



Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

Delegatura de Propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

PCT

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

04-63959

54. TITULO

FORMAS DE DOSIFICACION FARMACEUTICA
INYECTABLES Y METODO PARA PRODUCIR LAS MISMAS.

51. CLASIFICACION INTERNACIONAL

71. SOLICITANTE

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION.

DOMICILIO

One Franklin Plaza, Philadelphia PA 19101.
E.U.A.

74. APODERADO

CARLOS R. OLARTE.

22. BOGOTA, D.C.,

JULIO 6, 2004.

SS

04/88

Y

OlarteRaisbeck



SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO
Radicación : 04063759 03003000 Folios: 156
Fecha (ACB): 2004-07-06 16:30:31
Trasite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NCI 411 PRESENTAC
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

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: SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
Dirección: One Frankline Plaza, Philadelphia PA 19101, Estados Unidos de América.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE
Lugar de Constitución: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
Teléfono: _____ Fax: _____
E-mail: _____

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

Nombre: CARLOS R. OLARTE
Dirección: World Trade Center Torre A, Calle 100 No. 8A-37 Piso 10
Teléfono: 601-7700 Fax: 601-7799
E-mail: office@olarteraisbeck.com

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número 79.782.747 Btá TP 74.295

4

**INVENTOR (ES)
(72)**

Nombre: ALLAN J. CLARKE.
Dirección: 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA 19426. Estados Unidos de América.
Nacionalidad o Domicilio: ESTADOUNIDENSE

5

PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/US03/00099 Fecha Enero 3, 2003

Publicación Internacional No. WO 03/057197 Fecha Julio 17, 2003

6

Título (54) FORMAS DE DOSIFICACION FARMACEUTICA NOVEDOSAS Y METODO PARA PRODUCIR LAS MISMAS.

7

Clasificación Internacional (51) A61K 9/20.

8

Prioridad

SI ☒ N ☐

(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
US	Enero 3, 2002	60/345,526

9

Comprobante de pago No. 52,356 Fecha Julio 2, 2004

2

0

ANEXOS

x

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.

x

Poderes, si fuere el caso.

Documento de cesión del interventor al solicitante o a su causante.

Declaraciones.

x

Copia de la solicitud Internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

Traducción de la solicitud Internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos).

x

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 del 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.

x

Otros. Búsqueda Internacional

1

FIGURA CARACTERÍSTICA:

2

Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: CARLOS R. OLARTE

FIRMA: 

C.C. 79.782.747 Btá T.P. 74.295

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de esta página.

3

MIT : 900176089-2

SUPERINTENDENCIA Y COMERCIO
Radicación : 04063959 03030830 Folios: 136
Fecha (VCR): 2004-07-06 16:30:31
Tramite : 011 PCT-PATENT 379 FASE NNCI 411 PRESENTA
Dependencia: 2020 DIVISION DE NUEVOS CREACIONES

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 01 - \$2,356
FECHA : JULIO 2 DE 2004

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
FREDERICK TORRES	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	23207231	02/07/2004	1,299,350.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	DETALLE	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50003-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	422,000.00
		TOTAL :	422,000.00

SON: CUATROCIENTOS VEINTIDOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

**APOSTILLA EN PODER DE REPRESENTACIÓN DE
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**

PODER DE REPRESENTACION

Bilingüe inglés- español otorgado en Brentford, Middlesex, Inglaterra el 13 de agosto de 2003 y firmado por Peter John Giddings, Apoderado y Funcionario autorizado.

Certificado de Notario De Pinna en español certificando que Peter John Giddings es apoderado de Smithkline Beecham Corporation, firmado por James Kerr Milligan.

APOSTILLA

(Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961)

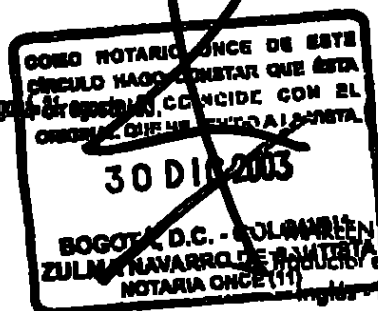
1. País: Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte
- Este documento Público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. Quien ejerce funciones de Notario público
4. Lleva el sello del Notario público

CERTIFICADO

5. En Londres
6. El 14 agosto 2003
7. Por el Secretario de Estado Principal de su Majestad para Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
8. No. G228470
9. Gran Sello de la Oficina de Asuntos exteriores y de la Mancomunidad
10. Firma legible de J. Garbrah- Por el Secretario de Estado

Si el documento se usa en un país que no pertenece a la Convención de la Haya del 5 de octubre de 1961 debe pasar por la sección consular de la Misión que representa el país.

Es traducción fiel del inglés, con copia archivo para confrontación. Bogotá, 30 de agosto de 2003.



Marlén Neira C
Marlén Neira C

Resolución No. 2117 del 7 Oct 1987

Yo, el infrascrito, **JAMES KERR MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

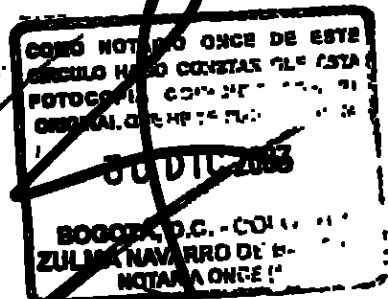
C E R T I F I C O:

QUE es auténtica la firma "P. Giddings" suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la corporación denominada "**SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION**", corporación legalmente constituida y existente de acuerdo con las leyes del Estado de Pensilvania, Estados Unidos de América, con domicilio social en 1, Franklin Plaza, Philadelphia, Pensilvania 19101, Estados Unidos de América;

QUE el citado Señor Don **PETER JOHN GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 11 de julio de 2002, copia del cual he tenido a la vista.

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy trece de agosto del año dos mil tres.



JAMES KERR MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra



APOSTILLE
(Hague Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. Country: United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Pays: Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. Has been signed by James Kerr Milligan
a été signé par

3. Acting in the capacity of Notary Public
agissant en qualité de

4. Bears the seal/stamp of The Said Notary Public
est revêtu du sceau/timbre de

5. at London/à Londres

Certified/Attesté
6. the/le 14 August 2003

7. by Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /
par le Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

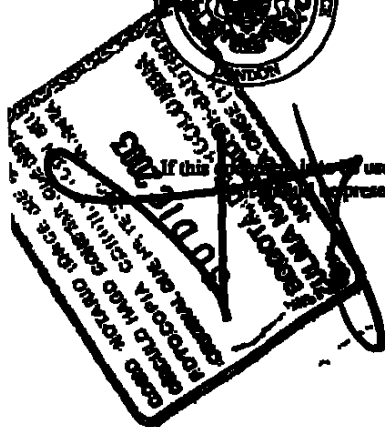
8. Number/sous No **G229470**

9. Stamp:
timbre:

10. Signature: J. Garlick



For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat



If this document is used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961,
it must be presented to the consular section of the mission representing that country.

