingrediente activo farmacéuticamente particular.

[0089] Los ingredientes adecuados para uso en esta invención incluyen, por ejemplo, farmacéuticos, minerales, vitaminas y otros nutrientes, agentes de cuidado oral, saborizantes y mezclas de los mismos. Los farmacéuticos adecuados incluyen analgésicos, agentes anti-inflamatorios, antiartríticos, antihistaminas, antitusivos, antibióticos, agentes anti-infecciosos antivirales, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antieméticos, antiflatulantes, antifungales, broncodilatadores, agentes cardiovasculares, agentes del sistema nervioso central, estimulantes del sistema nervioso central, descongestionantes, diuréticos, expectorantes, agentes gastrointestinales, preparaciones para la migraña, productos para la enfermedad del movimiento, mucolíticos, relajantes musculares, preparaciones para la osteoporosis, agentes respiratorios, somníferos, agentes para el tracto urinario, y mezclas de los mismos.

[0090] Los agentes adecuados para el cuidado oral incluyen refrescantes de aliento, blanqueadores de dientes, agentes antimicrobianos, mineralizantes de dientes, inhibidores de caries dental, anestésicos tópicos, protectores de la mucosa y similares.

[0091] Los saborizantes adecuados incluyen mentol, menta, aroma de hierbabuena, aromas de frutas, chocolate, vainilla, sabores de goma de mascar, sabor de café, sabores de licor y combinaciones de las mismas.

[0092] Ejemplos de agentes gastrointestinales adecuados incluyen antiácidos tales como carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio, carbonato de sodio dihidroxilamonio; estimulantes laxantes, tales como bisacodil, cáscara sagrada, dantron, senna, fenoltaléina, aloe, aceite de castor, ácido ricinoléico, y ácido dehidrocólico, y mezclas de los mismos; antagonistas del receptor H₂, tales como famotadina, ranetidina, cimetidina, nizatidina; inhibidores de la bomba de protones tales como omeprazol o lansoprazol; citoprotectores gastrointestinales, tales como sucralfato y misoprostol; procinéticos gastrointestinales, tales como prucaloprida, antibióticos para H. pylori, tales como claritromicina, amoxicilina, tetraciclina, y metronidazol; antidiarreicos, tales como difenoxilato y loperamida; antieméticos tales como ondansetrona, analgésicos, tales como mesalamina.

[0093] En una incorporación de la invención, el agente activo se puede seleccionar del bisacodil, famotadina, cimetidina, prucaloprida, difenoxilato, loperamida, lactasa, mesalamina, antiácidos, y sales aceptables farmacéuticamente, ésteres o isómeros y mezclas de los mismos.

[0094] En otra incorporación el ingrediente activo se selecciona de analgésicos, anti-inflamatorios y antipiréticos: e.g., drogas anti-inflamatorias no esteroideas (NSAIDs), que incluyen derivados del ácido propiónico; e.g., ibuprofeno, naproxeno, quetoprofeno y similares; derivados del ácido acético: e.g., indometacina, diclofenac, sulindac, tolmetina y similares, derivados del ácido fenámico, ácido mefanámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico y similares; derivados del ácido difenilcarboxílico: e.g., diflunisal, flufenizal, y similares; y oxicams: e.g., piroxicam, sudoxicam, isoxicam, meloxicam y similares. En una incorporación particularmente preferida, el agente activo se selecciona de los derivados del ácido propiónico NSAID: e.g., ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, fenobufeno, fenoprofeno, indoprofeno, quetoprofeno, fluprofeno, priprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, suprofeno, y sales farmacéuticamente aceptables, derivados y combinaciones de los mismos. En otra incorporación de la invención, el agente activo se puede seleccionar de acetaminofen, ácido acetil salicílico, ibuprofeno, naproxeno, quetoprofeno, flurbiprofeno, diclofenac, ciclobenzaprina, meloxicam, rofecoxib,

celocoxib y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres, isómeros y mezclas de los mismos.

[0095] En otra incorporación de la invención, el agente activo se puede seleccionar de pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfano, difenhidramina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, doxilamina, norastemizol, mezclas de los mismos y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres e isómeros de los mismos.

[0096] Ejemplos de polidimetilsiloxanos adecuados, los cuales incluyen pero no están limitados a, son: dimeticona y simeticona, son aquellos divulgados en las Patentes de los estados Unidos Nos. : 4, 906, 478; 5, 275, 822; y 6, 103, 260. Como se usa aquí, el término "simeticona" se refiere a una clase más amplia de polidimetilsiloxanos que incluyen pero no están limitados a la simeticona y dimeticona.

[0097] El ingrediente activo o los ingredientes están presentes en la forma de dosificación en una cantidad efectiva terapéuticamente, la cual es una cantidad que produce la respuesta terapéutica deseada por administración oral y puede ser fácilmente determinada por alguien versado en el arte. En la determinación de tales cantidades se deben considerar factores como el ingrediente activo particular a ser administrado, las características de biodisponibilidad del ingrediente activo, el régimen de la

dosis, la edad y peso del paciente y otros factores como se conoce en el arte.

. En una incorporación, la forma de dosificación comprende al menos cerca del 25% en peso, e.g., al menos 50% en peso de uno o más ingredientes activos.

[0098] En ciertas incorporaciones en las que se desea modificar la liberación del ingrediente activo, al menos una porción del ingrediente activo puede opcionalmente estar recubierta con un recubrimiento que modifica la liberación, como se conoce en el arte. Ejemplos de recubrimientos adecuados que modifican la liberación se describen en las patentes U.S. Nos.: 4, 173, 626; 4, 863, 742; 4, 980, 170; 4, 984, 240; 5, 286, 497; 5, 912, 013; 6, 270, 805; y 6, 322, 819. Preferiblemente la partícula recubierta puede comprender cerca del 10 -100 por ciento en peso (basado sobre el peso del recubrimiento) de un formador de película; opcionalmente hasta cerca del 50 por ciento en peso basado en el peso del recubrimiento de un formador de poros y opcionalmente hasta cerca del 30 por ciento en peso de varios adyuvantes o excipientes tales como plastificantes etc. Las partículas se pueden recubrir usando la tecnología de recubrimiento la cual es bien conocida en el arte por aquellos ilustrados en el arte, e incluyen técnicas de micro-encapsulado tales como coacervación, rociado-secado y recubrimiento por lecho fluido que incluyen recubrimiento por rotor y recubrimiento "wurster". También se pueden emplear ingredientes activos de liberación modificada, disponibles

comercialmente. Por consiguiente toda una porción de uno o más ingredientes activos se puede recubrir con un material que modifique la liberación.

[0100] Si el ingrediente activo tiene un sabor desagradable y la forma de dosificación debe ser masticada o desintegrada en la boca antes de ser tragada, el ingrediente activo se puede recubrir con un recubrimiento que enmascare el sabor, como se conoce en el arte. Ejemplos de recubrimientos que enmascaran el sabor, adecuados, se describen las Patente U.S. No. 4, 851, 226, Patente U.S. No. 5, 075, 114, y Patente U.S. No. 5, 489, 436. Se pueden emplear ingredientes activos con sabor enmascarado, disponibles comercialmente. Por ejemplo, las partículas de acetaminofen las cuales se encapsulan con etilcelulosa u otros polímeros por un proceso de coacervación, se pueden usar en la presente invención, como se describió anteriormente.

[0101] La base de la presente invención se puede preparar por cualquier método adecuado, que incluye por ejemplo compresión y moldeo, y dependiendo del método por el cual se haga, típicamente compresión, en adición al ingrediente activo hay una variedad de excipientes (ingredientes inactivos los cuales se pueden utilizar para que confieran las propiedades físicas deseadas a la base o forma de dosificación).

[0102] En las formulaciones en las cuales la base se prepara por compresión, los excipientes adecuados para la compresión incluyen , rellenos, ligantes, desintegradores , deslizantes, y similares.

[0103] Rellenos adecuados incluyen carbohidratos compresibles solubles en agua, tales como azúcares, los cuales incluyen dextrosa, sacarosa, isomaltosa, fructosa, maltosa, y lactosa, polidextrosa, alcoholes.azúcar, los cuales incluyen manitol, sorbitol, isomalta, maltitol, xilitol, eritritol, almidones hidrolizados, los cuales incluyen dextrinas, y maltodextrinas, y similares, materiales insolubles en agua que deforman la plasticidad, tales como celulosa micro-cristalina u otros derivados de la celulosa, materiales de frágil fractura insolubles en agua tales como fosfato dicálcico, fosfato tricálcico y similares y mezclas de los mismos.

[0104] Los ligantes adecuados incluyen ligantes secos tales como polivinil pirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, y similares; ligantes húmedos tales como polímeros solubles en agua, que incluyen hidrocoloides, agar, algarroba, carragenina, tara, goma arábiga, tragacanto, pectina, xantano, gellan, maltodextrina, galactomanan, pustulan, laminarina, escleroglucan, , goma arábiga, inulina, pectina, whelan, rhamsan, zooglan, metilan, quitina, ciclodextrina, quitosan, polivinil pirrolidona, celulósicos, almidones y similares y derivados y mezclas de los mismos.

[0105] Los desintegradores adecuados incluyen glicolato de sodio-almidón, polímeros reticulados de polivinil pirrolidona, carboximetilcelulosa reticulada, almidones, celulosa microcristalina y similares.

[0106] Los lubricantes adecuados incluyen ácidos grasos de cadena larga y sus sales, tales como estearato de magnesio y ácido esteárico, talco y ceras.

[0107] Deslizantes adecuados incluyen dióxido de silicio coloidal y similares.

[0108] La forma de dosificación de la invención también puede incorporar adyuvantes farmacéuticamente aceptables, que incluyen por ejemplo preservativos, endulzantes de alta intensidad tales como aspartame, potasio acesulfame, ciclamato, sacarina, sucralosa y similares, y otros endulzantes tales como dihidrolaonas, glicirizina, Monellin™, eteviosida, Talin™ y similares; sabores, anti-oxidantes, surfactantes y agentes que dan color.

[0109] En las formulaciones en las que se desea que el ingrediente activo se absorba en la circulación sistémica del animal, el ingrediente activo o ingredientes preferiblemente son capaces de disolverse por contacto con un fluido como agua, fluido gástrico, fluido intestinal o similares. En una incorporación, las características de disolución del ingrediente activo cumplen

las especificaciones de la USP para tabletas de liberación inmediata que contienen un ingrediente activo. Por ejemplo para las tabletas de acetaminofen, la USP 24 especifica que en un amortiguador de fosfatos de pH 5.8, usando el aparato 2 de la USP (sin cojin) a 50 rpm, al menos el 80% del acetaminofen que contiene la forma de dosificación se liberó de ella en los 30 minutos después que se dosificó, y para las tabletas de ibuprofeno la USP 24 especifica que en un amortiguador de fosfatos de pH 7.2, usando el aparato 2 de USP (sin cojin) a 50 rpm, al menos el 80% del ibuprofeno que contiene la forma de dosificación se liberó de ella en los 60 minutos después que se dosificó. Ver USP 24, 2000 versión, 19-20 y 856 (1999). En otra incorporación las características de disolución del ingrediente activo están modificadas e.g., controladas, sostenidas, retardadas, prolongadas, diferidas y similares.

[0110] Un entendimiento total de la forma de dosificación de esta invención se puede obtener por referencia a las Figuras 1 A y 1 B, se representa una forma de dosificación 10 la cual comprende una cubierta 18 (que puede ser una cubierta moldeada) que tiene una forma la que rodea la superficie exterior de la base 12 (la cual puede ser una base moldeada o una base comprimida, o una cápsula dura o blanda, o cualquier forma comestible sustancialmente sólida) que tiene una cubierta diferente de la cubierta 18. La Figura 1 B ilustra una forma de dosificación alternativa 10' la cual comprende una cubierta 18' (la cual puede ser una cubierta moldeada) que tiene una forma que rodea la superficie externa de una base 12' (la cual puede ser una

base moldeada o una base comprimida o una cápsula dura o blanda o cualquier forma sólida comestible) que tiene una forma diferente de la cubierta 18'. La base 12' contiene un insertado 14' como se describe más a fondo aquí. Se entenderá que las formas de la base y la cubierta en las Figuras 1 A y 1 B son meramente ilustrativas, y de ninguna manera significa que limitan la invención.

[0111] En una primera incorporación de la invención, las formas de la base y la cubierta son sustancialmente diferentes en la forma de dosificación de esta invención. Como se usa aquí, el término "sustancialmente diferente" se refiere a formas las cuales serían reconocidas por aquellos ilustrados en el arte, por observación visual, como las que tienen un número diferentes de lados, o si tienen el mismo número de lados, tienen diferentes ángulos de intersección de dichos lados, o tienen diferentes grados de curvatura de dichos lados. Por lo tanto, los dos contornos de la superficie externa de la cubierta y la superficie externa de la base son geoméricamente distintos uno del otro en al menos una sección transversal a través de cualquier plano de la forma de dosificación.

[0112] En una incorporación preferida de la invención, las formas sustancialmente diferentes de la base y la cubierta se evidencian fácilmente por que la base y la cubierta tienen cada una, diferente número de planos de simetría con respecto al mismo eje de referencia. Como se reconocerá por

aquellos ilustrados en el arte, el término "planos de simetría", como se usa aquí, se refiere a planos que pueden ser dibujados a través de un objeto dado tal que las porciones del objeto a cada lado del plano de simetría son imágenes especulares la una de la otra. Esto también se puede referir como "la línea de reflexión" o "línea espejo". En esta incorporación, se escoge una línea de referencia dada (por decir el eje X). Si la base tiene un número diferente de planos de simetría con respecto al eje X que el número de planos de simetría de la cubierta con respecto al eje X, entonces se considera que las formas de la base y la cubierta son sustancialmente diferentes.

[0113] Por ejemplo, la Figura 1 A representa una forma de dosificación de acuerdo con la invención que comprende una base 12 dentro de una cubierta 18. La cubierta 18 tiene la forma de una elipse o esferoide ovular. El lado sólo continuo o cara 20 es la cara externa de este esferoide. En contraste la base 12 tiene las caras terminales 22 y 24. la Figura 1 C es una vista terminal de la forma de dosificación que muestra la cara terminal 22 dentro de la cubierta 18 (la cual en ésta incorporación tiene una forma circular desde la vista terminal). Como se muestra en la Figura 1 C la base 12 tiene caras adicionales superior e inferior 26 y 28, caras a los lados 30 y 32 y caras intermedias 34, 36, 38, 40, 42, 44, 46 y 48. Usando la línea central Z, hay un número infinito de planos de simetría o líneas espejo de la cubierta 18 sobre el eje Z. El plano Z_1 (que se muestra en líneas punteadas⁹ es una de tales líneas espejo para la cubierta 18. Sin embargo el plano Z_1 no es línea espejo

para la base 12. En consecuencia, las formas de la base 12 y la cubierta 18 son sustancialmente diferentes.

[0114] En otras incorporaciones de la invención, por ejemplo como se muestra en la Figura 1 D, se necesita no tener una sección transversal circular y por lo tanto no hay un número infinito de planos de simetría o líneas espejo de la cubierta sobre la línea central. Más particularmente, la Figura 1 D representa una cubierta 118 en una vista terminal (la cubierta en esta incorporación tiene una forma oval desde la vista terminal) y la base 112 en una vista terminal de la cara terminal 122. La base 112 tiene caras adicionales superior e inferior, caras de lado 130 y 132, y caras intermedias 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146 y 148. Usando la línea central Z como eje de referencia, hay dos planos de simetría o líneas espejo, Z_2 y Z_3 , de la cubierta 18 sobre el eje Z. Sin embargo, hay cuatro planos de simetría o líneas espejo, Z_2 , Z_3 , Z_4 y Z_5 de la base 112 sobre el eje Z. En consecuencia, las formas de la base 112 y la cubierta 118 son sustancialmente diferentes.

[0115] En otra incorporación de la invención, la cubierta, la base o ambas no tienen planos de simetría. En esta incorporación las formas de la cubierta y la base son sustancialmente diferentes.

[0116] En otra incorporación preferida de la invención, las formas sustancialmente diferentes de la base y la cubierta se evidencian fácilmente

por que la distancia medida desde la superficie externa de la base a la superficie externa de la cubierta es diferente en dos puntos diferentes localizados sobre la superficie externa de la base, y la diferencia en las distancias es mayor que 125 micrones, preferiblemente en el intervalo de cerca de 125 -30.000 micrones, más preferiblemente cerca de 125 -.20.000 micrones, aun más preferiblemente cerca de 150 – 10.000 micrones. La "distancia medida" aquí mencionada, se refiere a una línea vector que emana desde un punto sobre la superficie externa de la base y que conecta la superficie externa de la cubierta en un punto. Por ejemplo, en la Figura 2, la línea vector R_1 se extiende una distancia A desde un punto sobre la superficie externa de la base a un punto sobre la superficie exterior de la cubierta. Similarmente, la línea vector R_2 se extiende una distancia B desde un punto diferente sobre la superficie exterior de la base a un punto diferente sobre la superficie exterior de la cubierta. La diferencia entre las distancias A y B es mayor que 125 micrones, preferiblemente de 125 -30.000 micrones, más preferiblemente cerca de 125 -.20.000 micrones, aun más preferiblemente cerca de 150 – 10.000 micrones. En consecuencia, la base y la cubierta tienen formas sustancialmente diferentes.

[0117] En otra incorporación de la invención, la base tiene una superficie externa con una primera topografía; y la cubierta tiene una superficie interna, y una superficie externa con una segunda topografía la cual es diferente de la primera topografía, donde al menos una de la primera la segunda topografías

incluye indentaciones y protrusiones mayores de 20 micrones de ancho, de profundidad o de altura, y la cubierta rodea al menos una porción de la base.

[0118] En una incorporación de la invención, como se representa en la Figuras 1 A y 1 B, la cubierta puede ser transparente, semitransparente o translúcida y la base puede observarse visualmente a través de la cubierta. En tales incorporaciones la base puede mostrar información escrita sobre su superficie externa la cual puede observarse a través de la cubierta. En otras incorporaciones, la superficie externa de la cubierta puede mostrar información escrita.

[0119] En otra incorporación de la invención, la superficie externa de la base puede contener un diseño realzado (elevado) o grabado (endentado), tal como por ejemplo un letrero o una gráfica o un logo. Por ejemplo, la superficie externa de la base puede contener indentaciones, entalladuras, letras, símbolos o un patrón.

[0120] En otra incorporación de la invención, la cubierta puede cubrir una porción de la base. Por ejemplo, la base puede comprender un diseño realzado. La cubierta puede cubrir solamente aquella porción de la base que no contiene el diseño realzado, dejando el diseño realzado expuesto a la vista.

[0121] En otra incorporación de la invención, la cubierta cubre una porción de la base, pero no cubre sustancialmente las indentaciones, entalladuras, letras, símbolos o patrones sobre la base.

[0122] En otra incorporación de la invención, la primera porción de cubierta cubre las indentaciones entalladuras, letras, símbolos o patrones sobre la base, pero no cubre sustancialmente la porción restante de la base.

[123] En otra incorporación de la invención, una segunda porción de cubierta cubre la porción de la base que no fue cubierta por la primera porción de cubierta.

[0124] En otra incorporación de la invención, la superficie externa de la cubierta puede mostrar visualmente información escrita.

[0125] En otra incorporación de la invención, la superficie externa de la cubierta puede estar texturizada. En una de tales incorporaciones, la superficie externa de la base puede ser sustancialmente lisa.

[0126] En otra incorporación de la invención, la superficie externa de la cubierta puede contener un patrón predeterminado.

[0127] En otra incorporación de la invención, la superficie externa de la cubierta puede estar sustancialmente lisa.

[0128] En otra incorporación de la invención, la cubierta puede tener una o más aberturas en ella.

[0129] En otra incorporación de la invención, la cubierta no rodea totalmente a la base. Por ejemplo, la base puede tener una o más protrusiones las cuales sobresalen a través de una porción de la cubierta.