OLARTE RAISBECK

OLARTE RAISBECK & FRIERI, LTDA.
LEGAL & PROFESSIONAL SERVICES

WORLD TRADE CENTER - TORRE C
CALLE 100 No. 8A-55 Piso 10
BOGOTÁ, COLOMBIA
TELEPHONE: +57-1 638-8200
Fax: +57-1 638-8201

www.olarteraisbeck.com

Power of Attorney

The undersigned,

domiciled in

One Franklin Plaza, P O Box 7929, Philadelphia, PA 19101, United States of America
by means of these presents hereby grants to **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck and Ana María Frieri** full and sufficient Power of Attorney to file, prosecute, obtain, defend and enforce any and all of the company's Patents, Utility Models and Industrial Designs in the Republic of Colombia, to which end it empowers them to take all steps necessary before any administrative or judicial authority of any class for the objects stated, to file petitions, appeals, replies and oppositions, pay taxes and annuities, request testimonies, receive documents and securities, abandon applications and collect refunds. Sufficient power is hereby granted to receive notifications on behalf of the Company, to confer powers on those who are to represent the company judicially and extrajudicially, to answer in court in the matter of all claims and demands that may be presented in connection with the objects stated, giving them likewise power to substitute these presents and revoke such substitutions.

Poder

El suscrito,

domiciliado en

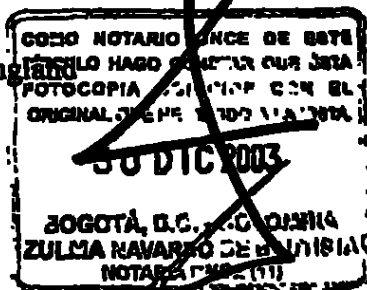
por medio del presente otorga a **Carlos R. Olarte, J. Ian Raisbeck y Ana María Frieri** poder especial, amplio y suficiente para presentar, tramitar, obtener, defender y hacer respetar todas y cualquiera de Patentes, Modelos de Utilidad y Diseños Industriales de la compañía en la República de Colombia, a cuyo efecto los faculta para dar todos los pasos necesarios ante cualquier autoridad administrativa o judicial de cualquier jerarquía para cumplir con lo encomendado, elevar solicitudes, apelaciones, respuestas y oposiciones, pagar impuestos y anualidades, solicitar testimonios, recibir documentos y valores, desistir y percibir. Se concede poder bastante para recibir notificaciones a nombre de la compañía, otorgar poderes a quienes vayan a representar a la compañía judicial y extrajudicialmente, responder en juicio a todas las reclamaciones o demandas que por motivo de lo encomendado se presentaren, dándoles asimismo facultad para sustituir el presente y revocar dichas sustituciones.

Signature/Firma:


Peter John GIDDINGS as Attorney and Authorised Official

Date/Fecha: 13 August 2003

City/Country/Ciudad,País: Brentford, Middlesex, England



X

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau



(43) International Publication Date
17 July 2003 (17.07.2003)

PCT

(10) International Publication Number
WO 03/057197 A1

(51) International Patent Classification⁷: A61K 9/20
(21) International Application Number: PCT/US03/00099
(22) International Filing Date: 3 January 2003 (03.01.2003)
(25) Filing Language: English
(26) Publication Language: English
(30) Priority Data:
60/345,526 3 January 2002 (03.01.2002) US
(71) Applicant (for all designated States except US):
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION
[US/US]; One Franklin Plaza, P.O. Box 7929, Philadel-
phia, PA 19101 (US).

(81) Designated States (national): AE, AG, AL, AM, AT, AU,
AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CI, CN, CO, CR, CU,
CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GR,
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, PH, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA,
ZW.

(84) Designated States (regional): ARIPO patent (GH, GM,
KH, LS, MW, MZ, SD, SI, SZ, TZ, UG, ZM, ZW),
European 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, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, SI,
SK, TR), OAPI patent (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, ML, MR, NH, SN, TD, TG).

(72) Inventor; and
(73) Inventor/Applicant (for US only): CLARKE, Allan, J.
[US/US]; 1250 South Collegeville Road, Collegeville, PA
19426 (US).
(74) Agents: DINNER, Dara, L. et al.; SmithKline Beecham
Corporation, Corporate Intellectual Property, UW2220,
709 Swedeland Road, P.O. Box 1539, King of Prussia, PA
19406-0939 (US).

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

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

WO 03/057197 A1

(54) Title: NOVEL PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS AND METHOD FOR PRODUCING SAME

(57) Abstract: Pharmaceutical dosage forms are produced by injection molding a mixture of an active agent and a polymer under pressure, in the presence of a gas or supercritical fluid. Rapid release of the pressure causes the mixture to form a microcellular or supermicrocellular solid. This release of pressure takes place in the mold. The process is especially useful for producing durable fast-dissolve and gastro-retentive tablets.

4

NOVEL PHARMACEUTICAL DOSAGE FORMS
AND METHOD FOR PRODUCING SAME

5

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates generally to pharmaceutical dosage forms and their manufacture, and more particularly to a novel dosage form in which an active agent is combined with a solid excipient having a foamed structure.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Pharmaceutical preparations, especially solid preparations intended for oral administration, are frequently supplied in so-called "flash-dissolve" tablets, which dissolve almost immediately, i.e., within seconds, upon contact with saliva in the patient's mouth. Flash-dissolve tablets are particularly desirable for use as solid pediatric oral preparations and for administration to adult patients who have difficulty in swallowing tablets.

Flash-dissolve tablets typically utilize special, highly soluble formulations and disintegration promoters, and also have a high surface area-to-volume ratio to promote quick solution. In the past, because of their high friability, flash-dissolve tablets could not be subjected to post-formation handling, and to processing steps such as coating, ink-jet printing, etc., without breaking up. Therefore, it has been conventional practice to produce flash-dissolve tablets by freeze-drying the tablet material in the blisters of a blister package in which they were ultimately to be

9

sold. The tablets took their shape from the blisters, and consequently the shape of the tablets was difficult to control.

In the case of a swallowed tablet, low density is
5 desirable in order to make the tablet "gastro-
retentive". Unlike a heavier tablet, which would pass
quickly into the duodenum, a low density tablet can
float in the stomach while it dissolves slowly. A low-
density, gastro-retentive tablet may be formed, for
10 example, by pressing together grains of porous material
formed by extruding a polymer containing a blowing agent
and a drug substance, as described in European Patent
Application 94924386.9, published on June 26, 1996 under
number EP 0 717 988 A1. Another gastro-retentive tablet
15 is described in United States patent 6,312,726, granted
on November 6, 2001. In accordance with patent
6,312,726, an auxiliary blowing agent such as aluminum
hydroxide gel, synthetic aluminosilicate, calcium
hydrogen phosphate, calcium carbonate, sodium hydrogen
20 carbonate, calcium hydrogen carbonate or talc, is used
as an additive in order to generate a multiplicity of
microfine pores or air spaces uniformly distributed
within an extruded pharmaceutical product. The pores
are described as having a mean diameter as small as 10-
25 20 microns. Conventional low density, gastro-retentive
tablets, however, have been prone to weakness and tend
to break apart in handling. Accordingly, they have been
subject to problems similar to those encountered in the
case of flash-dissolve tablets.

30 Various other porous tablets have been proposed.
For example, United States patent 3,885,026, granted on
May 20, 1975, describes tablets in which pores are

formed by sublimation of an adjuvant such as urethane, urea, ammonium carbonate, etc. in a tablet formed in a tablet press. These tablets are porous, but the pores are in the form of comparatively large hollow spaces and
5 canals through which a solvent can penetrate. They are readily dissolved, but are neither flash-dissolving nor gastro-retentive.

United States patent 6,150,424, granted November 21, 2000, describes a process for extruding solid foamed
10 thermoplastic polymer drug carriers with an active substance produced by melt-extrusion of an active ingredient such as ibuprofen in the thermoplastic binder, homo- or co-polymers of N-vinylpyrrolidone along with a blowing agent such as carbon dioxide, nitrogen,
15 air, helium, argon, CFC or N₂O. This process introduces volatile blowing agents into the extrudate melt. The expanded extrudate is shaped into a dosage form after extrusion.