[0130] La base (o sustrato) puede ser cualquier forma sólida o semisólida. La base puede prepararse por cualquier método adecuado, por ejemplo la base es una forma de dosificación comprimida o puede ser moldeada. Como se usa aquí "sustrato" se refiere a una superficie o soporte subyacente, sobre el cual otra sustancia reside o actúa, y "base" se refiere a un material el cual es al menos parcialmente envuelto o rodeado por otro material. Para los propósitos de la presente invención, los términos se pueden usar de manera intercambiada, e.i., el término "base" también puede usarse para referirse al "sustrato". Preferiblemente, la base comprende un sólido, por ejemplo, la base puede ser una tableta comprimida o moldeada, una cápsula dura o suave, un supositorio o una forma de confitería como una composición a base de losange, turrón, caramelo, pasta de azúcar o grasa. En ciertas otras

incorporaciones, la base puede estar en la forma de un semisólido o un líquido en la forma de dosificación acabada.

[0131] En una formulación, la base tiene una o más caras principales. La base puede estar en una variedad de formas diferentes. Por ejemplo, en una incorporación la base puede estar en la forma de un cono truncado. En otras incorporaciones la base puede formar un poliedro, tal como un cubo, una pirámide, un prisma y similares; o puede tener la geometría de una figura espacial con algunas caras no planas, tales como un cono, un cilindro, una esfera, un toro o similares. Formas ejemplares de bases que se pueden emplear incluyen formas de tableta formadas por compresión, de la forma de las herramientas de compresión descritas por "The Elizabeth Companies Tablet Design Training Manual" (Elizabeth Caribe Die Co., Inc. P. / (McKessport, Pa.) (Incorporado aquí por referencia) como se muestra (la forma de la tableta corresponde inversamente a la forma de las herramientas de compresión):

1. Cóncavo bajo.
2. Cóncavo Estándar.
3. Cóncavo Profundo.
4. Cóncavo Extra Profundo.
5. Bola Cóncava Modificada.
6. Bisectado Cóncavo Estándar.
7. Doble Bisectado Cóncavo Estándar.

8. Bisectado Europeo Cóncavo Estándar.
9. Bisectado Parcial Cóncavo Estándar.
10. Radio Doble.
11. Cóncavo Biselado.
12. Totalmente Plana.
13. Borde Biselado Cara Plana (F.F.B.E.).
14. Bisectado F.F.B.E.
15. Doble Bisectado F.F.B.E.
16. Anillo.
17. Hoyuelo.
18. Elipse.
19. Ovalo.
20. Cápsula.
21. Rectángulo.
22. Cuadrado.
23. Triángulo.
24. Hexágono.
25. Pentágono.
26. Octágono.
27. Diamante.
28. Cabeza de Flecha.
29. Bala.
30. Barril.

- 31. Media Luna.
- 32. Escudo.
- 33. Corazón.
- 34. Almendra.
- 35. Placa Casa/Hogar.
- 36. Paralelogramo.
- 37. Trapezoide.
- 38. Figura de 8 / Campana de Barra.
- 39. Nudo de Corbata.
- 40. Triángulo Desigual.

[0132] La superficie de la base puede ser sustancialmente lisa, i.e., puede tener indentaciones y protrusiones a nivel microscópico del orden de menos de cerca de 20 micrones de ancho, de profundidad y de altura. Alternativamente la superficie de la base puede estar texturizada, i.e., teniendo indentaciones y protrusiones mayores que cerca de 20 micrones, e.g., mayores que cerca de 50 micrones, o mayores que cerca de 100 micrones, es decir mayores que 1000micrones de ancho, de profundidad o de altura. Las indotaciones y protrusiones pueden ser hasta de 30.000 micrones, e.g., hasta cerca de 2.000 micrones de ancho, de profundidad o de altura. En las incorporaciones donde la superficie de la base es texturizada, la superficie exterior de la base puede contener un diseño realizado (aumentado) o grabado (endented). Por ejemplo, la superficie exterior de la base contiene

indentaciones, entalladuras, letras, símbolos o un patrón tal como una gráfica o logo.

[0133] En una incorporación de esta invención, la base es una forma de dosificación comprimida: i.e., una tableta, obtenida de polvo comprimido. El polvo preferiblemente comprender u ingrediente activo, y opcionalmente comprende varios excipientes, tales como ligantes, desintegradores, lubricantes, rellenos y similares, como es convencional, o el polvo puede comprender otro material particulado de naturaleza medicinal o no medicinal, tal como mezclas inactivas de placebo para marcar en las tabletas, mezclas de confitaría, y similares. Una incorporación particular comprende ingrediente activo, cera pulverizada (tal como cera de la goma laca, cera microcristalina, polietilenglicol, y similares), y opcionalmente desintegradores y lubricantes, que están descritos con más detalle en el apéndice de United States Patent Application Serial No 09/966,493 en las páginas 4-11, la divulgación de la cual se incorpora aquí por referencia.

[0134] La base opcionalmente puede comprender una sub-base (la cual también puede estar referida como un "insertado"), la cual puede hacerse por cualquier método, por ejemplo compresión o moldeo, y la cual opcionalmente puede contener uno o más ingredientes activos.

[0135] La base o la sub-base opcionalmente pueden estar al menos parcialmente cubiertas por un subrecubrimiento comprimido, moldeado o rociado. Sin embargo, en una incorporación preferida, la base puede estar sustancialmente libre del subrecubrimiento: i.e., no hay subrecubrimiento localizado entre la superficie externa de la base y la superficie interna de la cubierta.

[0136] En una incorporación de la invención, las formas de dosificación de esta invención comprende una base hecha de una mezcla de polvos que tienen en promedio un tamaño de partícula de cerca de 50 a cerca de 500 micrones. En una incorporación, el ingrediente activo tiene un tamaño de partícula promedio de cerca de 50 a cerca de 500 micrones, e.g., cerca de 100 a cerca de 500 micrones. En otra incorporación, al menos un excipiente tiene un tamaño de partícula promedio de cerca de 50 a cerca de 500 micrones, e.g., cerca de 100 a cerca de 500 micrones. En una de tales incorporaciones, un excipiente principal, i.e., un excipiente que comprende al menos 50% en peso la base, tiene un tamaño de partícula promedio de cerca de 50micrones a cerca de 500 micrones, e.g., cerca de 100 a cerca de 500 micrones. Las partículas en este intervalo de tamaño son particularmente útiles para los procesos de compresión directa. En una incorporación preferida de la invención, la base puede prepararse por un método de compresión directa.

[0137] En una de tales incorporaciones de la invención, la base es una tableta comprimida directamente, hecha de un polvo el cual esta sustancialmente libre de ligantes poliméricos solubles en agua y polímeros hidratados. Esta composición es ventajosa para mantener un perfil de disolución de liberación inmediata, minimizando los costos de procesamiento y de materiales, y proporciona una óptima estabilidad física y química de la forma de dosificación.

[0138] En incorporaciones en las cuales la base se prepara por compresión directa, los materiales que comprende la base, e.g., el ingrediente o ingredientes activos y los excipientes, se mezclan juntos, preferiblemente como polvos secos, y se alimentan dentro de un aparato que aplica presión y forma una base . Se puede usar cualquier aparato adecuado que compacte, incluyendo por ejemplo un rodillo compactador tal como un rodillo quilsonador de gota; o una prensa convencional de tabletas. Preferiblemente, la base se forma por compactación usando una prensa rotatoria de tabletas como es conocido en el arte. En una prensa rotatoria de tabletas un volumen medido de polvo se llena dentro de la cavidad de un molde, el cual rota como parte de una "tabla de molde" desde la posición de llenado hasta la posición de compactación donde el polvo es compactado entre un punzón superior y un más bajo a un posición de eyección donde la tableta resultante se empuja por el punzón inferior desde la cavidad del molde. El proceso de compresión directa permite la minimización o eliminación de solubles en agua, ligantes

poliméricos no sacáridos tales como polivinil pirrolidona, alginatos, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa y similares, los cuales pueden tener un efecto adverso en la disolución.

[0139] En una incorporación preferida, la base se prepara por los métodos de compresión y aparatos descritos en el co-apéndice de U.S. Application Serial No 09/966, 509, páginas 16-27, la divulgación de la cual se incorpora aquí por referencia. Específicamente, la base se hace usando un módulo rotatorio de compresión que comprende una zona de llenado, una zona de inserción, una zona de compresión, una zona de eyección una zona de purga en un único aparato que tiene un construcción de doble fila de moldes como se muestra en la Figura 6 de U.S. Application Serial No 09/966, 509. Los moldes del módulo de compresión se llenan preferiblemente usando la ayuda de vacío, con filtros colocados en o cerca de cada molde. La zona de purga del módulo de compresión incluye un sistema opcional de recuperación de polvo para recuperar el exceso de polvo de los filtros y retomar el polvo en exceso a los moldes.

[0140] En otra incorporación, la base se prepara por un método de granulación en húmedo, en el cual el ingrediente o ingredientes activos, los excipientes apropiados, y una solución o dispersión de un ligante húmedo (e.g. una pasta cocida de almidón o una solución de polivinilpirrolidona) se mezclan y granulan. Aparatos adecuados para granulación en húmedo

incluyen los de bajo esfuerzo, e.g., mezcladores planetarios; mezcladores de alto esfuerzo, y los lechos fluidos, que incluyen lechos fluidos rotatorios. El material granulado resultante se seca y opcionalmente se seca y se mezcla con ingredientes adicionales, e.g., adyuvantes y / o excipientes tales como por ejemplo lubricantes, colorantes y similares. La mezcla final seca, se adecua entonces para la compresión, por los métodos descritos en los párrafos anteriores.

[0141] Los métodos de compresión directa y los procesos de granulación en húmedo se conocen en el arte, y se describen en detalle en, por ejemplo, Lachman, et al., *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, capítulo 11 (3ª ed. 1986).

[0142] En otra incorporación la base se prepara por moldeo por deformación térmica, usando los métodos y los aparatos, descritos en el co-apéndice de U.S. Patent Application Serial No 09/966, 450, páginas 57 – 63, la divulgación de la cual se incorpora aquí por referencia. En esta formulación, la base se forma por inyección de un material inicial en la forma de fluido dentro de una cabina de moldeo. El material inicial preferiblemente comprende un ingrediente activo y un material que se deforma térmicamente a una temperatura sobre el punto de fusión del material de deformación térmica pero por debajo de la temperatura de descomposición del ingrediente activo.

El material se enfría y solidifica en la cabina de moldeo en una forma formada (i.e., que tiene la forma del molde).

[0143] De acuerdo con este método, el material inicial debe estar en forma de fluido. Por ejemplo, puede comprender partículas sólidas suspendidas en una matriz fundida, por ejemplo una matriz de polímero. El material inicial puede estar completamente fundido o en forma de pasta. El material inicial puede comprender un ingrediente activo disuelto en un material fundido. Alternativamente, el material inicial puede hacerse disolviendo un sólido en un solvente, el cual se evapora de la solución inicial después que esta ha sido moldeada.

[0144] En otra incorporación, la base se prepara por moldeo por ciclos térmicos, usando los métodos y los aparatos descritos en el co-ápendice de U.S. Patent Application Serial No 09/966, 497, páginas 27 – 51, la divulgación de la cual se incorpora aquí por referencia. En esta incorporación, la base se forma por inyección de un material inicial en forma fluida dentro de una cabina de moldeo calentada. El material inicial, preferiblemente comprende un ingrediente activo y un material termoplástico a una temperatura sobre la temperatura del sistema del material termoplástico pero por debajo de la temperatura de descomposición del ingrediente activo. El material de partida se enfría y solidifica en la cabina de moldeo en una forma formada (i.e., que tiene la forma del molde).

[0145] El material de partida puede comprender cualquier material comestible el cual se deseé incorporar dentro de la forma formada, que incluye ingredientes activos tales como aquellos ingredientes previamente descritos con respecto a la base, nutrientes, vitaminas, minerales sabores, endulzantes, y similares. Preferiblemente el material de partida comprende un ingrediente activo y un material que se deforma térmicamente. El material que se deforma térmicamente puede ser cualquier material comestible que sea fluido a una temperatura entre cerca de 37 y cerca de 250°C, y que sea sólido a semisólido a una temperatura entre cerca de -10°C y cerca de 23°C. Los materiales preferidos que se deforman térmicamente, incluyen polímeros solubles en agua tales como polialquilenos glicoles, óxidos de polietileno, derivados y ésteres de sacarosa; grasas tales como mantequilla de cacao, aceite vegetal hidrogenado tal como aceite de almendra de palma, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, aceite de semillas de soja; ácidos grasos libres y sus sales: mono di y triglicéridos, fosfolípidos, ceras tales como cera carnauba, cera espermaceti, cera de abejas, cera de candelilla, cera de goma laca, cera microcristalina, y ceras de parafina; grasas que contienen mezclas tales como chocolate; azúcar en la forma de un cristal amorfo tal como la que se usa para hacer confites duros, azúcar en solución sobresaturada tal como la que se usa para hacer formas de pasta de azúcar; soluciones de polímeros de baja humedad tal como mezclas de gelatina y otros hidrocoloides contenidos en agua hasta cerca del 30% tal como

aquellos usados para hacer confitería en forma de gomas. En una incorporación particularmente preferida, el material que se deforma térmicamente es una mezcla de grasas y mono y diglicéridos.

[0146] En otra incorporación, la base puede ser una base hueca o evacuada. Por ejemplo, la base puede ser la cubierta de una cápsula vacía. Alternativamente, una base hueca se puede preparar por ejemplo por moldeo. En una de tales métodos, el material fluido se inyecta dentro de la cavidad de un molde, la cavidad se lleva a una temperatura a la cual la superficie externa de la base (la cual está en contacto con el molde) empieza a solidificarse o deformarse. El exceso del material fluido del centro de la base se retira del molde usando un medio adecuado, por ejemplo una bomba de pistón. En otro de tales métodos, una cápsula vacía se usa como una sub-base, y se forma una capa de recubrimiento sobre ella por los métodos conocidos en el arte tales como por ejemplo, recubrimiento por rociado, recubrimiento por inmersión, o moldeo por ciclos térmicos como se describe en el co-apéndice de U.S. Patent Application Serial No. 09/966, 497, páginas 27-51, la divulgación de la cual se incorpora aquí por referencia.

[0147] En el método y aparato de moldeo por ciclos térmicos de U.S. Patent Application Serial No. 09/966, 497, se emplea un módulo de moldeo por ciclos térmicos que tiene la configuración general que se muestra en la Figura 3 de ella. El módulo de moldeo por ciclos térmicos 200 comprende un

rotor 202 alrededor del cual se dispone una pluralidad de moldes 204. El módulo de moldeo por ciclos térmicos incluye un depósito 206 (ver Figura 4) para la tenencia del material del fluido para hacer la base. Adicionalmente, el módulo de moldeo por ciclos térmicos está proveído de un sistema de control de temperatura para calentar y enfriar rápidamente las unidades de molde. Las Figuras 55 y 56 representan el sistema de control de temperatura 600.

[0148] En esta incorporación, las unidades de molde preferiblemente comprenden montajes de centro de molde 212 y montajes superiores de molde 214 como se muestra en la Figura 26C, los cuales son compañeros de las cavidades de molde que tienen la forma deseada de la base. Cuando el rotor 202 rota, los montajes opuestos de molde de centro y de molde superior se cierran. El material fluido de la base el cual se calienta hasta un estado fluido en el depósito 206 se inyecta dentro de las cavidades de molde resultantes. La temperatura del material de base fluido entonces se disminuye, endureciendo el material de base fluido en las bases. Los montajes de molde se abren y se eyectan las bases.

[0149] En ciertas incorporaciones de la invención, la base además puede comprender un subrecubrimiento, aplicado por cualquier método, por ejemplo por rociado, o moldeo. En ciertas otras incorporaciones de la invención, la base puede estar sustancialmente libre de un subrecubrimiento.

[0150] En otras incorporaciones de la invención, la base contiene al menos en parte uno o más insertados. Los insertados se pueden hacer en cualquier forma o tamaño. Por ejemplo, se pueden hacer insertados formados irregularmente, tal que las formas no tienen más que un eje de simetría. También se pueden hacer insertados formados cilíndricamente. El insertado se puede preparar por métodos convencionales, tales como encuadramiento o compresión. En una incorporación preferida, el insertado se prepara usando el método y el aparato de moldeo por deformación térmica descrito anteriormente, descritos en el co-apéndice de U.S. Patent Application Serial No. 09/986, 450, páginas 57-63.

[0151] En una incorporación de la invención, el insertado puede tener un diámetro promedio de cerca de 100 a cerca de 1000 micrones. En otra incorporación de esta invención el insertado puede tener un diámetro promedio o grosor de cerca del 10% a cerca del 90% del diámetro o grosor de la base. Aun en otra incorporación de esta invención, la base puede comprender una pluralidad de insertados.

[0152] En otra incorporación, el insertado puede tener un diámetro promedio, longitud o grosor mayor que cerca del 90% del diámetro o grosor de la base, por ejemplo el insertado puede tener una longitud promedio mayor que cerca del 100% del grosor de la base.

[0153] En otra incorporación de la invención, la base, el insertado (si se emplea) o ambos comprenden un dispositivo microelectrónico (e.g., un "chip" electrónico) el cual se puede usar como un componente activo o de control, por ejemplo la tasa de liberación de los ingredientes activos en la base o el insertado en respuesta a una señal de entrada. Ejemplos de tales dispositivos microelectrónicos son los siguientes:

[0154] (1) Integrados, dispositivos de respuesta terapéutica autorregulada que incluyen biosensores, dispositivos de retroalimentación electrónica y de liberación de drogas contra medidas, los cuales están totalmente integrados. Tales dispositivos eliminan la necesidad de telemetría y la intervención humana y están divulgados, por ejemplo, en www.chiprix.com/products.html, la cual se incorpora aquí por referencia;

[0155] (2) Sistemas de imágenes diagnósticas miniaturizados los cuales comprenden una cápsula tragable que contiene una video cámara, y se divulgan por ejemplo en www.givenimaging.com/usa/default.asp, la cual se incorpora aquí por referencia;

[0156] (3) Monitores subcutáneos de glucosa, los cuales comprenden dispositivos sensores implantables o insertables, los cuales detectan cambios en la concentración de glucosa en el fluido intestinal y comunican a un detector externo y el dispositivo almacena el dato. Tales dispositivos se

divulgan, por ejemplo, en www.applied-medical.co.uk/glocose.htm, la cual se incorpora aquí por referencia;

[0157] (4) Dispositivos micro mostradores de información visual "microdisplay" que ayudan a la visión, encapsulados en un lente intraocular artificial. Tales dispositivos incluyen un receptor para la fuente de suministro, recuperación de datos y reloj, y un "chip para lanzar ordenes LED en miniatura unido a un circuito conductor y micro-óptica, y están divulgados, por ejemplo, en <http://ios.oe.uni-duisberg.de/e/>, la cual se incorpora aquí por referencia. El dispositivo "microdisplay" recibe una corriente de bit + una señal de energía sin alambres de una cámara CMOS de alto intervalo dinámico colocada afuera del ojo, la cual genera un cuadro en blanco y negro que se convierte por una unidad de procesamiento de señales digitales en una corriente de bit en serie con una tasa de datos de aproximadamente 1 Mbit/s. La imagen se proyecta sobre la retina;

[0158] los "microchips" se usan para estimular las células dañadas de la retina, ordenándoles a enviar señales visuales al cerebro para pacientes con degeneración macular u otros desordenes de la retina. El chip es de mm x 25 micrones, y contiene aproximadamente 5000 celdas solares microscópicas ("microfotodiodos"), cada una con su propio electrodo estimulador. Estos microfotodiodos convierten la energía de la luz de imágenes en impulsos electroquímicos que estimulan las células funcionales restantes de la retina en

[0160] Registros personales UV-B, los cuales son dispositivos grado instrumento para medir y registrar la exposición a UV-B y fijarlos en un reloj de pulso. Ellos también pueden ponerse como un parche.

[0161] La cubierta (o recubrimiento) de la presente invención puede comprender cualquier material que pueda ser moldeado, incluyendo por ejemplo, formadores de película, materiales hidrofóbicos de bajo punto de fusión, polímeros gelificantes, espesantes, materiales termoplásticos, carbohidratos que no cristalizan, plastificantes, adyuvantes y excipientes.

[0162] En ciertas incorporaciones preferidas de la invención, la cubierta se prepara por moldeo. En tales incorporaciones, la cubierta se hace de un material fluido. El material fluido puede ser un material comestible que sea fluido a una temperatura entre cerca de 37°C y 250°C, y que sea sólido, o pueda formar un gel a una temperatura entre cerca de -10°C y cerca de 35°C. Cuando éste esté líquido o en el estado fluido, el material fluido puede comprender un componente disuelto o fundido, y opcionalmente un solvente tal como por ejemplo agua o solventes orgánicos, o combinaciones de los mismos. El solvente puede removerse parcial o sustancialmente por secado. Materiales fluidos adecuados incluyen aquellos que comprenden formadores de película; espesantes tales como polímeros que forman geles o hidrocoloides; materiales termoplásticos, materiales hidrofóbicos de bajo punto de fusión tales como grasas y ceras; carbohidratos que no cristalizan; y

similares. En una incorporación, la cubierta preferiblemente comprende al menos cerca del 50%, preferiblemente al menos cerca del 80%, aun más preferiblemente al menos cerca del 90% de un material seleccionado de formadores de película, polímeros que forman geles, materiales termoplásticos, materiales hidrofóbicos de bajo punto de fusión, azúcares que no cristalizan o alcoholes azúcar, y mezclas de los mismos. En otra incorporación, la cubierta comprende al menos cerca del 50%, preferiblemente al menos cerca del 80%, aun más preferiblemente al menos cerca del 90% de un material seleccionado de formadores de película, polímeros que forman geles, materiales hidrofóbicos de bajo punto de fusión, y mezclas de los mismos.

[0163] Cualquier formador de película conocido en el arte es adecuado para uso en el material fluido de la cubierta de la presente invención. Ejemplos de formadores de película adecuados incluyen pero no se limitan a, polivinilalcohol (PVA), hidroxipropil almidón, hidroxietil almidón, pululano, metil-etil-almidón, carboximetil almidón, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), hidroxibutilmetilcelulosa (HBMC), hidroxietilmetilcelulosa (HEEC), hidroxietilhidroxipropilmetilcelulosa (HEMPMC), ácido metacrílico y copolímeros de éster metacrílico, co-polímeros del polivinilalcohol y del polietilenglicol, co-polímeros del óxido de polietileno y la polivinilpirrolidona, gelatina, proteínas tales como proteína de suero, proteínas coagulables tales como albúmina, caseína y aislados de caseína,

proteína de soya y aislados de proteína de soya, almidones pregelatinizados, almidones modificados formadores de película, y polímeros, derivados y mezclas de los mismos.

[0164] Un compuesto adecuado de hidroxipropilmetilcelulosa es el "HPMC 2910", el cual es un éter de celulosa que tiene un grado de sustitución de cerca de 1.9 y una sustitución molar de hidroxipropilo de 0.23, y que contiene, basado sobre el peso total del compuesto, de cerca del 29% a cerca del 30% de grupos metilo y de cerca del 7% a cerca de 12% de grupos hidroxipropilo. El HPMC 2910 esta disponible comercialmente de Dow Chemical Company bajo el nombre de marca, METHOCEL E: METHOCEL E5, el cual es un grado de HPMC-2910 adecuado para uso en la presente invención, tiene una viscosidad de cerca de 4 a 6 cps (4 a 6 milipascal-segundos) a 20°C en una solución acuosa al 2%, determinada en un viscosímetro Ubbelohde. Similarmente, el METHOCEL E6 es adecuado para uso en la presente invención tiene una viscosidad de cerca de 5 a 7 cps (5 a 7 milipascal-segundos) a 20°C en una solución acuosa al 2%, determinada en un viscosímetro Ubbelohde. El METHOCEL E15, el cual es un grado de HPMC-2910 adecuado para uso en la presente invención tiene una viscosidad de cerca 15000 cps (15 milipascal-segundos) a 20°C en una solución acuosa al 2%, determinada en un viscosímetro Ubbelohde. Como se usa aquí, "grado de sustitución" significará el número promedio de grupos sustituyentes unidos al

anillo de glucosa anhidra, "sustitución molar de hidroxipropilo" significará el número de moles de hidroxipropilo por mol de glucosa anhidra.

[0165] Un alcohol polivinílico adecuado y un co-polímero del polietilenglicol está comercialmente disponible de BASF Corporation bajo el nombre de marca KOLLICOAT IR.

[0166] Como se usa aquí, "almidones modificados" incluye almidones que han sido modificados por entrecruzamiento, químicamente modificados para mejorar la estabilidad o mejorar el funcionamiento, o físicamente modificados para mejorar las propiedades de solubilidad u optimizar el funcionamiento. Ejemplos de almidones modificados químicamente son bien conocidos en el arte, típicamente incluyen aquellos almidones que han sido tratados químicamente para reemplazar algunos de sus grupos hidroxilo con grupos éster o éter. Como se usa aquí, el entrecruzamiento puede ocurrir en almidones modificados cuando dos grupos hidroxilo sobre moléculas vecinas de almidón se unen químicamente. Como se usa aquí, "almidones pregelatinizados" o "almidones instantáneos", se refiere a almidones modificados que han sido pre-humedecidos y luego secados para aumentar su solubilidad en agua fría. Almidones modificados adecuados están comercialmente disponibles de varios proveedores tales como, por ejemplo, A.E. Staley Manufacturing Company, and Nacional Starch & Chemical Company. Un almidón modificado que forma película adecuado, incluye el

pregelatinizado ceroso de almidones derivados del maíz, que se encuentra disponible comercialmente de National Starch & Chemical Company bajo los nombres de marca PURITY GUM y FILMSET, y derivados, co-polímeros, y mezclas de los mismos. Tales almidones cerosos de maíz contienen típicamente, basado sobre el peso total del almidón, de cerca de 0 por ciento a cerca de 18 por ciento de amilasa y de cerca de 100% a cerca de 88% de amilopectina.

[0167] Otros almidones modificados formadores de película adecuados incluyen almidones hidroxipropilados, en los cuales algunos de los grupos hidroxilo del almidón han sido eterificados con grupos hidroxipropilo, usualmente vía tratamiento con óxido de propileno. Un ejemplo de un almidón hidroxipropilado adecuado que posee propiedades para formar películas está disponible de Grain Processing Company bajo el nombre de marca, PURE-COTE 8790.

[0168] Dextrinas adecuadas de tapioca para uso como formadoras de película incluyen aquellas disponibles de National Starch & Chemical Company bajo los nombres de marca CRYSTAL GUM o K-4484, y derivados de los mismos tales como almidón modificado del alimento derivado de la tapioca, el cual esta disponible de National Starch & Chemical Company bajo los nombres de marca PURITY GUM 40, y co-polímeros y mezclas de los mismos.

[0169] Cualquier espesante conocido en el arte es adecuado para uso en el material fluido de la presente invención. Ejemplos de tales espesantes incluyen pero no se limitan a: hidrocoloides (también referidos aquí como polímeros que melifican) tales como alginatos, agar, goma guar, algarroba, carragenina, tara, goma arábica, tragacanto, pectina, xantano, gellan, maltodextrina, galactomanan, pustulan, laminarina, escleroglucan, , goma arábica, inulina, pectina, whelan, rhamsan, zooglan, metilan, quitina, ciclodextrina, quitosan, arcillas, almidones que melifican tales como almidones hidrolizados con ácido, y derivados y mezclas de los mismos. Hidrocoloides espesantes adecuados incluyen soluciones de polímeros de baja humedad tales como mezclas de gelatina y otros hidrocoloides con contenidos en agua hasta del 30%, tales como por ejemplo aquellos usados para hacer confituras en forma de "gomas". Espesantes adicionales adecuados incluyen carbohidratos cristalizables, y similares, y derivados y combinaciones de los mismos. Carbohidratos cristalizables adecuados incluyen los monosacáridos y los oligosacáridos. Los monosacáridos incluyen las aldohexosas e.g., Los isómeros D y L de la alosa, astrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, y las cetohexosas e.g., los isómeros D y L de la fructosa y la sorbosa junto con sus análogos hidrogenados; e.g., el glucitol (sorbitol), y el manitol son los preferidos. De los oligosacáridos, los disacáridos 1,2 sacarosa y trehalosa, los disacáridos 1,4 maltosa, lactosa, y celobiosa, y los disacáridos 1,6 gentiobiosa y melibiosa, así como también los trisacáridos rafinosa junto

con las formas isoméricas de la sacarosa conocidas como isomaltosa y su análogo hidrogenado isomalta. Otras formas hidrogenadas de disacáridos reducidos (tales como maltosa y lactosa), por ejemplo manitol y lactitol son las preferidas. Adicionalmente, las formas hidrogenadas de las aldopentosas; e.g., D y L ribosa, arabinosa, xilosa, y lixosa y las formas hidrogenadas de las aldotetrosas: e.g., D y L eritrosa y treosa se prefieren y son ejemplificadas por el xilitol y el eritritol respectivamente.

[0170] En una incorporación de la invención, el material fluido comprende gelatina como polímero gelificante. La gelatina es un polímero natural termogelificante. Esta es una mezcla insípida e incolora de proteínas derivadas de la clase de las albúminas las cuales ordinariamente son solubles en agua caliente. Se usan comúnmente dos tipos de gelatina, la Tipo A y Tipo B. La gelatina Tipo A es un derivado del tratamiento con ácido de las materias primas. La Tipo B es un derivado del tratamiento con álcali de las materias primas. El contenido de humedad de la gelatina, así como también su fuerza de Floración, composición y condiciones de procesamiento de la gelatina original determinan su temperatura de transición entre líquido y sólido. La Floración es una medida estándar de la fuerza de un gel de gelatina y esta generalmente correlacionada con el peso molecular. La Floración se define como el peso en gramos requerido para mover un émbolo plástico de media pulgada de diámetro, 4 mm dentro de un gel de gelatina al 6.67% que ha sido mantenido a 10°C por 17 horas. En una incorporación preferida, el material

fluido es una solución acuosa que comprende 20% de gelatina de piel de cerdo con una floración de 275, 20% de gelatina de piel de cerdo con una floración de 250, y aproximadamente 60 % de agua.

[0171] Gomas del xantano adecuadas incluyen aquellas disponibles de C.P. Kelco Company bajo los nombres de marca KELTROL 1000, XANTROL 180 O K9B310.

[0172] Materiales termoplásticos adecuados se pueden moldear y formar cuando se calientan, e incluyen ambos polímeros solubles e insolubles en agua que generalmente son lineales, no entrecruzados, ni fuertemente enlazados con hidrógeno a las cadenas adyacentes de polímero. Ejemplos de materiales termoplásticos adecuados incluyen: derivados de celulosa modificada químicamente tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metil celulosa (MC), acetato de celulosa (CA), etil celulosa (EC), acetato butirato de celulosa (CAB), propionato de celulosa; polímeros del vinilo tales como polivinil alcohol (PVA) y polivinil pirrolidona (PVP); almidones termoplásticos; proteínas modificadas natural y químicamente tales como gelatina, aislados de proteína de soya, proteínas de suero, proteínas miofibrilares y los caseinatos de proteína derivados de la leche, y derivados y combinaciones de las misma. Otros materiales termoplásticos adecuados incluyen azúcar en forma de cristales amorfos tal como se usa para hacer confites duros.

[0173] Arcillas adecuadas incluyen esmectitas tales como bentonita, caolín, y laponita, trisilicato de magnesio, silicato de magnesio y aluminio, y similares, y derivados y mezclas de los mismos.

[0174] El "almidón ácido hidrolizado", como se usa aquí, es un tipo de almidón modificado que resulta de tratar una suspensión de almidón con ácido diluido a temperatura por debajo del punto de gelificación del almidón. Durante la hidrólisis ácida, la forma granular del almidón se mantiene en la suspensión de almidón, y la reacción de hidrólisis se termina por neutralización, filtración y secado una vez se haya alcanzado el grado de hidrólisis deseado. Como resultado el tamaño molecular promedio de los polímeros del almidón se reduce. Almidones ácido hidrolizados (también conocidos como "almidones de ebullición fina") tienden a tener una viscosidad en caliente mucho más baja que el mismo almidón nativo, así como también una fuerte tendencia a melificarse cuando se enfría.

[0175] "Almidones gelificantes", como se usa aquí, incluye aquellos almidones que, cuando se combinan con agua y se calientan a una temperatura suficiente para formar una solución, forman después por enfriamiento un gel a temperaturas por debajo del punto de gelificación del almidón. Ejemplos de almidones gelificantes incluyen pero no se limitan a: almidones hidrolizados por ácido tales como los que se encuentran

comercialmente disponibles de Grain Processing Corporation bajo el nombre de marca PURE-SET B950; hidroxipropil dialmidón fosfato tal como el que se encuentra disponible de Grain Processing Corporation bajo el nombre de marca PURE-GEL B990 y mezclas de los mismos.

[0176] Materiales hidrofóbicos de bajo punto de fusión adecuados pueden comprender ésteres de ácidos grasos con la sacarosa; grasas tales como mantequilla de cacao, aceites vegetales hidrogenados tales como aceite de almendra de palma, aceite de semillas de algodón, aceite de girasol, y aceite de soya; ácidos grasos libres y sus sales: mono di y triglicéridos, fosfolípidos, ceras tales como cera carnauba, cera espermaceti, cera de abejas, cera de candelilla, cera de goma laca, cera microcristalina, y ceras de parafina; grasas que contienen mezclas tales como chocolate.

[0177] Carbohidratos no cristalizables adecuados incluyen azúcares no cristalizables tales como polidextrosa, e hidrolizados de almidón, e.g., jarabe de glucosa, jarabe de maíz, y jarabe de maíz alto en fructosa; y azúcares alcohol no cristalizables tales como jarabe de maltitol.

[0178] Otros materiales fluidos adecuados incluyen azúcar en solución sobresaturada tal como se usa para hacer formas de pasta de azúcar.

[0179] El material fluido para hacer la base o la cubierta por moldeo puede comprender opcionalmente adyuvantes o excipientes, los cuales pueden comprender hasta cerca del 20% en peso del material fluido. Ejemplos de adyuvantes o excipientes adecuados incluyen plastificantes, desagregantes, humectantes, surfactantes, agentes antiespumantes, colorantes, saborizantes, endulzantes, opalescentes, y similares. En una incorporación preferida, el material fluido comprende menos del 5% de humectantes, o alternativamente es sustancialmente libre de humectantes, tales como glicerina, sorbitol, maltitol, xilitol, o propilén glicol. Los humectantes han sido tradicionalmente incluidos en películas preformadas empleadas en procesos de envoltimiento, tales como los que se describen en U.S Patent Nos. 5, 146, 730 y 5,459,983, para asegurar adecuada flexibilidad o plasticidad o adherencia de la película durante el proceso. Funcionan como humectantes por que enlazan y retienen agua en la película. Las películas preformadas usadas en procesos de envoltimiento pueden comprender típicamente hasta el 45% de agua. La presencia de humectantes, prolonga desventajosamente el proceso de secado, y puede afectar adversamente la estabilidad de la forma de dosificación terminada.

[0180] Un plastificante conocido en el arte farmacéutico es adecuado para uso en la presente invención, y puede incluir, pero no se limita a: polietilenglicol; glicerina; citrato de trietilo; sebacato de dibutilo; aceites vegetales tales como aceite de castor; surfactantes tales como polisorbatos,

laurel sodio sulfatoa, y dioctil sodio sulfosuccinatos; propilen glicol; mono acetato de de glicerol; diacetato de glicerol; triacetato de glicerol; gomas naturales y mezclas de los mismos. En soluciones que contienen un éter de celulosa , formador de película , un plastificante adicional puede estar presente en una cantidad, basada sobre el peso total de la solución, de cerca del 0% a cerca del 40 %. En ciertas incorporaciones, la cubierta esta sustancialmente libre plastificantes, i.e., contiene menos de cerca del 1%, es decir menos de cerca del 0.01% de plastificantes.

[0181] En una incorporación preferida de la invención, la cubierta terminada de la forma de dosificación comprende al menos cerca del 80%, preferiblemente al menos cerca del 90% de un material seleccionado de formadores de película, polímeros gelificantes (hidrocoloides), materiales termoplásticos, materiales hidrofóbicos de bajo punto función, azúcares no cristalizables, y mezclas de los mismos. La cubierta de la presente invención se puede formar por inyección o moldeo, minimizando ventajosamente o eliminando la necesidad de una capa interior de relleno para compresión directa, tal como celulosa microcristalina, lactosa secada por rociado, sales minerales tales como fosfato de calcio, azúcares cristalinos tales como sacarosa, dextratos y similares. Estos materiales podrían detraer desventajosamente la claridad y la estabilidad de la cubierta. Preferiblemente la cubierta de la presente invención comprende menos de cerca del 10%, e.g., menos de cerca del 1%, o menos del cerca del 0.1% de capa interior de

relleno para compresión directa. Las cubiertas de la presente invención están así mejoradas sobre la cubiertas recubiertas por compresión, las cuales típicamente comprenden al menos cerca del 30% de capa de relleno para compresión directa, como se divulga, por ejemplo, en WO 00/18447.

[0182] En otra incorporación preferida de la invención, la cubierta comprende cualquiera de las composiciones descritas en el apéndice de U.S. patent application Serial No.—[attorney docket. No MCP 320], la cual se incorpora aquí por referencia.

[0183] En otra incorporación preferida de la invención, la cubierta comprende cualquiera de las composiciones descritas en el apéndice de U.S. patent application Serial No.—[attorney docket. No MCP 321], la cual se incorpora aquí por referencia.

[0184] En otra incorporación preferida de la invención, el material fluido comprende un formador de película tal como un éter de celulosa, e.g., hidroxipropilmetilcelulosa o un almidón modificado, e.g., almidón ceroso de maíz, opcionalmente un suplemento, tal como polícarbohidratos, e.g., maltodextrina; opcionalmente un espesante, tal como un hidrocoloide, e.g., goma de xantano o carragenina, o azúcar, e.g., sacarosa; opcionalmente un plastificante, e.g., polietilen glicol, propilen glicol, aceites vegetales tales como aceite de castor, glicerina, y mezclas de los mismos..

[0185] Aun en otra incorporación preferida, la cubierta contiene, basado sobre el peso total de sólidos secos de la composición de la cubierta, de cerca del 25 por ciento a cerca del 80 por ciento, e.g., de cerca del 50 a cerca del 75 por ciento, de un formador de película como un almidón químicamente modificado, e.g., almidón hidroxipropilado; de cerca de 0.10 por ciento a cerca del 33 por ciento, e.g., de cerca del 0.15 por ciento a cerca del 1 por ciento, o de cerca del 10 por ciento a cerca del 25 por ciento de un agente espesante; y de cerca del 11 por ciento a cerca del 60 por ciento, e.g., de cerca del 20 por ciento a cerca del 40 por ciento de un plastificante.

[0186] En una incorporación en donde el formador de película es un almidón modificado químicamente, el espesante se puede seleccionar del grupo que consiste de kappa o iota carragenina, maltodextrina, goma gellan, agar, almidón gelificante y derivados y mezclas de los mismos.

[0187] En una incorporación en donde el formador de película es almidón modificado químicamente, el plastificante se puede seleccionar del grupo que consiste de glicerina, propilen glicol, polietilenglicol, alcoholes azúcar y derivados y mezclas de los mismos.

[0188] En ciertas otras incorporaciones preferidas de la invención, la cubierta esta sustancialmente libre de de gelatina, i.e., contienen menos de cerca del 1 %, o menos de cerca del 0.01% de gelatina.

[0189] En ciertas otras incorporaciones, la cubierta está sustancialmente libre de materiales derivados de bovinos, i.e., contienen menos de cerca de del 1 %, o menos de cerca del 0.01% de materiales derivados de bovinos.

[0190] En una incorporación preferida de la invención, la cubierta se aplica a la base en la forma de un material fluido usando el método y el aparato para moldeo por ciclos térmicos descrito en el co-apéndice de U.S. Patent Application Serial No 09/966, 497, páginas 27 – 51, la divulgación de la cual se incorpora aquí por referencia. En esta incorporación, la cubierta se aplica usando un módulo de moldeo por ciclos térmicos que tiene la configuración general que se muestra en la Figura 3 en ella. El módulo de moldeo por ciclos térmicos 200 comprende un rotor 202 alrededor en el cual se dispone una pluralidad de moldes 204. El módulo de moldeo por ciclos térmicos incluye un depósito 206 (ver Figura 4, en ella) para la tenencia del material del fluido para hacer la base. Adicionalmente, el módulo de moldeo por ciclos térmicos esta proveído de un sistema de control de temperatura para calentar y enfriar rápidamente las unidades de molde. Las Figuras 55 y 56 representan el sistema de control de temperatura 600.