Another problem encountered in tablet manufacture
20 is that tablets, including porous tablets of the kind described in European Patent Application 94924386.9, and U.S. Patent 3,885,026, are formed by tablet presses. Such presses, although rapid in their operation, are very expensive. Furthermore, they must be shut down
25 frequently for maintenance.

Attempts have been made to produce pharmaceutical tablets by injection molding, which was a promising alternative to the tablet press method. However, despite these attempts, injection molding has never been
30 successful, and most tablets are still produced by tablet presses.

11

Various articles of manufacture, such as automobile dashboards, etc. have been formed from resins, such as PET, polystyrene, polyethylene, and PVC, which are expanded by a blowing agent, typically a low molecular weight organic compound mixed into a polymer matrix and heated to cause decomposition of the compound, resulting in the release of a gas (or gases) such as nitrogen, carbon dioxide, and carbon monoxide. Resins can also be expanded by physical processes not involving decomposition or other chemical reaction. For example, a gas may be introduced as a component of a polymer charge or introduced under pressure into a molten polymer.

These standard resin expansion processes produce foamed resins having cells which are relatively large, i.e., on the order of 100 microns, or larger, with the void fraction, that is the volume of the cells divided by the total volume, typically ranging from 20%-40% in structural foams, and from 80%-90% in insulation foams. The number of cells produced per unit volume is relatively low (on the order of 10^6 cells/cm³), and the size distribution of the cells is typically broad; that is the cell size is far from uniform throughout the foamed material.

A great deal of research and development work has been carried out on microcellular and supermicrocellular foam process technology. This technology has made it possible to produce expanded plastics having much smaller cells, and a much more narrow cell size distribution, with the result that the plastics exhibit a strength to weight ratio substantially greater than that of conventional foamed plastics. Microcellular

12

foaming has proven useful in producing stable, small cell, materials at low cost, and products made from microcellular foams have been produced on a commercial scale.

5 Microcellular plastics are generally defined as foamed plastics characterized by cell sizes less than about 100 microns. Typical cell sizes are in the range from about 1 to 100 microns. Cell densities are typically on the order of 10^9 cells per cubic centimeter.
10 The specific densities are typically in the range from 5 to 95 percent of the density of the polymer, and the void fraction is similarly in the range of about 5 to 95 percent. These cells are smaller than the flaws preexisting within the polymers and, thus, do not
15 compromise the polymers' specific mechanical properties. The result is a lower density material with no decrease in specific strength and a significant increase in toughness compared to the original polymers.

 With a further reduction in cell size and an
20 increase in cell density, supermicrocellular plastics can be produced, having cell sizes less than 1 micron, typically in the range from about 0.1 to 1.0 micron. Supermicrocellular plastics can have cell densities greater than 10^9 cells per cubic centimeter, and may be
25 in the range of 10^{12} to 10^{15} cells per cubic centimeter.

 Either microcellular or supermicrocellular plastics may be used in the invention for producing solid oral dosage forms containing an active agent. Unless
 otherwise indicated, the term "microcellular," as used
30 herein, should be understood to encompass both microcellular and supermicrocellular materials.

13

Microcellular foams, and processes and equipment for making microcellular foams, are described in the following United States Patents:

	4,473,665	Sept. 25, 1984	Martini-Vvedensky et al.
5	4,922,082	May 1, 1990	Bredt et al.
	5,158,986	October 27, 1992	Cha et al.
	5,160,674	November 3, 1992	Colton et al.
	5,334,356	August 2, 1994	Baldwin et al.
	5,866,053	February 2, 1999	Park et al.
10	6,005,013	December 21, 1999	Suh et al.
	6,051,174	April 18, 2000	Park et al.
	6,231,942	May 15, 2001	Blizard et al.
	6,322,347	November 27, 2001	Xu, J.

and in published International patent applications WO 98/08667 and WO 99/32544. The disclosures of all of the above-listed patents and publications are here incorporated by reference in their entirety.

In general, microcellular foams are produced by injecting a gas, or a supercritical fluid (SCF), into a polymer while the polymer is under pressure and at an elevated temperature, and then reducing the pressure and temperature to cause a large number of cells to form in the polymer, and controlling the growth of the cells by appropriate processing conditions.

The production of microcellular foams is typically carried out by injecting a supercritical fluid, for example carbon dioxide, into a polymer while the polymer is maintained under an elevated pressure. A supercritical fluid is defined as a material maintained at a temperature exceeding a critical temperature and at a pressure exceeding a critical pressure so that the material is in a fluid state in which it exhibits

14

properties of both a gas and a liquid. The supercritical fluid and the polymer form a single-phase solution. The pressure acting on the solution is then rapidly reduced, resulting in controlled nucleation at a very large number of nucleation sites. The gas then forms bubbles, the growth of which is controlled by carefully controlling pressure and temperature. The foams can be injection molded in conventional molding equipment.

Microcellular foam technology, although highly effective and useful for producing traditional articles of manufacture, such as automobile dashboards, etc., has not been applied to the pharmaceutical industry for injection molding of tablets. Apparently, the failures experienced by pharmaceutical manufacturers in attempts to produce tablets by injection molding have deterred them from going forward with research and development in the use of microcellular foam technology.

BRIEF SUMMARY OF THE INVENTION

It has been determined that microcellular foam technology can in fact be utilized successfully in the production of pharmaceutical tablets, and that microcellular foam technology affords significant advantages, both in the manufacturing process and in the product itself. More particularly, microcellular foam can produce molded tablets having desirable properties and consistent quality, rapidly and at low cost.

In accordance with the invention, pharmaceutically acceptable dosage forms are made by the following steps. First, a non-thermosetting excipient polymer is supplied. The polymer is preferably pre-mixed with a

pharmaceutical agent to form a homogeneous mixture, and heated to form an extrudable mass using a conventional, twin-screw extruder. To form the pharmaceutical dosage forms, the extruded polymer/ pharmaceutical agent

5 mixture is cut into pellets, which have a free-flowing property. The pellets are fed into the hopper of an injection molding machine, in which, while maintaining the polymer at elevated pressure, a single phase

10 solution is formed, preferably by injecting into the polymer a substance which is a gas under ambient temperature and pressure, and which is substantially non-reactive with the pharmaceutical agent. The polymer, which has by this time been mixed homogeneously with the pharmaceutical agent, is then molded into solid

15 dosage forms, and in the process of molding the solid dosage forms, the elevated pressure is reduced to a level at which cells are nucleated in large numbers, each cell containing the gas. After the cells are nucleated, the temperature of the polymer is rapidly

20 reduced to limit cell growth.

The substance which is introduced into the polymer may be introduced in the form of a gas. The gas is preferably soluble in the polymer, and, where the gas is soluble, the level to which the elevated pressure is

25 reduced must be a level at which the solution becomes thermodynamically unstable and the gas evolves from the solution in the form of bubbles. Alternatively, a gas which is not soluble in the polymer may be used, nitrogen being a typical example. The use of nitrogen

30 is described in United States Patent 5,034,171, whose disclosure is incorporated by reference in its entirety herein. In accordance with a preferred method, however,

16

the substance introduced into the polymer is introduced, in the form of a supercritical fluid.

The pressure and temperature reduction steps are preferably carried out at rates such that the maximum
5 void dimension in the solid dosage form is in the range from about 2 to 100 microns and the void fraction is in the range of about 5 to 95 percent.