[0191] El módulo de moldeo por ciclos térmicos, preferiblemente es del tipo que se muestra en la Figura 28 A del co-apéndice de U.S. Patent Application Serial No 09/966, 497, que comprende una serie de unidades de molde 204. Las unidades de molde 204 alternadamente comprenden los montajes de molde superior 214, los montajes de molde central rotatorio 212 y los montajes de molde inferior 210 como se muestra en la Figura 28 C. Las bases se transfieren continuamente a los montajes de moldes, los cuales entonces se cierran sobre las bases. El material fluido de la cubierta, el cual se calienta hasta el estado fluido en el depósito 206, se inyecta dentro de las cavidades de los moldes creados al cerrar los montajes de los moldes. La temperatura del material fluido de la cubierta entonces se disminuye, endureciéndolo. Los montajes de los moldes se abren y eyectan las bases recubiertas. En una incorporación particular, el recubrimiento se realiza en dos etapas, recubriendo cada mitad de las bases separadamente, como se muestra en el diagrama de flujo de la Figura 28 B del co-apéndice de U.S. Patent Application Serial No 09/966, 497, vía rotación del montaje de molde central.

[0192] En otra incorporación, la cubierta se puede preparar usando moldeo por deformación térmica como se describe en el co-apéndice U.S. Patent Application Serial No 09/966, 450 páginas 57 – 63.

[0193] La cubierta de la presente invención puede tener un grosor variable, i.e. el grosor puede ser diferente en varios puntos sobre la cubierta. En general, el grosor de la cubierta en cualquier punto dado puede ser preferiblemente de cerca de 20 micrones a cerca de 30.000 micrones, por ejemplo de cerca de 5° a cerca de 500 micrones, es decir de de cerca de 50 a cerca de 125 micrones; o de cerca de 100 micrones a cerca de 100 micrones, es decir de cerca de 100 micrones a cerca de 400 micrones ; o de cerca de 500 micrones a cerca de 30.000 micrones, es decir de cerca de 500 micrones a cerca de 2.000 micrones.

[0194] En una incorporación, la cubierta de la presente invención ventajosamente tiene preferiblemente un alto lustre superficial. El lustre superficial de la cubierta de la cubierta y/o de la forma de dosificación terminada es preferiblemente de al menos 150 unidades de lustre, e.g., al menos de cerca de 175 unidades de lustre, e.g., o al menos de cerca de 210 unidades de lustre cuando se miden por el método dispuesto a continuación:

[0195] Las formas de dosificación se pueden analizar para determinar el lustre de la superficie usando un instrumento disponible de Tricor Systems Inc. (Elgin IL) bajo el nombre de marca TRI.COR MODEL 805A/806H SURFACE ANALYSIS SYSTEM y generalmente con el procedimiento descrito en "TriCor Systems WGLOSS 3.4 Model 805A/806H Surface Analysis System Reference

Manual" (1996), el cual esta aquí incorporado por referencia, excepto por las modificaciones de abajo.

[0196] Este instrumento usa un detector de cámara CCD, una fuente de luz difusa plana, compara muestras de tabletas con el estándar de referencia, y determina los valores promedio de lustre en un ángulo de incidencia de 60°. Durante su operación genera una imagen en escala de grises en donde la ocurrencia de píxeles más brillantes indica la presencia de más lustre en una región dada.

[0187] El instrumento también incorpora "software" que usa un método de agrupamiento para cuantificar el lustre: i.e., píxeles con brillos similares los cuales se agrupan para propósitos del promedio.

[0198] El "porcentaje de escala total" o "porcentaje ideal" que se pone (también referido como "porcentaje de grupo de muestra" puesto), se especifica por el usuario para designar la porción de los píxeles más brillantes sobre el umbral, esos serán considerados como un grupo y promediados en ese grupo. Como se usa aquí "Umbral", se define como la cantidad máxima del valor del lustre que no se incluirá en el cálculo del promedio del valor de lustre. Así, el fondo, o las áreas no lustradas de la muestra se excluirán de los cálculos del valor promedio de lustre. El método descrito en K. Fegley and C. Vesey, "The effect of Tablet Shape on the

Perception of High Gloss Film Coating Systems", el cual está disponible en www.olorcon.com desde marzo 18 de 2002 e incorporado aquí por referencia, se usa para minimizar los efectos resultantes de las diferentes formas de la tableta, y para reportar una medida que fuera comparable en toda la industria. (El 50% de ajuste del grupo de muestra se selecciona como el ajuste que aproxima lo mejor posible los datos análogos de las medidas de la aspereza de la superficie de la tableta.).

[0199] Después de la calibración inicial del instrumento usando una placa de calibración de referencia (190-228; 294 grados estándar; sin máscara, rotación 0, profundidad 0) se crea una medida de lustre estándar de superficie. Por ejemplo, una lustre estándar de superficie se obtuvo usando caplets recubiertas con gel disponibles de McNEIL-PPC. Inc., bajo el nombre de marca, EXTRA STRENGTH TYLENON GELCAPS. Luego se determinó el valor promedio de lustre para una muestra de 112 de tales caplets recubiertas con gel, mientras se empleaba una máscara completa de la visión de 25 mm (190-280) y se configuró el instrumento a los siguientes parámetros:

Rotación: 0

Profundidad: 0,25 pulgadas

Umbral de lustre: 95

% de escala total: 50%

Índice de Rotación: 1.57

El valor promedio de lustre de superficie para la referencia fue determinado como 269.

[0200] Las formas de dosificación con alto lustre de superficie son preferidas por los consumidores debido a su elegancia y estética y a su percibida facilidad de tragado. El lustre de superficie de la cubierta depende de un número de factores, que incluyen la composición de la cubierta, el método de formación de la cubierta, y si se usa un molde, a la final superficie sobre el molde.

[0201] Uno o más ingredientes activos pueden estar contenidos en la forma de dosificación de la invención, en la base, la cubierta, el insertado, o cualquier combinación de los mismos. En una incorporación de la invención, solamente la base comprende uno o más ingredientes activos. En otra incorporación de esta invención, solamente la cubierta comprende uno o más ingredientes activos. En aun otra incorporación de esta invención, solamente el insertado comprende uno o más ingredientes activos. En aun otra incorporación de esta invención, ambas la base y la cubierta comprenden uno o más ingredientes activos. En aun otra incorporación de esta invención, uno o más de: la base, la cubierta, o el insertado comprende uno o más ingredientes activos.

[0202] Las bases moldeadas, cubiertas o insertados, como se usa en esta invención preferiblemente están sustancialmente libres de poros que tengan un diámetro de 0.5 -5.0 micrones. Como se usa aquí, "sustancialmente libre" significa que el primer material moldado tiene un volumen de poro menor que cerca de 0.02cc/g, preferiblemente menor que cerca de 0.01cc/g, más preferiblemente menor que cerca de 0.005 cc/g, en el intervalo de diámetro de poro de 0.5 .5.0 micrones. Materiales típicos comprimidos tienen volúmenes de poro mayores que cerca de 0.0cc/g en este intervalo de diámetro de poro. El volumen del poro, el diámetro del poro y la densidad se pueden determinar usando un porosímetro con intrusión de mercurio: Quantachrome Instruments Pore Master 60, y asociado con un programa o software de computador conocido como "Porowin". El procedimiento se documenta en Quantachrome Instruments Pore Master 60 Manual. El PoreMaster determina ambos el volumen del poro y el diámetro del poro de un sólido o polvo por intrusión forzada de un líquido no humedecido (mercurio), lo cual implica evacuación de la muestra en una celda de muestra (penetrómetro), llenando la celda con mercurio para rodear la muestra con mercurio, aplicando presión a la celda de muestra por: (i) aire comprimido (hasta 50 psi máximo); y (ii) por un generador de presión hidráulica (aceite) (hasta 60000 psi máximo). El volumen intruído se mide como un cambio en la capacitancia cuando el mercurio se mueve desde fuera de la muestra dentro de sus poros por la presión aplicada. El diámetro del tamaño de poro correspondiente (d) al cual tiene lugar la intrusión se calcula directamente del por la llamada "Ecuación de Washburn":

$d = -4 (\cos \theta) / P$, donde θ es la tensión superficial del mercurio líquido, y θ es el ángulo de contacto entre el mercurio y la superficie de la muestra y P es la presión aplicada.

[0203] Equipo usado para las medidas del volumen del poro:

1. PoreMaster 60 de Quantachrome Instruments
2. Balanza analítica con una capacidad de pesado hasta 0.0001g
3. Desecador

[0204] Reactivos usados para la medición:

1. nitrógeno de alta pureza.
2. Mercurio triple destilado.
3. Líquido de alta presión (Dila AX, disponible de Shell Chemical Co.).
4. Nitrógeno líquido (para la trampa de enfriamiento de vapores de mercurio).
5. Isopropanol o metanol para la limpieza de las celdas de muestra.
6. Detergente líquido para la limpieza de las celdas.

[0205] Procedimiento:

Las muestras permanecen en paquetes sellados o según lo recibido en el desecador hasta el análisis. Se enciende la bomba de vacío, la trampa fría para vapores de mercurio se llena con nitrógeno líquido, se regula el suministro de gas comprimido a 55 psi., y el instrumento se enciende y se deja calentar por lo menos

30 minutos. Las celdas desocupadas del penetrómetro se ensamblan como se describe en el manual del instrumento y se registra su peso. La celda se instala en la estación de presión baja y se selecciona "evacuación y llenado del menó de análisis, y se emplean los siguientes parámetros:

Tiempo de Evacuación Fino: 1 min.

Tasa de Evacuación Fina: 10

Tiempo de Evacuación Grueso: 5 min.

[0206] La celda se (llenada con mercurio) se retira y se pesa. Luego la celda se desocupa en el depósito de mercurio, y dos tabletas de cada muestra se colocan en la celda, y la celda se reensambla. Luego se registra el peso de la celda y la muestra. Luego la celda se instala en la estación de baja presión, la opción baja presión se selecciona del menú y se fijan los siguientes parámetros:

Modo: Baja presión

Tasa de Evacuación Fina: 10

Evacuación Fina hasta: 200 d e mercurio.

Tiempo de Evacuación gruesa: 10 min.

Presión de llenado: Contacto + 0.1

Presión máxima: 50

Dirección: Intrusión y Extrusión

Repetición: 0

Angulo de contacto del mercurio: 140

Tensión superficial del mercurio: 480

[0207] La adquisición de datos ha comenzado. La presión vs. El volumen acumulativo intruído se dibuja y se muestra sobre la pantalla. Después que se completa el análisis a baja presión, la celda se retira de la estación de baja presión y se pesa nuevamente. El espacio encima del mercurio se llena aceite hidráulico, y la celda se ensambla y se instala en la cavidad de alta presión. Se ajustan los siguientes parámetros:

Modo: Tasa fija

Velocidad del motor: 5

Presión inicial: 20

Presión final: 60.000

Dirección: Intrusión – Extrusión

Repetición: 0

Longitud de llenado del aceite: 5

Angulo de contacto del mercurio: 140

Tensión superficial del mercurio: 480

[0208] La adquisición de datos ha comenzado. La presión vs. El volumen acumulativo intruído se dibuja y se muestra sobre la pantalla. Después que se completa la corrida de presión los datos de los archivos de baja y alta presión de la misma muestra se combinan.

[0209] En otra incorporación de la invención la base se cubre con dos o más porciones de cubierta, las cuales opcionalmente pueden ser visualmente distintas o composicionalmente o funcionalmente diferentes, la una de la otra. Como se usa aquí, el término "composicionalmente diferente" significa que tiene características que son fácilmente distinguibles por análisis químico cualitativo o cuantitativo, por ensayos físicos, o por observación visual. Por ejemplo, la primera y la segunda porciones de cubierta pueden contener diferentes ingredientes, o diferentes niveles de los mismos ingredientes, o la primera y segunda porciones de cubierta pueden tener diferentes propiedades químicas o físicas, diferentes propiedades funcionales, o ser distintas visualmente. Ejemplos de propiedades físicas y químicas que pueden ser diferentes incluyen la hidrofobicidad, higroscopicidad, elasticidad, plasticidad, esfuerzo a la tensión, cristalinidad y densidad. Ejemplos de propiedades funcionales que pueden ser diferentes incluyen la tasa y/o el grado de disolución del material en sí mismo o de una forma del ingrediente activo, la tasa de desintegración del material, la permeabilidad a los ingredientes activos, permeabilidad al agua o al medio acuoso, y similares. Ejemplos de diferencias visuales incluyen tamaño, forma, topografía u otras características geométricas, color, tonalidad, opacidad y lustre. En una de tales incorporaciones, los materiales de la primera y segunda cubierta se pueden distinguir visualmente el uno del otro, por ejemplo, las porciones diferentes visualmente pueden ser de diferente color, tonalidad, lustre, cualidades reflectivas, brillo, profundidad, formas, intensidad de color, opacidad, etc. Por ejemplo, la cubierta puede tener una porción roja y una porción amarilla, o una porción final plana y una porción lustrada, o una porción

opaca y una porción translúcida. En otra de tales incorporaciones, la primera y segunda porciones de cubierta pueden comprender diferentes materiales de cubierta. Por ejemplo, la primera y segunda porciones de cubiertas pueden comprender diferentes colorantes, opalescentes, formadores de película, etc. En otra de tales incorporaciones, la primera y segunda porciones de cubierta pueden tener diferente funcionalidad. Por ejemplo, la primera porción de cubierta puede funcionar como una membrana de difusión que contiene poros a través de los cuales pueden entrar fluidos de la forma de dosificación y se pueden liberar drogas disueltas desde una porción de base subyacente. En incorporaciones preferidas, en las cuales la porción de cubierta funciona como una membrana de difusión, la liberación de la droga desde la forma de dosificación puede describirse como controlada, prolongada, sostenidaza, extendida. En estas incorporaciones, la contribución a la disolución de la droga desde la porción tema de la cubierta, puede seguir cinéticas de orden cero, primer orden o segundo orden. La segunda porción de cubierta, por ejemplo puede funcionar como una matriz que erosiona desde la cual la droga dispersada en la segunda porción de cubierta se libera por la disolución de capas sucesivas de la superficie de la porción de cubierta.

[0210] En otra incorporación de la invención, la cubierta puede comprender dos porciones de cubierta, y cada porción de cubierta tiene una topografía diferente. Por ejemplo, en una incorporación particularmente preferida una primera porción de cubierta tiene perforaciones o huecos en ella, y una segunda porción de cubierta tiene una superficie exterior lisa, sin perforaciones o huecos en ella. En

otra incorporación, una primera porción de cubierta tiene indentaciones en ella, y una segunda porción tiene una superficie exterior lisa sin indentaciones en ella.

[0211] En otra incorporación particularmente preferida, una o ambas porciones de cubierta tienen "Protuberancias Braille" sobre la superficie exterior, para permitir a las personas ciegas identificar el contenido de la forma de dosificación.

[0212] La forma de dosificación de la invención también puede estar construida para impartir recubrimientos o cubiertas regulares o irregulares, continuas o discontinuas (i.e., por ejemplo varias porciones o patrones) a la base. Por ejemplo, se pueden proveer cubiertas con patrones de hoyuelo, similares a los de una bola de golf. Alternativamente, una porción de circunferencia de una base se puede recubrir con un material fluido y las porciones restante de la base con otro material fluido. Otro ejemplo de una cubierta irregular es un recubrimiento discontinuo que comprende huecos de porciones no recubierta alrededor de la base.

[0213] Realzados ó grabados (en la forma de letras, símbolos y similares) también se pueden proporcionar sobre la base. En cada caso, el material de recubrimiento puede ser aplicado selectivamente a cada superficie de la base no realzada o no grabada, o a la superficie de los realzados ó grabados. En una incorporación un primer recubrimiento (o porción de cubierta) puede aplicarse para cubrir la superficie no resaltada o no grabada de la base pero no la superficie de los resaltados o los grabados, y un segundo recubrimiento (o porción de cubierta)

se puede aplicar para cubrir la superficie de los resaltados y los grabados. Opcionalmente los materiales del primero y segundo recubrimiento pueden ser visualmente distinguibles el uno del otro.

[0214] Alternativamente, solamente una porción de la base puede estar recubierta mientras que el resto está no cubierta.

[0215] En una incorporación preferida, la invención proporciona una forma de dosificación que comprende una base que tienen una cubierta moldeada por inyección rodeando al menos una porción de la base.

[0217] En otra incorporación preferida, la invención proporciona una forma de dosificación que comprende una base que tiene una cubierta moldeada por ciclos térmicos, dispuesta sobre al menos una porción de la base.

[0218] En otra incorporación preferida, la invención proporciona una forma de dosificación que comprende un ingrediente activo en la cual la forma de dosificación se prepara por moldeo de un material fluido y la forma de dosificación no tiene más que un plano de simetría.

[0219] En otra incorporación de la invención, la forma de dosificación comprende una cubierta lisa aplicada a la base que es irregular en topografía. Tabletas típicas comprimidas que son regulares en topografía, i.e., tienen una superficie lisa,

pueden tener indentaciones o protrusiones a nivel microscópico por el orden de menos que cerca de 20 micrones de ancho, de profundidad o de alto. Como se usa aquí, el término "en topografía irregular" aplicará a bases que tienen indentaciones y protrusiones mayores que cerca de 20 micrones, preferiblemente mayores que cerca de 50 micrones, más preferiblemente mayores que cerca de 1000 micrones de ancho, de profundidad o de alto. En estas incorporaciones, la superficie externa de la cubierta que rodea a la base de la forma de dosificación puede estar hecha para que sea altamente regular y lisa, aun si la base en si misma no lo es. Las formas de dosificación de estas incorporaciones comprenden típicamente una base con una superficie que tiene indentaciones o protrusiones, rodeadas por una cubierta que tiene un espesor, donde la relación del ancho de una o más indentaciones o protrusiones al espesor de la cubierta en uno o más sitios es al menos de cerca de 1:1, e.g., al menos cerca de 2:1, o al menos cerca de 3:1. Una vez recubierta, la desviación estándar relativa en el espesor y diámetro de la forma de dosificación, típicamente no es mayor que cerca del 2%, preferiblemente no es mayor que cerca del 1%, aun más preferiblemente no mayor que cerca de 0.35%. Espesores típicos de formas de dosificación (mostrados en la Figura 2 como t) están por el orden de 4 a 10 mm, mientras el diámetro típico de de la forma de dosificación (d en la Figura 2) está en el intervalo de cerca de 5 a cerca de 15 mm.

[0220] En otra incorporación de la invención, la forma de dosificación comprende una base sustancialmente lisa, al menos una porción de la cual está

rodeada por una cubierta que es irregular en topografía. Por ejemplo, al menos una porción de la cubierta tiene indentaciones y protrusiones mayores que cerca de 20 micrones, preferiblemente mayores que cerca de 50 micrones, más preferiblemente mayores que cerca de 100 micrones, aun más preferiblemente mayores que cerca de 1000 micrones de ancho, de profundidad o de altura.

[0221] En otra incorporación de la invención, la base tiene una superficie externa, la cubierta tiene una superficie interna y una superficie externa, y la cubierta reside sustancialmente configurada sobre la superficie externa de la base tal que los picos y valles de la superficie interna de la cubierta corresponden sustancialmente de manera inversa a los principales picos y los valles de la superficie externa de la base, y la superficie externa de la cubierta no se acopla sustancialmente a los picos y valles principales de la superficie externa de la base.

[0222] En otra incorporación de la invención, la forma de dosificación comprende una base que tiene una superficie externa con una primera topografía; y una cubierta que tiene una superficie externa con una segunda topografía, donde al menos una de la primera o segunda topografías incluye indentaciones o protrusiones de cerca de 20 micrones de ancho, de profundidad o de altura, y la primera topografía es diferente de la segunda topografía.

[0223] En otra incorporación de la invención, la forma de dosificación comprende una base que tiene una superficie externa que tiene indentaciones y protrusiones mayores que cerca de 20 micrones de ancho, de profundidad o de altura; y una cubierta que tiene una superficie interna y una superficie externa y la cubierta reside sustancialmente configurada sobre la superficie externa de la base tal que la superficie interna de la cubierta tiene protrusiones e indentaciones las cuales corresponden sustancialmente de manera inversa a las principales protrusiones e indentaciones de la superficie externa de la base, y la superficie externa de la cubierta no se configura sustancialmente a las principales indentaciones y protrusiones de la superficie externa de la base.