The non-thermosetting polymerized plastics material is preferably a polyol, suitably lactitol, xylitol and
10 sorbitol, erythritol, mannitol, and maltitol. Lactitol is preferred because it has an ideal melting point, because of its flowability, because it is non-hygroscopic, and because it returns to solid form after melting.

15 Other substances, for example, polyethylene oxide, can be utilized as the non-thermosetting plastics material. Additional ingredients, such as starches or compounds classified by their dextrose equivalents, such as maltodextrin can be included in the polymer.

20 The process of the invention produces a novel pharmaceutical dosage form in which the active pharmaceutical agent and the solid excipient are in combination as a homogeneous solid mixture primarily in the form of a rigid microcellular foam. When the foam
25 is formed into tablets or other dosage forms by injection molding, the rigid microcellular foam is enclosed within a skin having a density substantially greater than that of the microcellular foam, but having the same composition as that of said solid mixture.

30 The homogeneous solid mixture can be made from a composition having a sufficiently high solubility in saliva that a tablet composed of the mixture will

12

dissolve substantially immediately in the mouth upon oral administration. Microcellular foam is particularly well suited for use in flash-dissolve tablets. Its cellular structure promotes quick solution, but it is
5 much less friable than the materials used in conventional flash-dissolve tablets.

The cellular structure of the microcellular foam also enables it to have a low density such that the overall density of the dosage form is substantially less
10 than that of stomach fluids, so that the dosage form is gastro-retentive.

The technique of saturating a mixture of a polymer and an active pharmaceutical agent with a gas, or introducing a supercritical fluid into the mixture, can
15 significantly improve the rate of production of an extrudate for injection molding of pharmaceutical dosage forms. The process makes it possible to achieve desired cell sizes and densities in a continuous process, at a reasonable cost, and with superior quality control.

20

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

FIG. 1 is a schematic diagram illustrating the process for producing pharmaceutical dosage forms in accordance with the invention;

25 FIG. 2 is a schematic view of the extruder and mold;

FIG. 3 is a diagram showing a typical mold cavity configuration; and

FIG. 4 is a photograph illustrating a portion of a
30 pharmaceutical dosage form in accordance with the invention.

18

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention is directed to production of novel drug/active agent-impregnated microcellular foams, in solid dosage forms such as tablets or caplets. By the adaptation of microcellular foam techniques, used heretofore for producing strong, light weight products such as automotive dashboards and plastic eating utensils, to the manufacture of pharmaceutical dosage forms, it is now possible to take advantage of injection molding or extrusion to produce high quality solid dosage forms that have conventional, time release, or flash-dispersal solution characteristics, and to produce these dosage forms at low cost by forming them continuously over a long time without interruption.

Referring to FIG. 1, as a preliminary step, a pharmaceutically active agent and a polymer are blended in a powder blender 2 and subjected to melt extrusion in a conventional twin-screw extruder 4 having a drive motor 6, a hopper 8 and a pair of screws in side-by-side, meshing relationship, one of which is seen at 10. Heaters 12, 14 and 16 are provided along the extruder 4 to establish separate heated zones. Mixing elements 18 are provided at intervals along the screws in order to ensure homogeneity in the polymer-pharmaceutical agent blend in the extrusion. A liquid injection port 20 is also provided at a location about half way along the length of the barrel of the extruder.

The mixture advanced by the twin screws is extruded through a die 22 having a heater 24. The extruded mixture is preferably in the form of one or more circular cylindrical strands 26, each having a diameter of about 2-3mm. The strand 26 is air-cooled on a strand

79

conveyor 28 and cut into pellets 30, each about 2-3mm in length, by a strand pelletizer 32 comprising a pair of rollers 36 and a rotating cutter 38.

The proportion of active agent in the mixture is typically between .1% and 70%, suitably 10 - 50%, of the total weight of the mixture. Various additional ingredients, used to control the properties of the product, or of its intermediate forms, may be included. These additional ingredients may be, for example, binders, sweeteners, flavorants, or colorants. The additional ingredients may also be disintegration promoters such as effervescing agents or substances which absorb water and expand. Lubricants to prevent the mixture from adhering to the mold may also be included.

The melt extrusion process results in homogeneous pellets 30, which are delivered to the injection molding machine 40 as shown in FIG. 2. The pellets are introduced into a hopper 42, located near one end of an elongated, hollow barrel 44. A heated nozzle 46, formed at the opposite end of the barrel, is connected to mold 48, which is a multicavity mold. The barrel 44 is heated by an electrical heating coil (not shown) or other suitable heating device in order to melt the pellets after they pass from the hopper into the interior of the barrel. A screw 50 extends longitudinally within barrel 44, and has a one-way valve 52 at its end nearest the nozzle 46. The screw is rotated by a motor 54, and is also reciprocable longitudinally within the barrel by an actuator 56. The screw is shown in its withdrawn position. A valve 58 is

20

provided, through which a gas or SCF can be injected into the interior of the barrel.

In the operation of the injection molding machine, the screw 50 is initially moved forward to a position in which the one-way valve is seated against seat 60, closing off the nozzle 46. The rotation of the screw forces the melted mixture forward while causing the screw itself to move longitudinally in the opposite direction, forming a cushion 62 of melted material in the barrel forward of the one-way valve 52. While the screw is operating, gas, or supercritical fluid, is introduced into the barrel through valve 58. After the cushion is formed, the actuator 56 initiates an injection stroke, pushing the screw 50 toward the nozzle and thereby forcing the cushion of melted material through the nozzle and into the mold 48 during the injection stroke.

The mold 48 is a multicavity mold comprising two mating parts, 62 and 64, which can be separated from each other for removal of the molded dosage forms. Each mold part is cooled by passing a coolant through a coolant inlet port 66 and exhausting coolant through a coolant outlet port 68. The coolant is cycled through a refrigerator/heat exchanger (not shown). The melted mixture, comprising polymer, active pharmaceutical agent, and dissolved gas or SCF, is injected into mold 48 through sprue 70.

In FIG. 3, which illustrates a typical cold runner mold cavity configuration, the radial runners 72 connect the centrally located sprue 70 to the mold cavities 74, which are disposed in a circular pattern. In the configuration shown, each radial runner 72 serves two

21

cavities 74, there being two oblique branches 76 extending respectively to the two cavities from an intermediate point 78 on each radial runner. The connection of the oblique runner branches 76 to the radial runners 72 at intermediate points 78, short of the outer ends of the radial runners, ensures that the melted material delivered through each radial runner will consistently flow into both cavities served by that runner.

Alternatively, a "hot runner" system, known to those skilled in the art, can be used. In such a system, polymer flowing through the nozzle 46 enters heated channels that supply molten polymer to nozzles that feed individual cavities. Each nozzle is also heated to ensure that the polymer remains in a molten condition throughout the entire molding cycle. In this way, material is not wasted, as in the cold runner system, and cycle times are reduced, resulting in a more efficient process. A "valve-gated" nozzle, one having a central rod for shutting off the nozzle outlet, or a "hot-tip" nozzle, where the outlet remains open, may be used. The "valve-gated" nozzle is preferred for the molding of foam tablets, as it will maintain molten material under pressure while the mold is opened for the ejection of molded tablets.

The processing of the mixture in injection molding machine 40 is preferably carried out by injecting a supercritical fluid, such as carbon dioxide or nitrogen, into the melted mixture within barrel 44 of the injection molding machine. At the location at which the fluid is injected, the pressure on the melted mixture is sufficiently high that the fluid remains in its

22

supercritical state, so that the fluid and the melted mixture form a single phase solution. The single phase solution is then injected, by axial movement of the screw 50, into the mold, where the reduction in pressure allows the supercritical fluid to come out of solution in the form of gas bubbles. The gas forms a closed cell foam having a matrix of voids surrounded by a solid lattice. The coolant in the mold limits the expansion of the gas by rapidly solidifying the polymer, thereby keeping the maximum dimension of the voids within in a range of about 2 to 100 microns, a size much smaller than the voids in a conventionally produced foamed polymer.

As shown in FIG. 4, the voids have a nearly uniform distribution throughout the foam, and a substantially uniform size, the sizes of almost all of the voids being within a relatively small portion of a preferred range of 10 to 50 microns. The void fraction, that is, the volume of the cells divided by the total volume of the foam, is preferably in the range of about 5% to 95%.

In accordance with a preferred embodiment of the invention, a microcellular foamed material is formed by injection molding in three stages. First a polymer/supercritical fluid mixture is formed. Then, the formation of a single-phase polymer/supercritical fluid solution is completed. Finally, thermodynamic instability is induced in the solution to produce nucleation and expansion of the solution to produce a foamed material having a large number of microscopic voids or cells. Although the process specifically described utilizes supercritical fluids, similar

23

techniques can be used to obtain microcellular materials using gases rather than supercritical fluids.

The polymer/supercritical fluid solution is produced continuously by injecting a supercritical
5 fluid, such as carbon dioxide or nitrogen, into the molten polymer in the barrel 36 of the injection molding machine. The amount of supercritical fluid delivered is preferably metered either by using a positive displacement pump (not shown), or by varying the
10 injection pressure of the supercritical fluid as it passes through a porous material (not shown), which acts to resist the fluid flow. The metered supercritical fluid is then delivered to the extrusion barrel where it is mixed with the molten polymer flowing therein to form
15 a single phase polymer/supercritical fluid mixture.

The supercritical fluid in the mixture then diffuses into the polymer melt to complete the formation of a uniform, single-phase solution of polymer and supercritical fluid. The weight ratio of supercritical
20 fluid to polymer is typically about 10% or more. The maximum amount of a supercritical fluid soluble in a polymer depends on the working pressure and the temperature of the barrel. Using high pressures and/or lower processing temperatures increases the maximum
25 amount of supercritical fluid soluble in the polymer. Therefore, higher pressures and/or lower temperatures are preferable, in order to dissolve the maximum amount of gas, to achieve a high ratio of supercritical fluid to polymer, and in order to achieve high nucleation cell
30 densities.

When the polymer/fluid system, containing a sufficient amount of supercritical fluid, becomes a

74

uniform and homogeneous single-phase solution, the pressure is rapidly reduced to induce thermodynamic instability and to promote a high rate of bubble nucleation in the solution. Typical pressure drop rates
5 used in accordance with the invention to produce foamed pharmaceutical dosage forms are higher than the rates previously used for producing microcellular foamed parts. The pressure drop rate in accordance with the invention preferably exceeds 0.9 GPa/s.

10 The nucleated polymer/supercritical fluid solution can be supplied either immediately or after a delay, at a selected pressure, to a shaping system such as a die, where expansion and foaming of the solution occurs. In order to prevent the final cell shape from being
15 distorted, the nucleated polymer/supercritical fluid solution can be maintained under pressure within the die until the shaping process has been completed.

By the technique described above, a continuous stream of microcellular, or supermicrocellular polymer
20 is produced. A wide variety of polymers, including but not limited to amorphous and/or semicrystalline polymers, can be used, so long as they are capable of absorbing a gas or a supercritical fluid. Moreover, any gas or supercritical fluid can be used, provided that it
25 is sufficiently soluble in the polymer that is being processed.

Chemical blowing agents may also be used in accordance with the invention, but must be pharmaceutically acceptable, that is, they must meet
30 various guidelines for toxicity, etc. Generally accepted chemical blowing agents for use in the injection molding of PVC, polypropylene, and

25

polyethylene, for example, include, but are not limited to: azodicarbonamides ($\text{NH}_2\text{-CON=NCO-NH}_2$, with or without modified substitution products), offered by Uniroyal under the trademark CELOGEN AZ; sulphonyl

- 5 hydrazines/dinitropentamethylenetetramine/p-toluene sulphonyl semicarbazide; ammonium or sodium bicarbonate (which upon heating will release CO_2). Both ammonium and sodium bicarbonate are USP reagents and can be ingested. Thus they are preferred chemical blowing agents for use
10 in production of pharmaceutically acceptable tablets.

Suitable gas blowing agents for direct injection into the melted polymer include, but are not limited to, chlorofluorocarbons, hydrofluorocarbons, nitrogen, carbon dioxide, argon, and aliphatic hydrocarbons.

- 15 The chlorofluorocarbons, CFC-11, CFC-12, used historically to make foamed polystyrene products, but banned in most countries because of their ozone depletion potential, have been replaced with HCFCs and HFCs, which exhibit reduced, or zero, ozone depletion
20 potential. DuPont produces FORMACEL-Z2 (HFC-152a), FORMACEL-S (HCFC-22) and FORMACEL-Z4 (HFC-134A) and Elf Atochem produces a similar selection under the brand name FORANE (HFC-141b and HFC-134a). A preferred chlorofluorocarbon blowing agent for use in accordance
25 with the invention is HFC-134a.

- Nitrogen, carbon dioxide, and argon, all of which have been injected into melts of industrial polymers such as polypropylene, polystyrene and polyethylene, etc., to form structural foams, are preferred for use in
30 accordance with the invention, as these gases can be used in the supercritical range, to produce a finer, more uniform, closed cell size.

26.

Examples of aliphatic hydrocarbons which can be utilized as gas blowing agents for direct injection into the melted polymer, are butane, propane, and heptane.

Reaction injection molding (RIM) is also

5 potentially usable to produce microcellular products in accordance with the invention. In reaction injection molding, a polymer mix is heat-activated to initiate a chemical reaction in which a gas evolves, forming bubbles in the melt. For example polyurethane foam is
10 generally produced in this manner. Some polyurethane foams are hydrophilic, can absorb large quantities of water, and can be useful as wound dressings. At present polyurethane is not approved for oral ingestion. However it is contemplated that suitable ingestible,
15 microcellular dosage forms can be produced by reaction injection molding.

The process in accordance with the invention can be used to produce a water-soluble foam product which can be formed into a pledgette. A water-soluble, foam
20 pledgette, suitable for introduction into a nasal passage, can incorporate a desired active agent or agents, for instance suitable antibiotics to treat nosocomial infections in patients or medical staff. The process can also be used to produce water-soluble foam
25 products containing active agents for application to wound dressings. In this case, the active agents can be, for example, mupirocin, the plueromutilins or other topical antibiotics or antiviral agents or co-formulations with other agents, such as silver
30 sulfisalazine. Similarly, the water-soluble foam product can be formed into a suppository or pessary

29

suitable for administration into the rectum or vaginal cavity.

The foam product in accordance with the invention can be utilized as a post-surgical sponge to staunch
5 blood flow and absorb secretions following, for instance, nasal surgery. However unlike conventional, commercially available, post-surgical sponges, which are typically made of insoluble, but swellable, polyvinyl alcohol (PVA), a post-surgical sponge in accordance with
10 the invention can utilize a water soluble polymer containing an active agent intended for absorption into the patient. The post-surgical sponge in accordance with the invention can therefore have not only a fluid-absorbing effect, but also a pharmacological effect.