[0224] En otra incorporación de la invención, la forma de dosificación comprende una base que tiene una superficie externa que tiene indentaciones y protrusiones; una cubierta la cual rodea a la base, donde la cubierta tiene una superficie interna, una superficie externa y un grosor, la relación de el ancho de una o más indentaciones o protrusiones en la superficie de la base al grosor de la cubierta en uno o más sitios es al menos de cerca de 1:1, la cubierta reside sustancialmente configurada sobre la superficie externa de la base tal que la superficie interna de la cubierta tiene protrusiones e indentaciones las cuales corresponden sustancialmente de manera inversa a las principales indentaciones y protrusiones de la superficie externa de la base, y la superficie externa de la cubierta sustancialmente no

se configura a las principales protrusiones e indentaciones de la superficie externa de la base.

[0225] Como se usa aquí, el término "sustancialmente configurada" significará que la superficie interna microscópica de la cubierta tiene pico valles los cuales corresponden sustancialmente de manera inversa a los picos y valles de la superficie externa microscópica de la base.

[0226] En otra incorporación de esta invención, la forma de dosificación de la invención evita ventajosamente defectos visuales en su superficie externa de la cubierta. Los procesos conocidos de moldeo por inyección utilizan bebederos de molde y corredores para alimentar el material moldeable en la cavidad del molde. Esto produce defectos tales como marcas del inyector, defectos del bebedero, defectos de la descarga, y similares. En los moldes los bebederos y los corredores deben interrumpirse después de la solidificación, dejando un defecto en el borde de la pieza, y generando desecho. En los moldes de corredor caliente convencionales, se eliminan los bebederos, sin embargo se produce un defecto en el punto de inyección puesto que el inyector caliente del corredor debe entrar en contacto momentáneamente con la cavidad enfriada durante la inyección. Mientras que la extremidad del inyector contrae tira "una cola" con él, la cual debe ser interrumpida. Este defecto es particularmente desagradable con materiales fibrosos o pegajosos. Defectos no deseados de esta naturaleza serian particularmente

desventajosos para las formas de dosificación tragables, no solamente desde un punto de vista cosmético sino también funcional. Los bordes dentados imitarían o rasguñarían la boca, la lengua o la garganta. Las formas de dosificación de esta invención evitan esos problemas.

[0227] En otra incorporación de la invención, la base se forma para permitir la liberación modificada del material activo dentro de la base sobre la abertura de la cubierta, tal que el ingrediente activo dentro de la base se libera de tal manera que produce un perfil modificado de liberación. Como se usa aquí, la liberación modificada incluirá: liberación sostenida, liberación extendida, liberación prolongada, liberación por pulsos, o cualquier perfil de liberación el cual se altera intencionalmente desde el perfil de liberación obtenido para tabletas de liberación inmediata del ingrediente activo particular. Por ejemplo, como se divulga en la Patente U.S. No 4, 663, 147, es conocido que la liberación sostenida o controlada de un ingrediente activo dentro del cuerpo se puede alcanzar mediante el empleo de un sólido que difunde que contiene un ingrediente activo y una recubrimiento con un polímero impermeable fluido sobre la superficie externa del sólido, en el cual el sólido tiene una cavidad en el, la cual no esta recubierta con el polímero impermeable fluido. Cuando el sólido se ingiere, fluidos tales como el agua en el tracto gastrointestinal entran a la cavidad del sólido y causa la liberación del ingrediente activo a una tasa sustancialmente controlada o constante.

[0228] En una incorporación preferida de esta invención, al menos una porción de la cubierta comprende una o más aberturas. Las aberturas permiten el paso del líquido a través de la cubierta y el contacto del líquido (e.g., agua en el tracto gastrointestinal) con la base. Las aberturas se pueden proveer en la cubierta, por ejemplo, usando un molde que tiene una superficie interna que tiene proyecciones o protrusiones.

[0229] La Figura 3 representa una forma de dosificación 30 de acuerdo con esta invención, la cual comprende una cubierta 38 que tiene una forma la cual rodea la superficie externa de la cubierta de una base 32 que tiene una apertura o cavidad 33 en ella. Como se muestra, la base 32 y la cubierta 38 tienen sustancialmente formas diferentes. En una incorporación, la cubierta 38 se hace de un material soluble en agua, la base 32 contiene un ingrediente activo, y todas las superficies de la base 32, excepto la superficie de la cavidad interior 36 pueden estar recubiertas con un polímero impermeable fluido. Sobre la ingestión de la forma de dosificación 30, la cubierta 38 es abierta por el agua, el ácido del estómago, el fluido intestinal o similares, y tal fluido alcanza la abertura 33 y contacta la superficie interna 36 de la base 32 así como también las superficies del fluido impermeable de la base 32. Así el ingrediente activo se libera de la superficie interna 36 de la base 32 pero no de las otras superficies de la base, y la relación del área de superficie del sólido que difunde en la base 32 expuesta al medio fluido a la longitud de la trayectoria a través de la cual el sólido expuesto debe difundir para salir de la

base sigue siendo substancialmente constante, por lo tanto proporciona una liberación constante o controlada del ingrediente activo. En una incorporación preferida la cubierta rodea totalmente la base incluyendo la abertura. (como se muestra en la Figura 3).

[0230] En otra incorporación de esta invención, como se representa en las Figura 4 A y 4 B, la base 440 tiene una primera topografía sobre su superficie externa 441 y la cubierta 442 tiene una segunda topografía sobre su superficie externa 443 la cual es diferente de la primera topografía. Más particularmente, la Figura 4 B representa la superficie externa de la base 441 que tiene protrusiones 447 e indentaciones 448, por lo tanto proporcionan a la superficie externa de la base 441 una primera topografía. Como también se muestra en las Figuras 4 A y 4 B, la superficie externa de la cubierta 443 comprende una pluralidad de protrusiones 444 e indentaciones 445 así como también rendijas o cortes 446, por lo tanto proporcionan a la superficie externa de la cubierta 443 una segunda topografía la cual es diferente de la primera topografía de la superficie externa de la base 441.

[0231] En otra incorporación de esta invención, como se representa en las Figuras 5 A, 5B y 5C, la base 540 tiene una primera topografía sobre su superficie externa 541 y la cubierta 542 tiene una topografía diferente sobre su superficie externa 543. Más particularmente, la Figura 5 B representa la superficie externa de la base 541 la cual es sustancialmente lisa, por lo tanto

proporciona a la superficie externa de la base 541 una primera topografía. Las Figuras 5 A - 5 C representan la superficie externa de la cubierta 543 que tiene protrusiones 547 e indentaciones 545, por lo tanto proporcionan a la superficie externa de la cubierta 543 una segunda topografía la cual es diferente de la primera topografía de la superficie exterior de la cubierta 541.

[0232] En otra incorporación de esta invención, como se representa en las Figuras 6 A, 6 B y 6 C, la base 640 tiene una imagen visual 645 que comprende protrusiones que se originan desde la superficie exterior 641 de la base 640, dando por lo tanto una primera topografía a la superficie exterior 641. La cubierta 642 tiene una superficie externa lisa 643 y así una topografía diferente de la de la superficie externa de la base 641. Más particularmente, la Figura 6 B representa la superficie externa de la base 641 la cual tiene protrusiones 650, 651 y 652 así como también 653, 654, 655 y 656.

[0233] En otra incorporación de esta invención, como se representa en la Figura 7, la base 740 tiene información la cual es visualmente observable (i.e. la palabra "TYLENOL" en la Figura 7) realizada sobre la base 740. Rodeando la base 740 esta una cubierta 742. Así, la superficie exterior de la base tiene una topografía debida a la presencia de la información resaltada, y la superficie exterior de la cubierta tiene una segunda topografía la cual es diferente de la primera topografía de la superficie externa de la base.

[0234] En otra incorporación de la invención, se emplea un insertado, y el insertado no esta completamente contenido dentro de la base. Por ejemplo, el insertado puede ser mas largo que la base en al menos una dimensión o a lo largo al menos de un eje de la base, y así el insertado esta parcialmente contenido en la base y parcialmente contenido en la cubierta. Esto se representa en la Figura 8, la cual muestra una forma de dosificación 802 que comprende una base 804 que tiene una primera forma y una cubierta 806 que tiene una segunda forma la cual es sustancialmente diferente de la primera forma de la base 804. Adicionalmente la base 804 comprende un insertado 808 el cual solamente esta parcialmente contenido en la base 804, como se muestra en la Figura 8.

[0235] En otra incorporación de la invención, la forma de dosificación comprende mas de una base, por ejemplo dos bases rodeadas por una única cubierta. Esto se representa en la Figura 9, la cual muestra una forma de dosificación 90 que comprende una primera base 91 que tiene una primera forma; una segunda base 92 que tiene una segunda forma; y una cubierta 93 que tiene una tercera forma, la cual es sustancialmente diferente de cada primera forma de la primera base 91, o de la segunda forma de la segunda base 92, o de la forma combinada de las dos bases 91 y 92.

[0236] La Figura 10 representa una vista de la sección transversal de otra incorporación de esta invención, en la cual la forma de dosificación 1000

contiene una base 1100 que tiene una primera forma y una cubierta 1200 que tiene una segunda forma la cual rodea a la base 1100, siendo la primera forma y la segunda forma sustancialmente diferentes.

[0237] La Figura 11 representa una vista de lado de otra incorporación de esta invención en la cual la forma de dosificación 1300 tiene una cubierta 1302 que tiene una región grabada 1304 que muestra visualmente un logo y otra región 1306 que comprende una pluralidad de indentaciones grandes 1308.

[0238] La Figura 12 muestra una vista de lado de otra incorporación de esta invención en la cual la forma de dosificación 1400 tiene una cubierta 1402 que tiene una región grabada 1404 que muestra visualmente un logo y otra región 1406 que comprende una pluralidad de indentaciones pequeñas 1408 las cuales están en un patrón diferente de el de las indentaciones grandes 1308 en la Figura 11.

[0239] Esta invención además será ilustrada con los siguientes ejemplos, los cuales no significan de ninguna manera un límite para la invención.

Ejemplo 1

[0240] Formas de dosificación de la invención se hacen en un proceso continuo usando un aparato que comprende dos módulos de moldeo por ciclo

térmico unidos en serie vía un dispositivo de transferencia como se describe en las paginas 14 a 16 del co-apéndice U.S.Application Serial No. 09/966.39, la divulgación de la cual se incorpora aquí por referencia. Las formas de dosificación tienen la estructura que se muestra en la figura 1 A y comprende una base que tiene la forma de una cruz elongada recubierta con una cubierta que tiene una forma elipsoidal.

[0241] La base se hace de un material fluido de la base que comprende los siguientes ingredientes:

Tableta	Nombre de marca	Fabricante	% en peso	mg/tableta
Polietilen glicol 3350	Carbowax®	Union Carbide Corporation, Danbury, CT.	60.3	190
Sodio croscarmelosa	Ac-Di-Sol®	FMC Corporation, Newark, DE.	30.1	95
Cristales de Pseudoefedrina clorhidrato		BASF PharmaChemikalien GmbH & Co., Ludwigshafen/Rhein.	9.5	30

[0242] La cubierta esta hecha de un material fluido de cubierta que comprende los siguientes ingredientes:

Cubierta	Nombre de marca	Fabricante	% en peso	mg/forma de dosificación
Polietilen glicol 3350	Carbowax®	Union Carbide Corporation, Danbury, CT.	100	700

[0243] Los módulos para moldeo por ciclo térmico tienen la configuración inicial que se muestra en la Figura 3 del co-apéndice patente U.S. Application Serial No. 09/966.939 el cual representa un módulo 200 para moldeo por ciclo térmico que comprende un rotor 202 alrededor del cual se dispone una pluralidad de moldes 204. El módulo de moldeo por ciclos térmicos incluye su propio depósito 206 (ver Figura 4 del co-apéndice patente U.S. Application serial No. 09/966.939) para la tenencia del material fluido de la base y el material fluido de la base y del material fluido de la cubierta respectivamente. En adición, cada módulo para moldeo por ciclo térmico está provisto de un sistema de control de temperatura para calentar y enfriar rápidamente las unidades de molde. Las Figuras 55 y 56 del co-apéndice patente U.S. Application serial No. 09/966.939, representan el sistema de control de temperatura 600.

[0244] Las bases se hace en un primer módulo para moldeo por ciclo térmico, el cual está unido vía un dispositivo de transferencia a un segundo módulo para moldeo por ciclo térmico. El primer módulo para moldeo por ciclo térmico tiene la configuración específica que se muestra en la Figura 26 A del co-apéndice patente U.S. Application serial No. 09/966.939, el primer módulo de moldeo por ciclo térmico comprende un montaje de molde central 212, un montaje de molde superior 214 como se muestra en la Figura 26 C, el cual acompaña a las cavidades de molde que tienen la forma de una cruz elongada. Cuando el rotor 202 rota, se cierran los montajes opuestos de

molde central y superior. El material fluido de la base el cual se calienta hasta un estado fluido en el depósito 206, se inyecta en las cavidades de molde resultantes. Luego la temperatura del material fluido de la base se disminuye, endureciendo el material fluido de la base en las bases. Los montajes de molde se abren y las bases se eyectan y son recibidas por un dispositivo de transferencia.

[0245] El dispositivo de transferencia tiene la estructura mostrada como 300 en la Figura 3 del co-apéndice patente U.S. Aplicattion Serial No. 09/966.939. Este comprende una pluralidad de unidades de transferencia 304, unida a un cinturón 312 como se muestra en la Figuras 68 y 69 del co-apéndice patente U.S. Aplicattion serial No. 09/966.939. El dispositivo de transferencia rota y opera en sincronía con los módulos de moldeo por ciclo térmico a los cuales esta unido. Las unidades de transferencia 304 comprenden los retenedores 330 para la tenencia de las bases cuando ellas viajan alrededor del dispositivo de transferencia.

[0246] El dispositivo de transferencia transfiere las bases al segundo modulo de moldeo por ciclo térmico, el cual aplica la cubierta a las bases. El segundo modulo de moldeo por ciclo térmico es del tipo que se muestra en la figura 28 A del co-apéndice patente U.S. Aplicattion serial No. 09/966.939. Las unidades de molde 204 del segundo modulo de moldeo por ciclo térmico comprende un montaje de moldeo superior 214, montajes de moldeo central

212 y montajes de moldeo inferior 20 como se muestra en la Figura 28 C. Las bases se transfieren continuamente a los montajes de molde, los cuales luego se cierran sobre las bases. El material fluido de la cubierta, el cual se calienta hasta un estado fluido en el depósito 206, se inyecta en las cavidades de molde creadas al cerrar los montajes de molde. Luego la temperatura del material fluido de la cubierta se disminuye, endureciéndola. Los montajes de molde se abren y se eyectan las bases recubiertas. El recubrimiento se hace en dos etapas, recubriendo separadamente cada mitad de las bases, como se muestra en el diagrama de flujo de la Figura 28 B, del co-apéndice patente U.S. Aplicattion serial No. 09/966.939, via rotación del montaje de molde central.

[0247] Aunque esta invención ha sido que ilustrada por referencia a incorporaciones específicas, será claro para aquellos versados en el arte que se pueden hacer varios cambios y modificaciones, las cuales clarament5e caen dentro del alcance de esta invención.

REIVINDICACIONES

- 1. Una forma de dosificación que comprende: un ingrediente activo; una base que tiene una superficie externa y una primera forma; un cubierta que tiene superficies externa e interna y una segunda forma la cual es sustancialmente diferente de la primera forma en donde la cubierta comprende al menos cerca del 80% de un material fluido seleccionado del grupo que consiste de formadores de película, polímeros gelificantes, materiales termoplásticos, materiales hidrofóbicos, de fusión baja, azúcares no cristalizables, alcoholes azúcar cristalizables, y mezclas de los mismos, y la cubierta rodea en al menos una porción de la cubierta.**

- 2. Una forma de dosificación que comprende: un ingrediente activo; una base que tiene una superficie externa con una primera topografía; y una cubierta que tiene una superficie interna y una superficie externa con una segunda topografía la cual es diferente de la primera topografía, en donde al menos una de la primera o segunda topografía incluye indentaciones o protrusiones mayores que cerca de 20 micrones de ancho, de profundidad o de altura y la cubierta rodea al menos una porción de la base.**

3. Una forma de dosificación que comprende: un ingrediente activo; una base que tiene indentaciones o protrusiones mayores que cerca de 20 micrones de ancho, de profundidad o de altura; y una cubierta que tiene una superficie interna y una superficie externa, donde la cubierta reside sustancialmente configurada sobre al menos una porción de la superficie externa de la base, tal que la superficie interna de la cubierta tiene protrusiones e indentaciones que corresponden sustancialmente de manera inversa a las principales protrusiones o indentaciones de la superficie externa de la base, y la superficie externa de la cubierta sustancialmente no se configura a las principales protrusiones o indentaciones de la superficie externa de la base.
4. Una forma de dosificación que comprende: un ingrediente activo, una base que tiene una superficie externa que tiene indentaciones o protrusiones; y una cubierta la cual rodea al menos una porción de la base, donde la cubierta tiene una superficie interna, una superficie externa y un grosor, la relación del ancho de una o más indentaciones e protrusiones en la superficie de la base al espesor de la cubierta en uno o mas sitios es al menos cerca 1:1, la cubierta reside sustancialmente configurada sobre la superficie externa de la base, tal que la superficie interna de la cubierta tiene protrusiones e indentaciones que corresponden sustancialmente de manera inversa a las principales protrusiones o indentaciones de la superficie externa de la base, y la

superficie externa de la cubierta sustancialmente no se configura a las principales protrusiones y indentaciones de la superficie externa de la base.

5. Una forma de dosificación que comprende: un ingrediente activo, una primera base que tiene una superficie externa con una primera topografía; una segunda base que tiene una superficie externa con una segunda topografía; y una cubierta que tiene una superficie interna y una superficie externa con una tercera topografía la cual es diferente de la primera topografía en donde al menos una de la primera, segunda, o tercera topografías incluye indentaciones o protrusiones mayores que cerca 20 micrones de ancho, de profundidad o de altura, y la cubierta rodea al menos una porción de la base.
6. Una forma de dosificación que comprende: un ingrediente activo; una base que comprende una primera y una segunda porción de base que tienen superficies con una primera y una segunda topografías, respectivamente; una primera porción de cubierta que tiene una superficie externa con una tercera topografía; y una segunda porción de cubierta que tiene una superficie externa con una cuarta topografía, en donde al menos una de la tercera o cuarta topografías de la superficie de la cubierta es diferente de la topografía de la porción de base subyacente, al menos una de la primera, segunda, tercera o cuarta

topografías incluye indentaciones o protrusiones mayores que cerca de 20 micrones de ancho, de profundidad o de altura, y la cubierta rodea al menos una porción de la base.

7. Una forma de dosificación que comprende: un ingrediente activo; una base que tiene una superficie externa y una primera forma; y una cubierta que tiene superficies externa e interna y una segunda forma la cual es sustancialmente diferente de la primera forma, en donde la cubierta esta sustancialmente libre de poros que tienen un diámetro de poro de 0.5 a 5.0 micrones, y la cubierta rodea al menos una porción de la base.
8. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la cubierta esta sustancialmente libre de poros que tienen un diámetro de poro de 0.5 -5.0 micrones.
9. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde cada base y cada cubierta tienen un número diferente de planos de simetría.
10. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la distancia desde la superficie externa de la base a la superficie externa de la cubierta es diferente en dos puntos diferentes localizados

sobre la superficie externa de la base, y la diferencia en distancia es mayor que cerca de 125 micrones.

11. La forma de dosificación de la reivindicación 10, donde la diferencia en distancia esta en el intervalo de cerca de 125-30.000 micrones.
12. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-, en donde la cubierta comprende menos del 10% en peso una capa interior de relleno para compresión directa.
13. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la superficie externa de la base muestra información visual escrita, y la superficie externa de la cubierta es transparente, semitransparente o translúcida.
14. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la superficie externa de la cubierta muestra información visual escrita.
15. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la cubierta es transparente, semitransparente o translúcida.

16. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la base y la cubierta tienen diferentes colores.

17. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la base es observable visualmente.

18. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la base, la cubierta o ambas la base y la cubierta comprenden un ingrediente activo.

19. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual solamente la base comprende un ingrediente activo.

20. La forma de dosificación de la reivindicación 18 o la reivindicación 19, en la cual el ingrediente activo es capaz de disolverse y la disolución del ingrediente activo reúne las especificaciones de la USP para tabletas de liberación inmediata que contienen el ingrediente activo.

21. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la base comprende una forma de dosificación comprimida.

22. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la base comprende un dispositivo microelectrónico.

23. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la base comprende un insertado.

24. La forma de dosificación de la reivindicación 23, en la cual el insertado es más grande que la base en al menos una dimensión.

25. La forma de dosificación de la reivindicación 23, en la cual al menos una porción del insertado protrude desde la base.

26. La forma de dosificación de la reivindicación 23, en la cual el insertado comprende un ingrediente activo.

27. La forma de dosificación de la reivindicación 26, en la cual el ingrediente activo es capaz de disolverse, y la disolución del ingrediente activo contenido en el insertado reúne las especificaciones de la USP para tabletas de liberación inmediata que contienen el ingrediente activo.

28. La forma de dosificación de la reivindicación 23, en la cual el insertado comprende un dispositivo microelectrónico.

29. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la superficie externa de la cubierta es texturizada.

30. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la superficie externa de la cubierta contiene un patrón predeterminado.
31. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la cubierta comprende una o más aberturas en ella.
32. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la superficie externa de la cubierta es sustancialmente lisa.
33. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la forma de la base permite la liberación controlada de la base sobre la abertura de la cubierta.
34. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la superficie externa de la cubierta tiene una forma seleccionada del grupo que consiste de esferas, ovoides, elipses, y derivados aplanados.
35. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la forma de dosificación comprende una única base.

36. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual cada base y cada cubierta tienen un plano principal de simetría, y el principal plano de simetría de la base es ortogonal al principal plano de simetría de la cubierta
37. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la base tiene una abertura en ella que define una superficie interior.
38. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la base está en la forma de un toro.
39. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la cubierta comprende primera y segunda porciones de cubierta que tienen primera y segunda topografías respectivamente, y la primera y segunda topografías son diferentes.
40. la forma de dosificación de la reivindicación 39, en la cual cada una de la primera y segunda porciones de la cubierta tiene una superficie externa, y al menos una de las superficies externas comprende símbolos Braille.
41. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la superficie externa de la base contiene indentaciones, entalladuras, letras, símbolos o un patrón.

- 42. La forma de dosificación de la reivindicación 41, en la cual la cubierta cubre una porción de la base, pero no cubre sustancialmente las indentaciones, entalladuras, letras, símbolos o el patrón.**
- 43. La forma de dosificación de la reivindicación 41, en la cual una primera capa de la porción de la cubierta cubre las indentaciones, entalladuras, letras, símbolos o el patrón, pero no cubre sustancialmente la porción restante de la base.**
- 44. La forma de dosificación de la reivindicación 43, en la cual una segunda porción de cubierta cubre la porción de la base que no cubrió la primera porción de cubierta.**
- 45. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la superficie externa de la base contiene protrusiones elevadas en forma de letras, símbolos o un patrón.**
- 46. La forma de dosificación de la reivindicación 43, en la cual la cubierta cubre una porción de la base, pero no cubre sustancialmente el resto de las protrusiones,**

- 47. La forma de dosificación de la reivindicación 45, en la cual la primer porción de cubierta cubre las protrusiones elevadas, pero no cubre sustancialmente el resto de la porción de la base.**
- 48. La forma de dosificación de la reivindicación 47, en la cual una segunda porción de cubierta cubre la porción de la base que no cubrió la primera porción de cubierta.**
- 49. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la superficie externa de la base está grabada ó resaltada con información visual y la superficie externa de la cubierta es transparente, semitransparente o traslúcida.**
- 50. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la cubierta contiene, basado sobre el peso total de sólidos secos de la composición de la cubierta, de cerca del 25 por ciento a cerca del 80 por ciento de un formador de película; de cerca del 0.1 por ciento a cerca del 33 por ciento de un agente espesante; y de cerca del 11 por ciento a cerca del 60 por ciento de un plastificante.**
- 51. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la forma de dosificación comprende además una segunda base.**
-

52. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la cubierta tiene una topografía la cual incluye indentaciones o proyecciones mayores que cerca de 20 micrones de ancho, de profundidad o de altura.
53. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la superficie externa de la cubierta contiene un patrón predeterminado.
54. La forma de dosificación de la reivindicación 53, en la cual el patrón predeterminado comprende símbolos Braille.
55. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual al menos una porción de la cubierta comprende una o más aberturas en ella.
56. La forma de dosificación de la reivindicación 55 en la cual la cubierta comprende una pluralidad aberturas en ella.
57. La forma de dosificación de la reivindicación 56, en la cual las aberturas forman un patrón predeterminado.
-

58. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual la cubierta comprende primera y segunda porciones que tienen primera y segunda topografías, respectivamente, y la primera y segunda topografías son diferentes.

59. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en la cual al menos una porción de la cubierta es transparente, semitransparente o translúcida.

60. La forma de dosificación de cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en donde la cubierta contiene, basado sobre el peso total de sólidos secos de la composición de la cubierta, de cerca del 25 por ciento a cerca del 80 por ciento de un formado de película; cerca del 0.1 por ciento a cerca del 11 por ciento de un agente espesante; y de cerca del 11 por ciento a cerca del 60 por ciento de un plastificante.

1/11

FIG. 1A

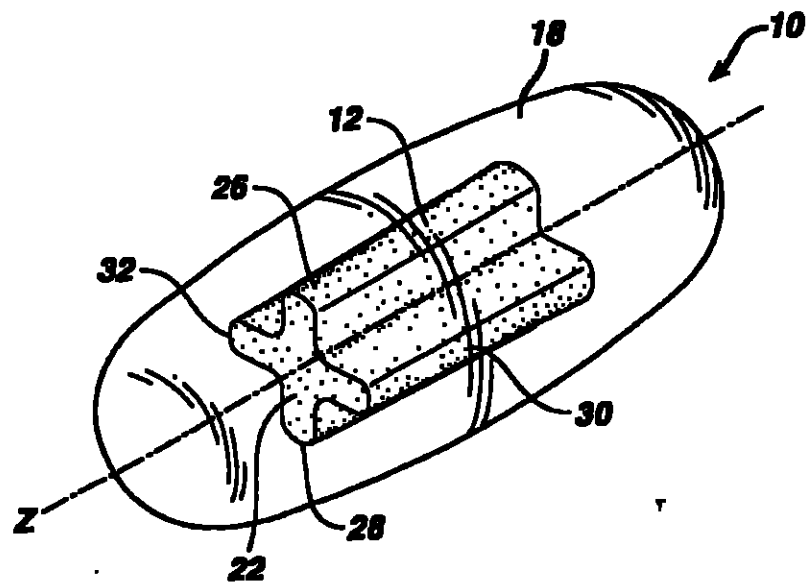
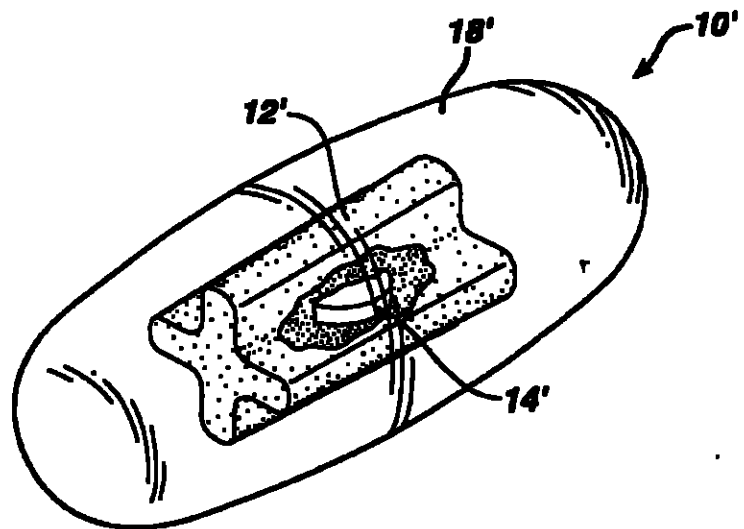
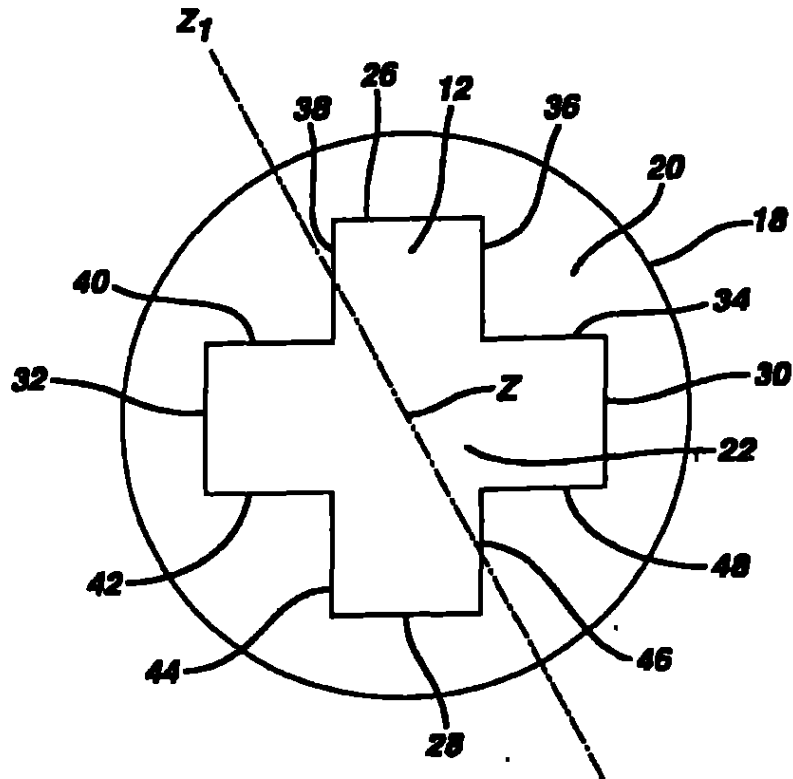


FIG. 1B

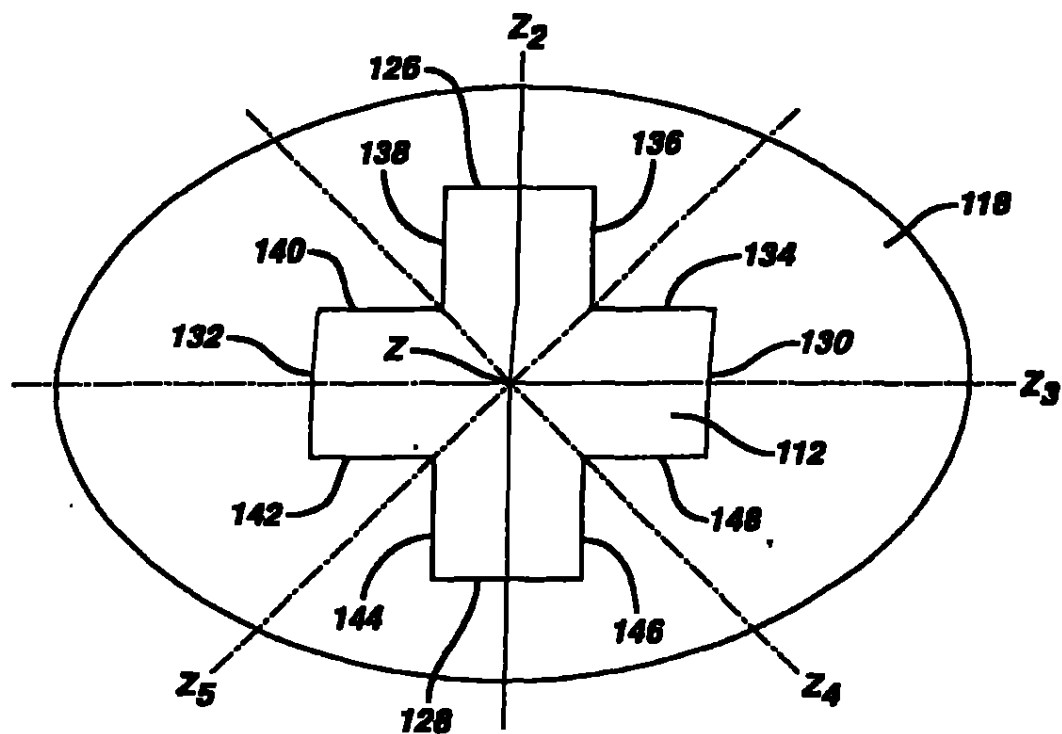


2/11

FIG. 1C

3/11

FIG. 1D



4/11

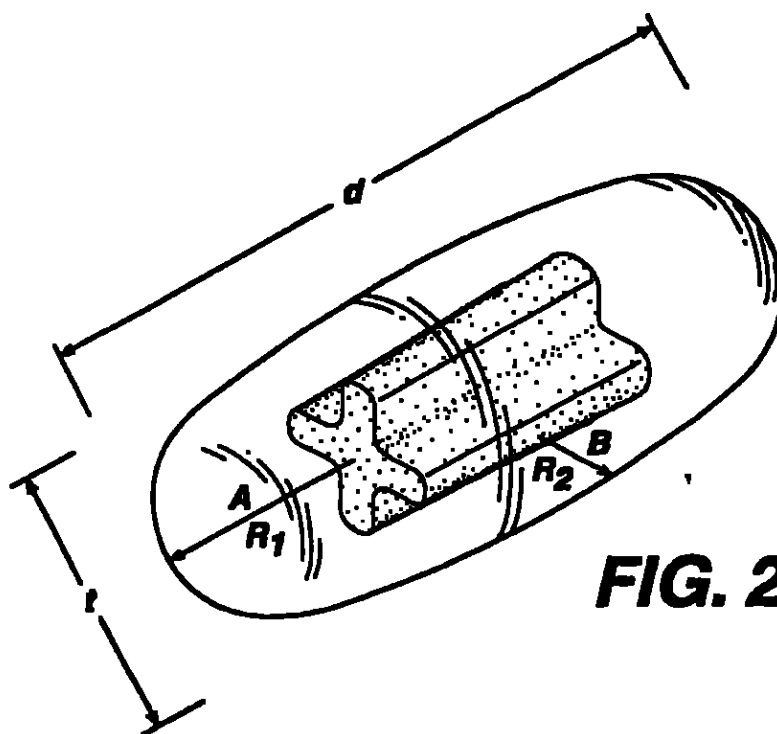


FIG. 2

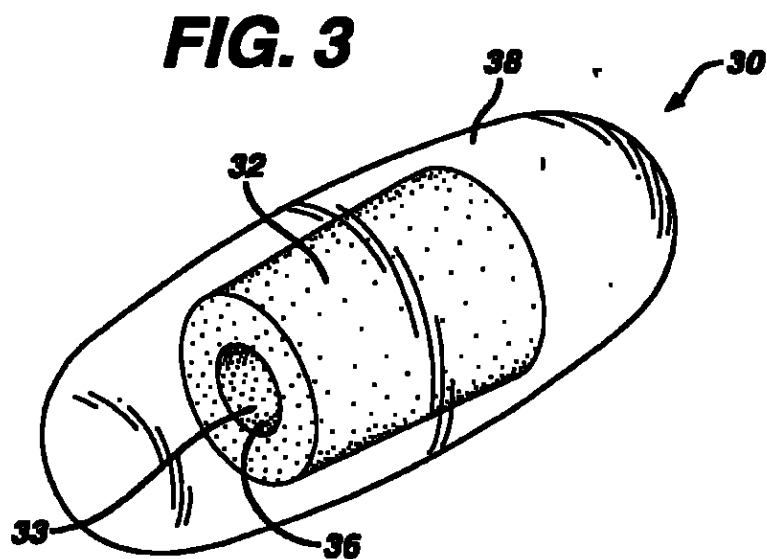
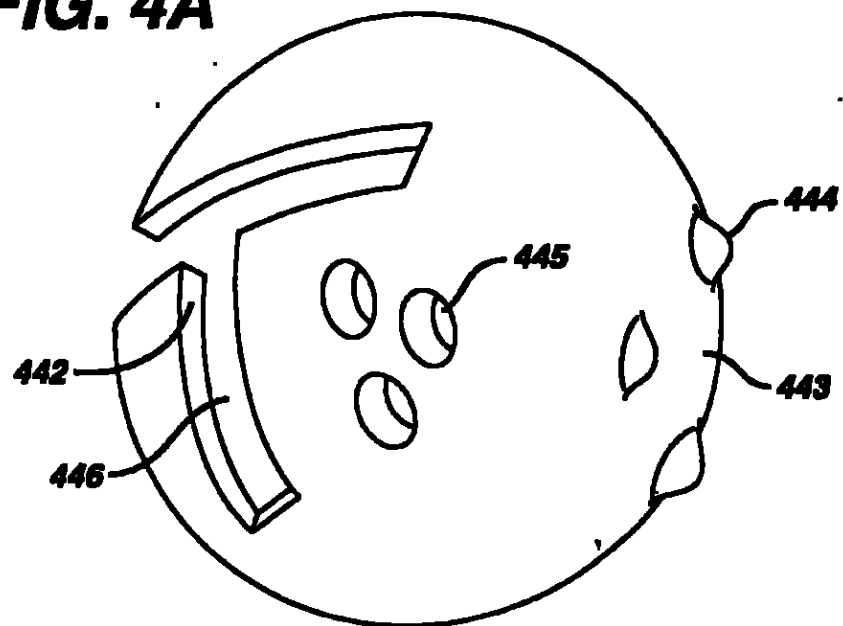
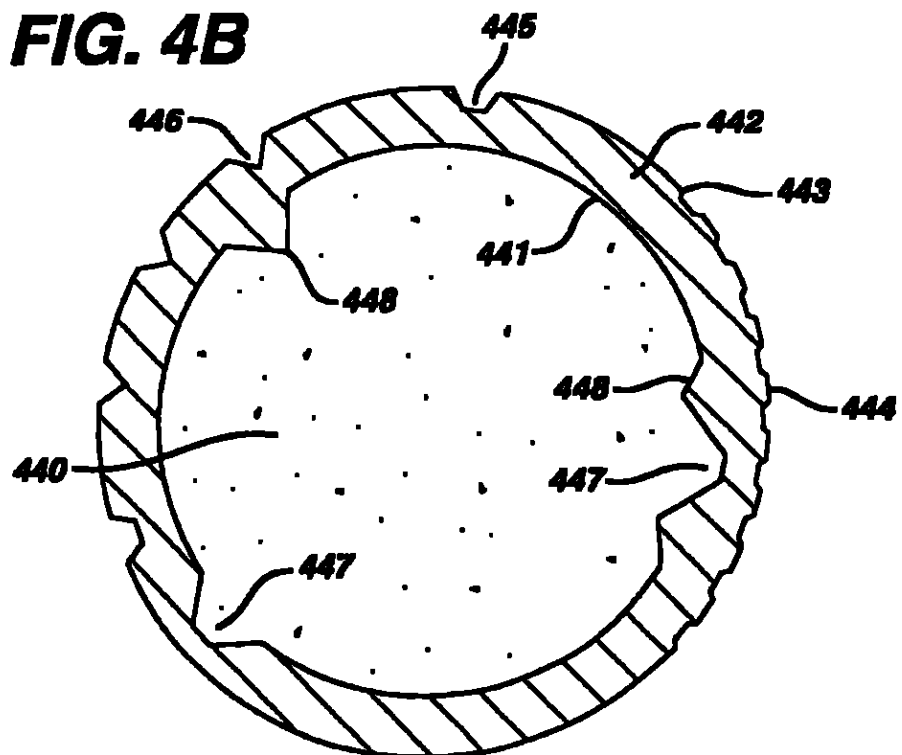