15 As mentioned previously, a particularly useful embodiment of this invention is a tablet, preferably a flash-dispersion, or flash-dissolving tablet, formed of a microcellular foamed polymer, such as a polyol or polyethylene oxide, in which an active pharmaceutical
20 composition has been incorporated. Among the advantages of these flash-dispersion formulations are that they are especially suitable for pediatric patients and others who have difficulty in swallowing, its ease of administration, and the ease with which care givers can
25 confirm dosing in the case of institutionalized patients. The microcellular structure of the dosage form ensures good control over the void fraction and enables the manufacturer to maintain the dosage in a given tablet within very close tolerances. The
30 microcellular internal configuration also makes it possible to achieve a relatively high void fraction, which contributes to rapid solution of the tablet, while

at the same time producing a tablet having sufficient resistance to breaking up in handling that it can be supplied in conventional bottles rather than in blister packages.

- 5 The tablets can be produced by extrusion without injection molding, in which case the dosage can be determined by cutting the extrusion to a desired length. The process of extrusion and cutting has the advantage that the desired dosage levels can be easily changed.
- 10 Elimination of the injection molding step reduces production time, reduces the cost per tablet, and avoids some environmental concerns about coloring and coating. Preferably, however, the tablet is injection molded, and, unlike the tablet formed by extrusion and cutting,
- 15 it will have a skin which is more dense than the interior of the tablet, as shown in FIG. 4. The skin contributes to the strength of the tablet, and its resistance to friability, and also makes it possible to print, emboss or engrave information on the tablet in
- 20 the molding process.

- In an alternative embodiment, the pharmaceutical composition can be provided in a non-soluble, acid-stable polymer foam, or an erodable polymer foam. Because of the foam structure, the density of the tablet
- 25 can be made substantially less than the density of stomach fluids. The lower density dosage form is gastroretentive in that it floats in the stomach fluids, and allows for the leaching of the drug from the foam matrix for gastric delivery, or sustained release
- 30 gastric delivery.

 Various types of final products can be made by the techniques described herein. These include products in

29

the following general categories: flash dispersal products, buccal dosage products, sachet/effervescent products, suppositories or pessaries, and conventional oral tablets.

5 Flash dispersal products typically provide for delivery of a low dose, high potency drug, preferably containing less than 35 mg of active agent. Suitable active agents for use herein include REQUIP®, AVANDIA®, PAXIL®, and AMERGE®.

10 In buccal dosage products, also intended for solution in the mouth, it is preferable that the polymer be sufficiently mucoadhesive to coat the buccal/sublingual mucosa. Alternatively, if the coating can be retained in the mouth long enough to allow for
15 drug absorption, and if the drug has a sufficient permeability across mucosa (or an acceptable permeability enhancer is included), buccal delivery is possible. It is preferable that the drug has a high water solubility, and high potency (as it is only
20 possible to deliver a few milligrams by buccal delivery). Taste masking may be needed as well. Buccal delivery has only traditionally been applied to a handful of products, such as nitroglycerin, the ergot alkaloids, nitrates and selegiline.

25 Water solubility of the active agent is defined by the United States Pharmacopeia. Therefore, active agents which meet the criteria of very soluble, freely soluble, soluble and sparingly soluble as defined therein are encompassed this invention.

30 The microcellular foam lends itself especially well to sachet products, which are intended to be dissolved in a glass of water, with or without effervescing

30

agents. The foamed structure enhances the solubility of the product. The foam may be granulated and packaged as necessary.

In the case of suppositories and pessaries, the
5 final product can be injection molded to suitable shapes for rectal or vaginal drug delivery.

The process of the invention can, of course, also be used to prepare conventional oral tablets, including immediate release (IR) tablets, sustained
10 release/controlled release (SR/CR) tablets, and even pulsatile release (PR) tablets.

The terms "pharmaceutical agent", "pharmaceutically acceptable agent", "medicament", "active agent" and "drug," are used interchangeably herein, and include
15 agents having a pharmacological activity in a mammal, preferably a human. The pharmacological activity may be prophylactic or for treatment of a disease. The term is not meant to include agents intended solely for agricultural and/or insecticidal usage or agents
20 intended solely for application to plants and/or soil for other purposes.

The term "tablet," as used herein, is intended to encompass the elongated forms known as "caplets" as well as other similar dosage forms, including coated dosage
25 forms.

The dosage forms in accordance with the invention may also include additional pharmaceutically acceptable excipients, including but not limited to sweeteners, solubility enhancers, binders, colorants, plasticizers,
30 lubricants, (super)disintegrants, opacifiers, fillers, flavorants, and effervescing agents.

31

Suitable thermoplastic polymers can be preferably selected from known pharmaceutical excipients. The physico-chemical characteristics of these polymers will dictate the design of the dosage form, such as rapid
5 dissolve, immediate release, delayed release, modified release such as sustained release, or pulsatile release etc.

However, for purposes herein representative examples of thermoplastic polymers suitable for
10 pharmaceutical applications, include, but are not limited to, poly(ethylene oxide), poly(ethylene glycol), especially at higher molecular weights, such as PEG 4000, 6450, 8000, produced by Dow and Union Carbide; polyvinyl alcohol, polyvinyl acetate, polyvinyl-
15 pyrrolidone (PVP, also known as POVIDONE, USP), manufactured by ISP-Plasdone or BASF-Kollidon, primarily Grades with lower K values (K-15, K-25, but also K-30 to K-90); copovidone, polyvinylpyrrolidone/vinyl acetate (PVP/VA) (60:40) (also known as COPOLYVIDONUM, Ph Eur),
20 manufactured by ISP, PLASDONE S-360 or BASF KOLLIDON VA64; hydroxypropylcellulose (HPC), especially at lower molecular weights, e.g., KLUCEL EF and LF grades, available from Aqualon; polyacrylates and its derivatives such as the Eudragit family of polymers
25 available from Rohm Pharma, poly(alpha-hydroxy acids) and its copolymers such poly(caprolactone), poly(lactide-co-glycolide), poly(alpha-aminoacids) and its copolymers, poly(orthoesters), polyphosphazenes, poly(phosphoesters), and polyanhydrides, or mixtures
30 thereof.

Most of these pharmaceutically acceptable polymers are described in detail in the Handbook of Pharmaceutical

32

excipients, published jointly by the American Pharmaceutical association and the Pharmaceutical society of Britain.

Polymeric carriers are divided into three categories: (1) water soluble polymers useful for rapid dissolve and immediate release of active agents, (2) water insoluble polymers useful for controlled release of the active agents; and (3) pH sensitive polymers for pulsatile or targeted release of active agents. It is recognized that combinations of both carriers may be used herein. It is also recognized that several of the polyacrylates are pH dependent for the solubility and may fall into both categories.

Preferably, a water soluble polymer for use herein is hydroxypropylcellulose or polyethylene oxide, such as the brand name POLYOX, or mixtures thereof. It is recognized that these polymers may be used in varying molecular weights, with combinations of molecular weights for one polymer being used, such as 100K, 200K, 300K, 400K, 900K and 2000K. Sentry POLYOX is a water soluble resin which is listed in the NF and have approximate molecular weights from 100K to 900K and 1000K to 7000K, and may be used as 1%, 2% and 5% solutions (depending upon molecular weight).

Additional preferred polymers include povidone, having K values and molecular weight ranges from:

K value	Mol. wt.
12	25
15	8000
17	10,000
25	30,000
30	50,000
60	400K
90	1000K
120	3000K

33

These pharmaceutically acceptable polymers and their derivatives are commercially available and/or be prepared by techniques known in the art. By derivatives it is meant, polymers of varying molecular weight, 5 modification of functional groups of the polymers, or co-polymers of these agents, or mixtures thereof.