FIG. 3

5/11

FIG. 4A**FIG. 4B**

6/11

FIG. 5A

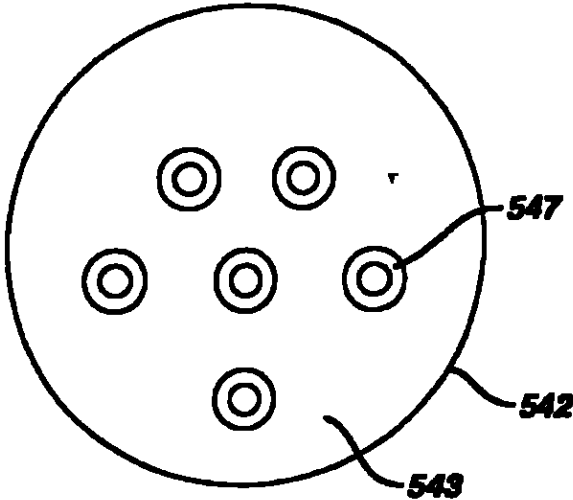


FIG. 5B

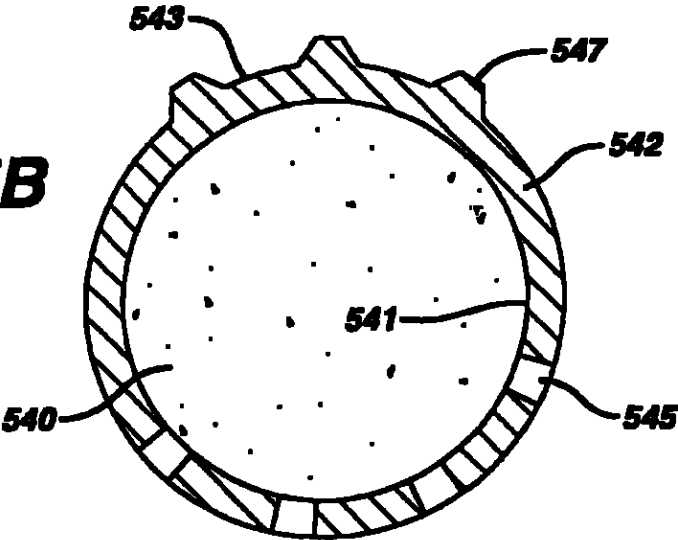
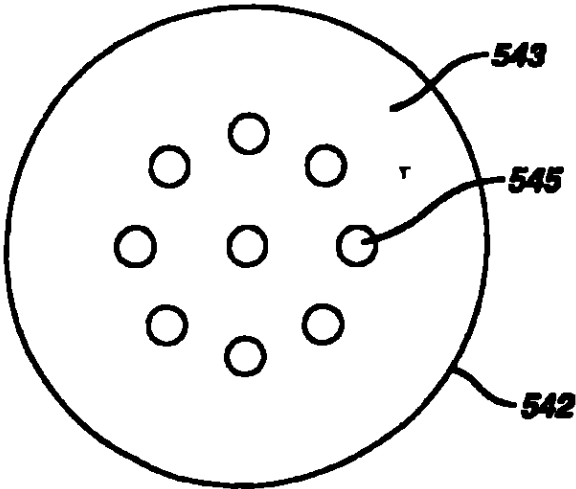


FIG. 5C



7/11

FIG. 6A

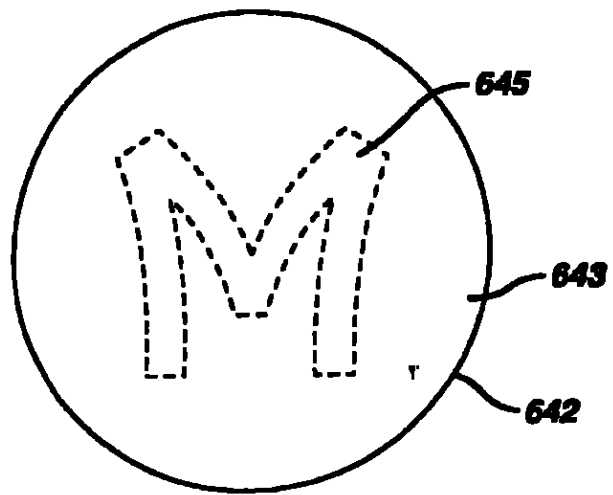


FIG. 6B

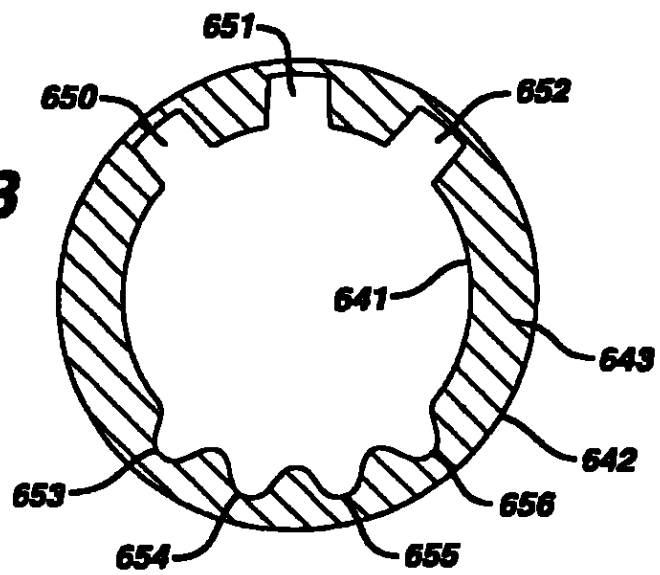
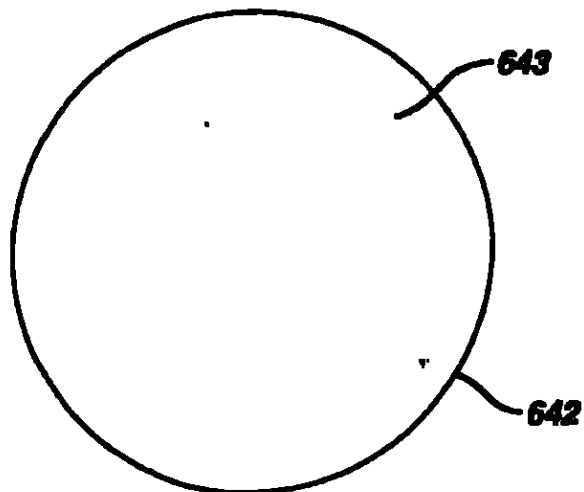
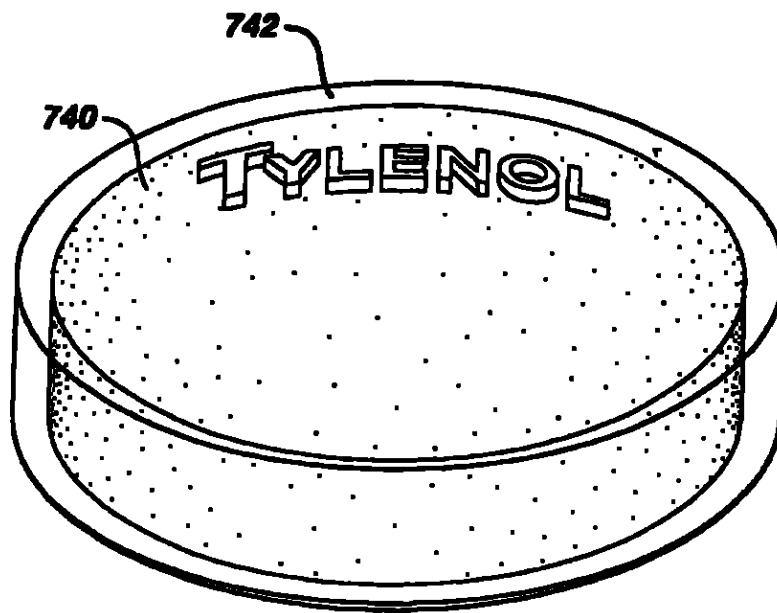


FIG. 6C



8/11

**FIG. 7**

9/11

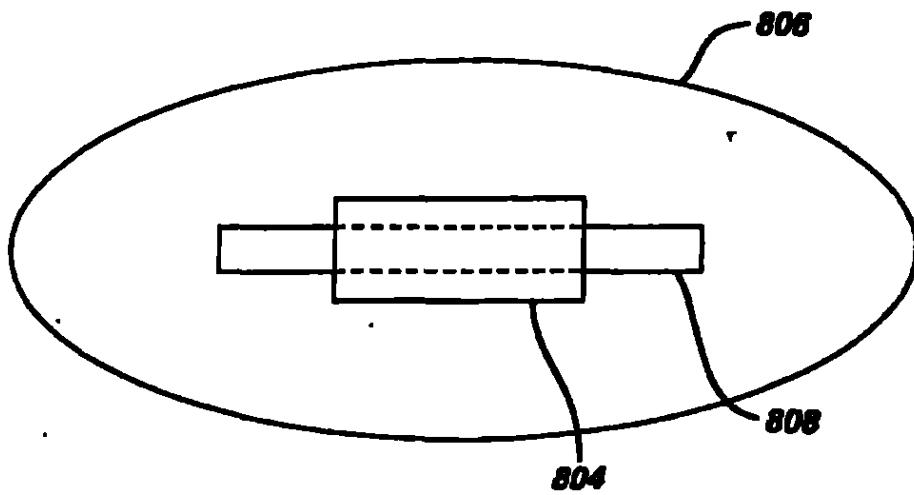
FIG. 8

FIG. 9

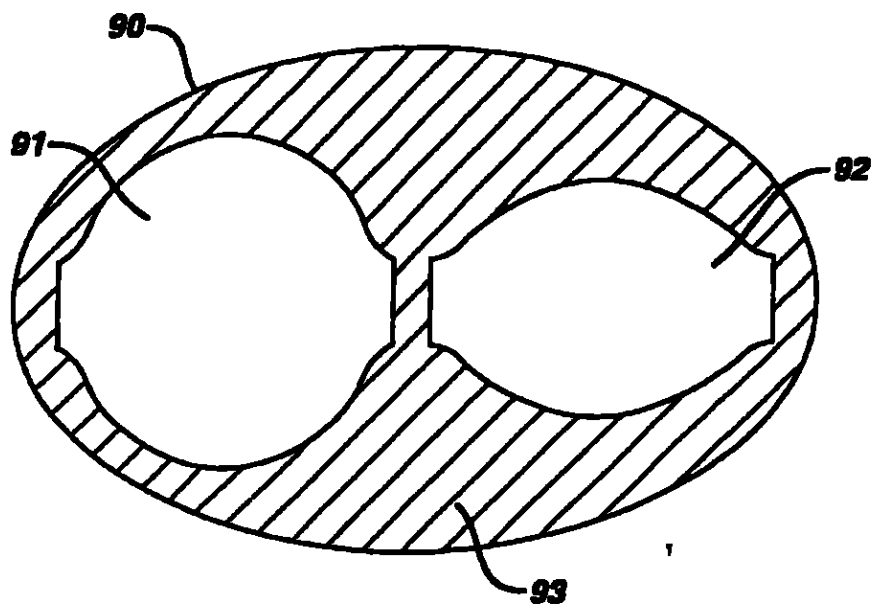
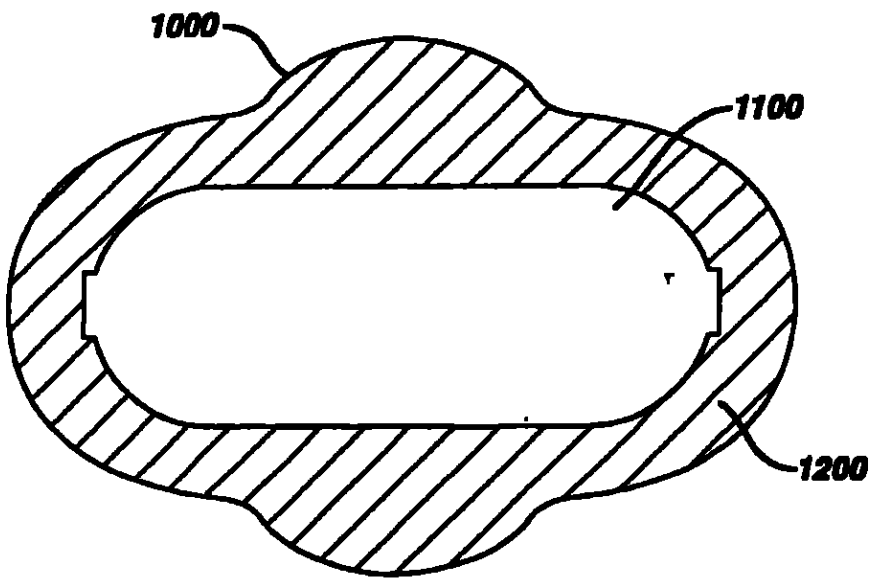
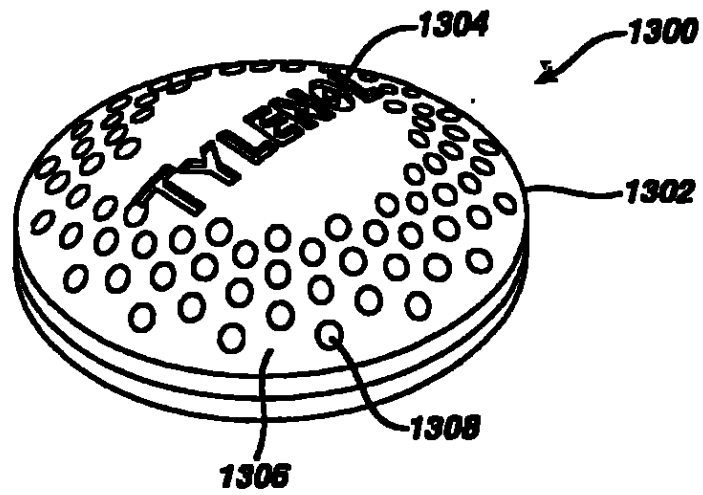
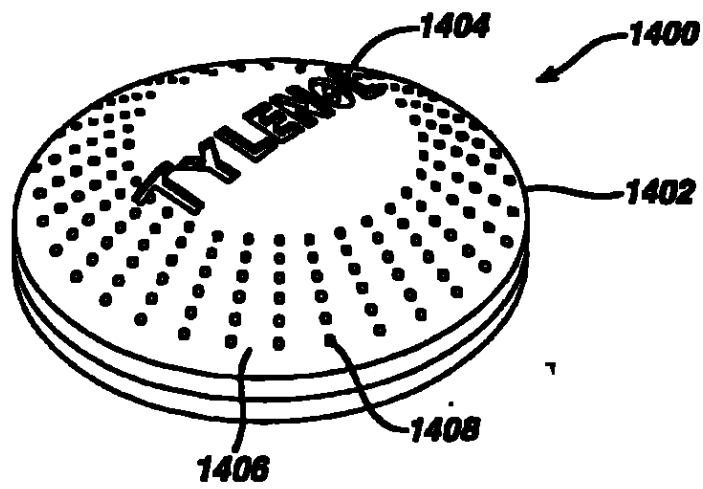


FIG. 10



11/11

FIG. 11**FIG. 12**

PCT REQUEST

1/8

MCP-311

Original (for SUBMISSION) - printed on 27.09.2002 07:14:38 PM

0	For receiving Office use only	
0-1	International Application No.	
0-2	International Filing Date	
0-3	Name of receiving Office and "PCT International Application"	
0-4	Form - PCT/RO101 PCT Request	
0-4-1	Prepared using	PCT-EASY Version 2.92 (updated 01.06.2002)
0-5	Petition The undersigned requests that the present international application be processed according to the Patent Cooperation Treaty	
0-6	Receiving Office (specified by the applicant)	United States Patent and Trademark Office (USPTO) (RO/US)
0-7	Applicant's or agent's file reference	NCP-311
I	Title of invention	DOSAGE FORMS HAVING AN INNER CORE AND OUTER SHELL WITH DIFFERENT SHAPES
II	Applicant	
II-1	This person is:	applicant only
II-2	Applicant for	all designated States except US
II-4	Name	MCNEIL-PPC, INC.
II-5	Address:	Grandview Road Skillman, NJ 08558 United States of America
II-6	State of nationality	US
II-7	State of residence	US
II-8	Telephone No.	(908) 874-1000
II-9	Facsimile No.	(732) 524-2808
II-10	e-mail	shayner@corus.jnj.com
III-1	Applicant and/or inventor	
III-1-1	This person is:	applicant and inventor
III-1-2	Applicant for	US only
III-1-4	Name (LAST, First)	BUNICK, Frank, J.
III-1-5	Address:	750 E. Cherry Road Quakertown, PA 18951 United States of America
III-1-6	State of nationality	US
III-1-7	State of residence	US

PCT REQUEST

MCP-311

Original (for SUBMISSION) - printed on 27.09.2002 07:14:38 PM

III-2	Applicant and/or inventor	
III-2-1	This person is:	applicant and inventor
III-2-2	Applicant for	US only
III-2-4	Name (LAST, First)	LEE, Der-Yang
III-2-5	Address:	10 Kentworth Court Flemington, NJ 08822 United States of America
III-2-6	State of nationality	US
III-2-7	State of residence	US
III-3	Applicant and/or inventor	
III-3-1	This person is:	applicant and inventor
III-3-2	Applicant for	US only
III-3-4	Name (LAST, First)	MCNALLY, Gerard; P
III-3-5	Address:	177 Coldstream Drive Berwyn, PA 19312 United States of America
III-3-6	State of nationality	US
III-3-7	State of residence	US
III-4	Applicant and/or inventor	
III-4-1	This person is:	applicant and inventor
III-4-2	Applicant for	US only
III-4-4	Name (LAST, First)	THOMAS, Martin
III-4-5	Address:	7401 Treacott Drive Lake Worth, FL 33467 United States of America
III-4-6	State of nationality	US
III-4-7	State of residence	GB
III-5	Applicant and/or inventor	
III-5-1	This person is:	applicant and inventor
III-5-2	Applicant for	US only
III-5-4	Name (LAST, First)	SOWDEN, Harry, S.
III-5-5	Address:	209 WOODS ROAD GLENSIDE, PA 19038 United States of America
III-5-6	State of nationality	US
III-5-7	State of residence	US

PCT REQUEST

Original (for SUBMISSION) - printed on 27.09.2002 07:14:38 PM

IV-1	Agent or common representative; or address for correspondence The person identified below is herebyhas been appointed to act on behalf of the applicant(s) before the competent International Authorities as:	agent
IV-1-1	Name (LAST, First)	JOHNSON, Philip, S.
IV-1-2	Address:	Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08903 United States of America
IV-1-3	Telephone No.	(732) 524-2242
IV-1-4	Facsimile No.	(732) 524-2808
IV-1-5	e-mail	shayner@corus.jnj.com
IV-2	Additional agent(s)	agent
IV-2-1	Name (LAST, First)	HAYNER, Sharon, E.
IV-2-2	Address:	One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08903 United States of America
IV-2-3	Telephone No.	(732) 524-2722
IV-2-4	Facsimile No.	(732) 524-2808
IV-2-5	e-mail	shayner@corus.jnj.com
V	Designation of States	
V-1	Regional Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AP: GH GM KE LS MW NX SD SL SZ TZ UG ZM ZW and any other State which is a Contracting State of the Harare Protocol and of the PCT EA: AM AZ BY KG KZ MD RU TJ TM and any other State which is a Contracting State of the Eurasian Patent Convention and of the PCT EP: AT BE BG CH&LI CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR IE IT LU MC NL PT SE SK TR and any other State which is a Contracting State of the European Patent Convention and of the PCT OA: BF BJ CF CG CI CM GA GN GQ GW ML MR NE SN TD TG and any other State which is a member State of OAPI and a Contracting State of the PCT
V-2	National Patent (other kinds of protection or treatment, if any, are specified between parentheses after the designation(s) concerned)	AE AG AL AM AT AU AZ BA BB BG BR BY BZ CA CH&LI CN CO CR CU CZ DE DK DM DZ EC EE ES FI GB GD GE GH GM HR HU ID IL IN IS JP KE KG KP KR KZ LC LK LR LS LT LU LV MA MD MG MK MN MW MX MY NZ OM PH PL PT RO RU SD SE SG SI SK SL TJ TM TN TR TT TZ UA UG US UZ VC VN YU ZA ZM ZW

PCT REQUEST

MCP-311

Original (for SUBMISSION) - printed on 27.08.2002 07:14:38 PM

V-5	Precautionary Designation Statement In addition to the designations made under Items V-1, V-2 and V-3, the applicant also makes under Rule 4.9(b) all designations which would be permitted under the PCT except any designation(s) of the State(s) indicated under item V-6 below. The applicant declares that those additional designations are subject to confirmation and that any designation which is not confirmed before the expiration of 18 months from the priority date is to be regarded as withdrawn by the applicant at the expiration of that time limit.	
V-6	Exclusion(s) from precautionary designations	NONE
VI-1	Priority claim of earlier national application	
VI-1-1	Filing date	28 September 2001 (28.09.2001)
VI-1-2	Number	09/966,939
VI-1-3	Country	US
VI-2	Priority claim of earlier national application	
VI-2-1	Filing date	28 September 2001 (28.09.2001)
VI-2-2	Number	09/966,509
VI-2-3	Country	US
VI-3	Priority claim of earlier national application	
VI-3-1	Filing date	28 September 2001 (28.09.2001)
VI-3-2	Number	09/966,497
VI-3-3	Country	US
VI-4	Priority claim of earlier national application	
VI-4-1	Filing date	28 September 2001 (28.09.2001)
VI-4-2	Number	09/967,414
VI-4-3	Country	US
VI-5	Priority claim of earlier national application	
VI-5-1	Filing date	28 September 2001 (28.09.2001)
VI-5-2	Number	09/966,450
VI-5-3	Country	US
VI-6	Priority document request The receiving Office is requested to prepare and transmit to the International Bureau a certified copy of the earlier application(s) identified above as item(s):	VI-1, VI-2, VI-3, VI-4, VI-5
VII-1	International Searching Authority Chosen	European Patent Office (EPO) (ISA/EP)

PCT REQUEST

5/8

MCP-311

Original (for SUBMISSION) - printed on 27.09.2002 07:14:36 PM

VIII	Declarations	Number of declarations	
VIII-1	Declaration as to the identity of the inventor	-	
VIII-2	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to apply for and be granted a patent	-	
VIII-3	Declaration as to the applicant's entitlement, as at the international filing date, to claim the priority of the earlier application	-	
VIII-4	Declaration of inventorship (only for the purposes of the designation of the United States of America)	-	
VIII-5	Declaration as to non-prejudicial disclosures or exceptions to lack of novelty	-	
IX	Check list	number of sheets	electronic file(s) attached
IX-1	Request (including declaration sheets)	6	-
IX-2	Description	61	-
IX-3	Claims	8	-
IX-4	Abstract	1	EZABST00.TXT
IX-5	Drawings	11	-
IX-7	TOTAL	87	
	Accompanying items	paper document(s) attached	electronic file(s) attached
IX-6	Fee calculation sheet	✓	-
IX-17	PCT-EASY diskette	-	Diskette
IX-18	Figure of the drawings which should accompany the abstract	1A	
IX-20	Language of filing of the international application	English	
X-1	Signature of applicant, agent or common representative		
X-1-1	Name	MCNEIL-PPC, INC.	
X-1-2	Name of signatory	Sharon E. Hayner	
X-1-3	Capacity	Assistant Secretary	

FOR RECEIVING OFFICE USE ONLY

10-1	Date of actual receipt of the purported international application	
10-2	Drawings:	
10-2-1	Received	
10-2-2	Not received	
10-3	Corrected date of actual receipt due to later but timely received papers or drawings completing the purported international application	
10-4	Date of timely receipt of the required corrections under PCT Article 11(2)	
10-5	International Searching Authority	ISA/EP

131

PCT REQUEST

MCP-311

Original (for SUBMISSION) - printed on 27.08.2002 07:14:38 PM

10-6	Transmittal of search copy delayed until search fee is paid	
------	---	--

FOR INTERNATIONAL BUREAU USE ONLY

11-1	Date of receipt of the record copy by the International Bureau	
------	--	--

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
3 April 2003 (03.04.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/026630 A1

(51) International Patent Classification: A61K 9/28

(21) International Application Number: PCT/US02/31129

(22) International Filing Date:
28 September 2002 (28.09.2002)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
09/966,939 28 September 2001 (28.09.2001) US
09/966,509 28 September 2001 (28.09.2001) US
09/966,497 28 September 2001 (28.09.2001) US
09/967,414 28 September 2001 (28.09.2001) US
09/966,450 28 September 2001 (28.09.2001) US

(71) Applicant (for all designated States except US): MC-NEIL-PPC, INC. [US/US]; Grandview Road, Skillman, NJ 08558 (US).

(72) Inventors; and

(75) Inventors/Applicants (for US only): BUNICK, Frank, J. [US/US]; 750 E. Cherry Road, Quakertown, PA 18951

(US). LEE, Der-Yang [US/US]; 10 Kentworth Court, Flemington, NJ 08822 (US). MCNALLY, Gerard, P. [US/US]; 177 Coldstream Drive, Berwyn, PA 19312 (US). THOMAS, Martin [US/GB]; 7401 Trescott Drive, Lake Worth, FL 33467 (US). BOWDEN, Harry, S. [US/US]; 209 Woods Road, Glenside, PA 19038 (US).

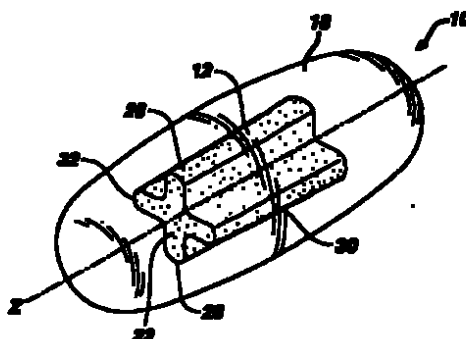
(74) Agents: JOHNSON, Philip, S. et al.; Johnson & Johnson, One Johnson & Johnson Plaza, New Brunswick, NJ 08903 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GR, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian patent (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European patent (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SK,

[Continued on next page]

(54) Title: DOSAGE FORMS HAVING AN INNER CORE AND OUTER SHELL WITH DIFFERENT SHAPES



(57) Abstract: A dosage form comprises an active ingredient, a core having an outer surface and a first shape and a shell having outer and inner surfaces and a second shape, in which the shell surrounds at least a portion of the core, and the first and second shapes are substantially different. In one embodiment the shell comprises at least about 80% of a flowable material selected from the group consisting of film formers, gelling polymers, thermoplastic materials, low melting hydrophobic materials, non-crystallizable sugars, non-crystallizable sugar-alcohols, and mixtures thereof. In another embodiment the shell is substantially free of pores having a diameter of 0.5 to 5.0 microns. In another embodiment, the core and shell each having a different number of planes of symmetry with respect to the same reference axis. In another embodiment, the distance from the core outer surface to the shell outer surface is different at two different points located on the core outer surface and the difference is greater than about 125 microns. Either the core, the shell, or a combination thereof may contain at least one active ingredient. The core and shell may each be molded or compressed. The core may also comprise an insert which may contain at least one active ingredient. The shape of the core may be chosen so as to permit modified release of active material in the core upon breach of the shell or provides a modified release profile for the active material in the core.

WO 03/026630 A1



TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

Published:

- *with international search report*
- *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference MCP-311	FOR FURTHER ACTION see Notification of Transmittal of International Search Report (Form PCT/ISA/220) as well as, where applicable, Item 6 below.	
International application No. PCT/US 02/ 31129	International filing date (day/month/year) 28/09/2002	(Earliest) Priority Date (day/month/year) 28/09/2001
Applicant MCNEIL-PPC, INC.		

This International Search Report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This International Search Report consists of a total of 7 sheets.

☒ It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. Basis of the report

a. With regard to the language, the international search was carried out on the basis of the international application in the language in which it was filed, unless otherwise indicated under this item.

☐ the international search was carried out on the basis of a translation of the international application furnished to this Authority (Rule 23.1(b)).

b. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international search was carried out on the basis of the sequence listing:

☐ contained in the international application in written form.

☐ filed together with the international application in computer readable form.

☐ furnished subsequently to this Authority in written form.

☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.

☐ the statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.

☐ the statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished

2. ☒ Certain claims were found unsearchable (See Box I).

3. ☐ Unity of invention is lacking (see Box II).

4. With regard to the title,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the abstract,

☒ the text is approved as submitted by the applicant.

☐ the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box III. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority.

6. The figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No.

☒ as suggested by the applicant.

☐ because the applicant failed to suggest a figure.

☐ because this figure better characterizes the invention.

1A

☐ None of the figures.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 02/31129

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61K9/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 3 146 169 A (JOHN SPENCE ET AL) 25 August 1964 (1964-08-25) figures	1-7
X	US 6 149 939 A (HARTMAN JUDY S ET AL) 21 November 2000 (2000-11-21) figures 1-4	1-7
X	GB 2 197 778 A (FASSIN KATJES GMBH & CO KG) 2 June 1988 (1988-06-02) figures 3-5	1-5,7
X	US 5 391 378 A (SANDERSON RICHARD) 21 February 1995 (1995-02-21) figures	1-4
	— — — — — -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.*** Special categories of cited documents:****"A"** document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance**"E"** earlier document but published on or after the international filing date**"L"** document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)**"O"** document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means**"P"** document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed**"T"** later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention**"X"** document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone**"Y"** document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.**"Z"** document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 February 2003

Date of mailing of the international search report

13/03/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5616 Patentium 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel: (+31-70) 340-3040, Tx: 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Friederich, M

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/US 02/31129

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE 199 54 420 A (LOHMANN THERAPIE SYST LTS) 31 May 2001 (2001-05-31) figures	1-4
X	US 5 853 760 A (CREMER KARSTEN) 29 December 1998 (1998-12-29) figures 1E,2E,2F	1-3,6,7
X	WO 00 18447 A (IMPAX PHARMACEUTICALS INC) 6 April 2000 (2000-04-06) figures; examples	1,4,5,7
X	WO 94 07470 A (PFIZER ;LO JULIAN BELKNAP (US)) 14 April 1994 (1994-04-14) claim 5; figures	1,4,5
X	EP 0 294 993 A (PFIZER) 14 December 1988 (1988-12-14) figure 4	1,4,7

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

Continuation of Box I.2

Claims Nos.: 8-60 (not searched), 1-7 (partially)

Claims 8-60 have been not searched and claims 1-7 have been searched partially for the following reasons:

Present independent claims 1-7 relate to an extremely large number of possible products ("dosage form", "active ingredient"). Support within the meaning of Article 6 PCT and/or disclosure within the meaning of Article 5 PCT is to be found, however, for only a very small proportion of the products claimed ("pharmaceutically active ingredient").

In view of the large number and also the wording of the dependent claims presently on file, which render it difficult, if not impossible, to determine the matter for which protection is sought, the present application fails to comply with the clarity and conciseness requirements of Article 6 PCT (see also Rule 6.1(a) PCT) to such an extent that a meaningful search is impossible.

Consequently, the search has been carried out for those parts of the independent claims 1-7 which appear to be clear, supported and disclosed, namely those parts relating to the products prepared in the examples.

The applicant's attention is drawn to the fact that claims, or parts of claims, relating to inventions in respect of which no international search report has been established need not be the subject of an international preliminary examination (Rule 66.1(e) PCT). The applicant is advised that the EPO policy when acting as an International Preliminary Examining Authority is normally not to carry out a preliminary examination on matter which has not been searched. This is the case irrespective of whether or not the claims are amended following receipt of the search report or during any Chapter II procedure.

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 02/31129

138

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☒ Claims Nos.: 8-60 (not searched), 1-7 (partially)
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
see FURTHER INFORMATION sheet PCT/ISA/210

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this International application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/31129

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 3146169	A	25-08-1964	GB 972128 A DE 1127542 B FR 1311119 A	07-10-1964 12-04-1962 07-12-1962
US 6149939	A	21-11-2000	US 6135286 A	24-10-2000
GB 2197778	A	02-06-1988	DE 3640574 A1 CH 673077 A5 DK 620387 A FR 2607365 A1 NL 8702628 A	09-06-1988 15-02-1990 28-05-1988 03-06-1988 16-06-1988
US 5391378	A	21-02-1995	NONE	
DE 19954420	A	31-05-2001	DE 19954420 A1 AU 1518201 A WO 0135931 A2 EP 1227799 A2	31-05-2001 30-05-2001 25-05-2001 07-08-2002
US 5853760	A	29-12-1998	DE 4341442 A1 AT 195251 T AU 694984 B2 AU 1191595 A CA 2177972 A1 CZ 9601483 A3 DE 59409476 D1 DK 731692 T3 WO 9515156 A1 EP 0731692 A1 ES 2151045 T3 FI 962219 A GR 3034737 T3 HU 74433 A2 IL 111856 A JP 9505814 T NO 962287 A NZ 277034 A PL 314839 A1 PT 731692 T SI 731692 T1 SK 70396 A3 ZA 9409605 A	08-06-1995 15-08-2000 06-08-1998 19-06-1995 08-06-1995 16-10-1996 14-09-2000 18-12-2000 08-06-1995 18-09-1996 16-12-2000 05-07-1996 31-01-2001 30-12-1996 12-03-1999 10-06-1997 02-08-1996 28-07-1998 30-09-1996 29-12-2000 28-02-2001 05-03-1997 01-09-1995
WO 0018447	A	06-04-2000	AU 6141199 A WO 0018447 A2	17-04-2000 06-04-2000
WO 9407470	A	14-04-1994	EP 0662824 A1 FI 934275 A JP 7507564 T WO 9407470 A1	19-07-1995 31-03-1994 24-08-1995 14-04-1994
EP 0294993	A	14-12-1988	US 4792448 A AT 64850 T AU 598938 B2 AU 1761488 A CA 1326821 A1 CN 1030358 A ,B CS 8804011 A2	20-12-1988 15-07-1991 05-07-1990 15-12-1988 08-02-1994 18-01-1989 14-08-1990

INTERNATI NAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/US 02/31129

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0294993 A		DD 284599 A5	21-11-1990
		DE 3863493 D1	08-08-1991
		DK 318788 A	06-02-1989
		EG 18919 A	30-06-1994
		EP 0294993 A1	14-12-1988
		FI 882780 A ,B,	12-12-1988
		GR 3002260 T3	30-12-1992
		IE 61123 B1	05-10-1994
		IL 86631 A	16-09-1991
		JP 1009930 A	13-01-1989
		JP 1955902 C	28-07-1995
		JP 6088900 B	09-11-1994
		KR 9004092 B1	15-06-1990
		NO 882565 A ,B,	12-12-1988
		NZ 224981 A	26-07-1991
		PH 25174 A	27-03-1991
		PT 87701 A ,B	01-07-1988
		RU 2072835 C1	10-02-1997
		YU 112688 A1	30-04-1990
		ZA 8804163 A	28-02-1990

BEFORE THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE
AS RECEIVING OFFICE (RO/US)

Applicant: MCNEIL-PPC, INC.
International Application No.: PCT/US02/31129
International Filing Date: 28 September 2002
For : DOSAGE FORMS HAVING AN INNER CORE AND AN OUTER
SHELL WITH DIFFERENT SHAPES

Assistant Commissioner for Patents
Box PCT
Washington, DC 20231

REQUEST FOR EXTENSION OF TIME TO REPLY TO INVITATION
TO CORRECT DEFECTS IN THE INTERNATIONAL APPLICATION

Dear Sir:

In connection with the International Patent Application identified above, Applicant has received an INVITATION TO CORRECT DEFECTS IN THE INTERNATIONAL APPLICATION (the "Invitation") which was mailed 18 October 2002. A reply to the Invitation was due on 18 November 2002.

Applicant has now received the executed Power of Attorney forms, which are submitted herewith. Accordingly, Applicant respectfully requests that the time for reply to the Invitation be retroactively extended for a period of one (1) month, from 18 November 2002 to 18 December 2002.

Respectfully submitted,


Sharon E. Hayner
Attorney for Applicant

Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, New Jersey 08933-7003
(732) 524-2242
Date: December 11, 2002

142

Docket No: MCP-311-PCT

**BEFORE THE UNITED STATES PATENT AND TRADEMARK OFFICE AS
RECEIVING OFFICE (RO/US)**

Applicant: MCNEIL-PPC, INC.
International Application No.: PCT/US02/31129
International Filing Date: 28 September 2002
For : DOSAGE FORMS HAVING AN INNER CORE AND AN OUTER
SHELL WITH DIFFERENT SHAPES

Assistant Commissioner for Patents
Box PCT
Washington, DC 20231

RESPONSE TO INVITATION TO CORRECT DEFECTS

Dear Sir:

This is in response to the Invitation to Correct Defects
mailed 18 October 2002.

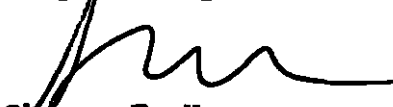
REMARKS

The Invitation (Annex A) indicated that the signatures of
the Applicant were not accompanied by an appropriate Power of
Attorney.

Applicant submits herewith two Power of Attorney forms
signed by all the inventors, appointing the undersigned as their
agent.

If there are any further outstanding matters, Applicant
respectfully requests early notification thereof.

Respectfully submitted,



Sharon E. Hayner
Attorney for Applicant

Johnson & Johnson
One Johnson & Johnson Plaza
New Brunswick, New Jersey 08933-7003
(732) 524-2242

12/11/02

The receiving Office has found the following defects in the international application as filed:

1. As to signature* of the international application (Rules 4.13 and 90.4), the request:
- a. ☐ is not signed.
 - b. ☐ is not signed by all applicants.
 - c. ☐ is not accompanied by the statement referred to in the check list in Box No. VIII of the request explaining the lack of the signature of an applicant for the designation of the United States of America.
 - d. ☒ is signed by what appears to be an agent/common representative but
 - ☐ the international application is not accompanied by a power of attorney appointing him.
 - ☒ the power of attorney accompanying the international application was not signed by all the applicants.
 - e. ☐ other (specify):

* All applicants must sign, including inventors if they are also applicants (e.g. where the United States of America is designated).

2. As to indications concerning the applicant, the request (Rules 4.4 and 4.5):

- a. ☐ does not properly indicate the applicant's name (specify):
- b. ☐ does not indicate the applicant's address.
- c. ☐ does not properly indicate the applicant's address (specify):
- d. ☐ does not indicate the applicant's nationality.
- e. ☐ does not indicate the applicant's residence.
- f. ☐ other (specify):

3. As to the language of certain elements of the international application, other than the description and claims (Rules 12.1(c) and 26.3ar(a) and (c)):

- a. ☐ the request is not in a language which is both a language accepted by this receiving Office and a language of publication, which is (are):
- b. ☐ the text matter of the drawings is not in the language in which the international application is to be published, which is:
- c. ☐ the abstract is not in the language in which the international application is to be published, which is:

4. The title of the invention:

- a. ☐ is not indicated in Box No. I of the request (Rule 4.1(a)).
- b. ☐ is not indicated at the top of the first sheet of the description (Rule 5.1(a)).
- c. ☐ as appearing in Box No. I of the request is not identical with the title heading the description (Rule 5.1(a)).

5. As to the abstract (Rule 8):

- ☐ the international application does not contain an abstract.

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicacion : 04030004 00000000 Folios: 143
Fecha (ANS): 2004-04-28 16:08:48
Tramite 011 PCI-PATENT 378 FASE NNC1 411 PASSENIAC
Dependencia: 0200 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DE TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ☒ MODELO DE UTILIDAD	()	()
Indicacion de que se solicita la concesion de una patente	()	()
Datos de identificacion del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud	()	()
Descripcion de la invencion	()	()
Dibujos de ser estos pertinentes	()	()
Comprobante de Pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()		
- Indicacion de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificacion del solicitante o de la persona que presenta la solicitud	()	()
- Representación gráfica o fotografica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()		
- Indicacion de que solicita el registro de un Esquema de trazado	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud	()	()
Representación grafica del esquema de trazado	()	()
Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA () INCOMPLETA ()	()	()
Firma Responsable	Claudia M. Nave	
Fecha		



2020
Bogotá, D.C.,

Doctora:
Jimena Escobar Uribe
Apoderada
Mc. Neil-PPC, Inc.

Oficio N° 05382

ASUNTO:	Radicación N°	04-38884
	Solicitud Internacional	PCT/EP2002/10103
	Fecha Inicio fase nacional	28/04/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

□ La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486).

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Única N° 10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 04 JUL 2004.