Another aspect of the present invention is the use of novel, non-thermoplastic or non-thermosetting excipients (i.e., polyols, starches or maltodextrin), 10 which have been found, when combined with other materials or excipients to create a material that behaves as if it were thermoplastic in the injection molding process. The combination of materials is identified herein as a non-thermosetting polymerized 15 plastic material (nTPM). For instance, while neither lactitol nor maltodextrin are thermoplastic, when blended by hot-melt extrusion, the resultant material can be processed by injection molding as if it were a thermoplastic material. Adjusting the amount of water- 20 soluble excipients (i.e., polyols) in the blends will change the disintegration performance of the material from an immediate release to a more prolonged disintegration. It should be noted, that by adjusting the amount and/or molecular weight of a thermoplastic 25 polymeric carriers (i.e., hydroxypropylcellulose or poly(ethylene oxide)) can effect the disintegration performance of the material as well. In general, higher amounts and/or high molecular weight polymeric carriers will prolong the release performance. Adjusting the 30 levels of water-soluble and polymeric excipients can give a wide spectrum of disintegration from immediate release too much prolonged (i.e., >24 hours) disintegration of the dosage form.

The non-thermosetting polymerized plastic material 35 is a combination of a polyol, and a non-thermosetting or

34

non-thermoplastic polymer, and/or a non-thermosetting or non-thermoplastic modifier.

For purposes herein representative examples of non-thermoplastic polymers suitable for pharmaceutical applications, include, but are not limited to, relatively water soluble polymers such as the cellulose derivatives, such as carboxymethyl cellulose sodium, methyl cellulose, ethylcellulose, hydroxyethylcellulose (HEC), especially at lower molecular weights, such as NATRASOL 250JR or 250LR, available from Aqualon; hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, noncrystalline cellulose, starch and its derivatives, and sodium starch glycolate. The thermosetting polymers are typically present in ranges from 2-90%, preferably 5 to 50%. Percentages are in w/w of total dosage form unless otherwise indicated.

In the invention, the non-thermosetting polymeric excipients can be inherently thermoplastic and therefore be readily injection moldable into solid dosage forms.

For purposes herein representative examples of non-thermosetting modifiers suitable for pharmaceutical applications, which in addition to aiding in the production of a non-thermosetting polymerized plastics material also make a more robust dosage form such as by preventing friability and holding the product together, and include carrageenan, especially, lambda type, VISCARIN GP-109NF, available from FMC; polyvinyl alcohol, starches; polyalditol, hydrogenated starch hydrosylate, sodium starch glycolate, maltodextrin, dextrose equivalents, dextrin, and gelatin. The thermosetting modifiers are typically present in ranges from 2-90%, preferably 5 to 50%.

35

A suitable material which can be processed as non-thermosetting polymerized plastics material is a polyol, such as lactitol, xylitol, sorbitol, erythritol, maltitol, and mannitol, typically in amounts ranging from 5%-70%, preferably 5 to 50%, 5 to 25%. The polyols which can also act as sweeteners, may also impart rapid solubility to the dosage form. As noted previously, lactitol as lactitol monohydrate, USP, is a preferred polyol for use in accordance with the invention.

Non-thermosetting modifiers identified as starches, include but are not limited to pregelatinized Corn Starch, Corn Starch, hydroxyethyl starch, or Waxy maize starch, or mixtures thereof, typically in content ranges from 5-25%. Additional reagents, for use herein are the Polyalditols, (e.g. Innovatol PD30 or PD60: the reducing sugars are <1%); and Hydrogenated starch hydrosylates (ex. Stabilte SD30 and SD60).

Non-thermosetting modifiers identified as maltodextrins, include but are not limited to Maltodextrin, typically in a concentration of 5-50%, classified by DE (detrose equivalent) and have a DE range of 5-18. The lower the DE number the more like starch, which has a DE of about 0. The higher the number the more water soluble corn syrup solids, which have a DE range of 20 to 26. Grades that have been found to be useful are characterized by Maltrin M150 (DE 13-17), Maltrin M180 (DE 16.5-19.5) and Maltrin QD M550 (DE 13-17) from Grain Processing Corporation.

Suitable colorants for use herein can include food grade soluble dyes and insoluble lakes, and are typically present in ranges of about 0.1 to 2%.

36

Suitable sweeteners can be utilized, in addition to the polyols, such as aspartame, NF, sucralose and saccharin sodium, USP, or mixtures thereof, typically in content ranges from 0.25% to 2%.

5 Suitable plasticizers, include triacetin, USP, triethyl citrate, FCC, glycerin USP, diethyl phthalate, NF, or tributyl citrate, and mixtures thereof. These liquid plasticizers are typically present in ranges from 1 to 10%.

10 Suitable lubricants, include food grade glycerol monostearate, stearyl alcohol NF, stearic acid NF, Cab-O-Sil, Syloid, zinc stearate USP, magnesium stearate NF, calcium stearate NF, sodium stearate, cetostearyl alcohol NF, sodium stearyl fumarate NF, or talc, USP, 15 and mixtures thereof. The lubricant content is typically in the range from 0.1% to 2.5%.

 Substances suitable for use as opacifiers/fillers include talc USP, calcium carbonate USP, or kaolin USP, and mixtures thereof. The opacifier/filler content is 20 typically in the range from 0.5 to 2%.

 Suitable effervescing agents, include carbonates and bicarbonates of sodium, calcium, or ammonium, along with acids such as malic acid and citric acid, typically in the range from 0.1 to 10%.

25 Suitable disintegrants and superdisintegrants for use herein include but are not limited to crospovidone, sodium starch glycolate, Eudragit L100-55, sodium carboxymethylcellulose, Ac-di-sol®, carboxymethyl-cellulose, microcrystalline cellulose, and 30 croscarmellose sodium alone or in combination, facilitate the disintegration and solution of the tablet by swelling in the presence of bodily fluids.

37

Disintegrants are typically in the range from 0.1 to 10%.

Suitable binders for use herein include but are not limited to Veegum®, alginates, alginic acid, agar, guar, tragacanth, locust bean, karaya, gelatin, instantly soluble gelatin, carrageenans, and pectin, typically present in an amount of 0.1 to 10%.

It is recognized that certain excipients such as the maltodextrins, starches, hydroxypropylcellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, and polyethylene oxides, will also serve as binders and bulking agents in the tablets of this invention. These excipients are either soluble or will absorb water and swell, aiding disintegration of the tablet.

Especially in the production of a flash dispersal tablet, where high water solubility is desired, excipients from some or all of the above categories may be desirable.

For tablets intended to be swallowed, or for controlled or sustained release, excipients from some or all of the above categories may be used, and additional reagents may be desired. The additional reagents, include but are not limited to binders and controlled release (CR) polymers such as, hydroxypropylmethylcellulose (HMPC), methylcellulose/Na, carboxymethylcellulose, available from Methocels or Aqualon, native or modified starches such as corn starch, wheat starch, rice starch, potato starch, tapioca, and amylose/amylopectin combinations in concentrations of 5%-25%. Maltodextrins may also be useful as a binder or controlled release excipient in concentrations of 5%-50%.

38

The injection molding process as used herein requires the active agent to be stable when subjected to heat, but provides for unique tablet shapes, and release profiles not easily attained by conventional tablet presses.

Suitable pharmaceutically acceptable agents for use in accordance with the invention can be selected from a variety of known classes of drugs including, for example, analgesics, anti-inflammatory agents, anthelmintics, anti-arrhythmic agents, antibiotics (including penicillins), anticoagulants, antidepressants, antidiabetic agents, antiepileptics, antihistamines, antihypertensive agents, antimuscarinic agents, antimycobacterial agents, antineoplastic agents, immunosuppressants, antithyroid agents, antiviral agents, anxiolytic sedatives (hypnotics and neuroleptics), astringents, beta-adrenoceptor blocking agents, blood products and substitutes, cardiac inotropic agents, corticosteroids, cough suppressants (expectorants and mucolytics), diagnostic agents, diuretics, dopaminergics (antiparkinsonian agents), haemostatics, immunological agents, lipid regulating agents, muscle relaxants, parasympathomimetics, parathyroid, calcitonin and biphosphonates, prostaglandins, radiopharmaceuticals, sex hormones (including steroids), anti-allergic agents, stimulants and anorexics, sympathomimetics, thyroid agents, PDE IV inhibitors, CSBP/RK/p38 inhibitors, vasodilators and xanthines.

Preferred pharmaceutically acceptable agents include those intended for oral administration, or by suitable body cavity administration such as rectal or

3A

vaginal administration. A description of these classes of drugs and a listing of species within each class can be found in Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Twenty-ninth Edition, The Pharmaceutical Press, London, 1989, 5 the disclosure of which is hereby incorporated herein by reference in its entirety. The drug substances contemplated for use herein are commercially available and/or can be prepared by techniques known in the art.

Suitable active ingredients for incorporation into 10 tablets in accordance with the invention may include the many bitter or unpleasant tasting drugs including but not limited to the histamine H2-antagonists, such as, cimetidine, ranitidine, famotidine, nizatidine, etinidine; lupitidine, nifenidine, niperotidine, 15 roxatidine, sulfotidine, tuvatidine and zaltidine; antibiotics, such as penicillin, ampicillin, amoxycillin, and erythromycin; acetaminophen; aspirin; caffeine, dextromethorphan, diphenhydramine, bromopheniramine, chloropheniramine, theophylline, 20 spironolactone, NSAIDS's such as ibuprofen, ketoprofen, naprosyn, and nabumetone; 5HT4 inhibitors, such as granisetron, or ondansetron; serotonin re-uptake inhibitors, such as paroxetine, fluoxetine, and sertraline; vitamins such as ascorbic acid, vitamin A, 25 and vitamin D; dietary minerals and nutrients, such as calcium carbonate, calcium lactate, etc., or combinations thereof.

Where suitable, the above noted active agents, in particular the anti-inflammatory agents, may also be 30 combined with other active therapeutic agents, such as various steroids, decongestants, antihistamines, etc.

20

Examples of numerous suitable excipients include, but are not limited to the following:

Chemical Name	Brand Name	Supplier
Xylitol, NF	Xylisorb	Roquette
Hydroxypropyl cellulose, Food Grade Grade EF: Avg MW- 80,000 Grade GF: Avg MW- 370,000 Grade MF: Avg MW- 850,000 Grade HF: Avg MW- 1,150,000	Klucel	Aqualon
Glycerol Monostearate, NF		Spectrum Chem.
Croscarmellose Sodium, NF	AcDiSol	FMC
Copovidone, Ph Eur	Kollidon VA 64	BASF
Erythritol, Food Grade	C*Eridex 16955	Cerestar
Glycerin, USP		Spectrum Chem.
Sodium Starch Glycolate, NF	Explotab	Mendell
Talc, USP		Spectrum Chem.
Sorbitol, NF	Neosorb	Roquette
Polyethylene Oxide Grade WSR-N80, Avg. MW-200,000	POLYOX	Dow

Chemical Name	Brand Name	Supplier
Crospovidone, NF Grade XL-10	Polyplasdone	ISP
Instantly Soluble Gelatin Type B, MW-3000-9000	Gelita	Kind & Knox
Methacrylic Acid Copolymer, Type C, USP/NF	Eudragit L100- 55	Rohm Pharma
Lactitol. Monohydrate, USP	Lacty M	Purac
Alginic Acid		Spectrum Chem.
Sodium Bicarbonate, USP		Baker
Citric Acid, Monohydrate		Sigma
Calcium Carbonate, Light Powder USP		Spectrum Chem.
□-Carrageenan Type GP-109NF	Vascarin	FMC
Magnesium aluminum silicate, Type IB, USP- NF	VeeGum F	R.T. Vanderbilt
Polyethylene glycol, NF Type E4500 Type E8000	Polyglycol	Dow
Aspartame, NF		Spectrum Chem.

42

Chemical Name	Brand Name	Supplier
Spearmint Concentrate		International Flavors & Fragrances
Maltodextrin Maltrin M100, DE 10 Maltrin M150, DE 15	Maltrin	Grain Processing Corp
Microcrystalline cellulose	Emcocel 90 M	Mendell
Instantly Soluble Starch	PureCote 3793	Grain Processing Corp
Pregelatinized starch NF	Starch 1500	Colorcon
Low-substituted hydroxypropyl cellulose	LHPC (LH-11)	Shin Etsu

The extrudability of the mixture and its transformation into pellets is important to the success of the injection molding process. Accordingly, the extrusion process will now be described by reference to a series of examples that are merely illustrative and are not to be construed as a limitation of the scope of the invention. All temperatures are given in degrees Celsius, all solvents are of the highest available purity, and all reactions run under pharmaceutical GMP standards or GLP standards unless otherwise indicated.

In each example, pellets were formed by extrusion of a polymer. The base polymer, binder and other major

283

powdered ingredients (polyol, color, filler, sweeteners, and effervescent agents) were blended in a tumble blender. This blend was then fed into the hopper of a twin-screw extruder where the blend is melted and the screw forces the melt through a 2-3 mm die to make "spaghetti" strands. The strands were air-cooled on a belt conveyer, and then chopped into granules 2-3 mm long by a pelletizer, and fed into a drum. If and when liquid plasticizers or colorants were needed, they were pumped into the polymer melt approximately half-way along the barrel of the extruder. (Alternatively, metering systems can be implemented to feed individual powders, for instance, 4-6 powders, into the extruder without need of a tumble mixer.)

Various formulations, and their results are given in the following examples. For blends not containing glycerin as a plasticizer, all pre-mixing was done in a tumble blender (not shown). For those blends containing glycerin, the glycerin is pumped into the barrel of the extruder (through port 20, FIG. 1), using a liquid metering pump (not shown).

In general, for all of the examples, the processing temperatures were between 90°C and 120°C in the downstream melting zones and die. Extruder speeds, using an APV Baker MP19 extruder with a 25:1 barrel and 19mm, co-rotating twin screws, were in the range of 100-200 rpm. Torque, melt pressure at the die and melt temperatures were recorded during processing. When appropriate, extrudate was tested for melt flow rate (MFR) using a capillary rheometer (Kayeness LCR Series) with a die diameter of 0.762mm and die length of 25.4mm.

24

EXAMPLE 1

	Xylitol	25%
	Hydroxypropyl cellulose, Grade EF	74%
	Glycerol monostearate	1%
5	Result: extrusion unsuccessful	

EXAMPLE 2

	Xylitol	25%
	Hydroxypropyl cellulose, Grade EF	69%
10	Croscarmellose Sodium	5%
	Glycerol monostearate	1%
	Result: extrusion successful, but not fast-dissolving	

EXAMPLE 3

15	Xylitol	74%
	Hydroxypropyl cellulose, Grade EF	20%
	Croscarmellose Sodium	5%
	Glycerol monostearate	1%
	Result: extrusion unsuccessful	

20

EXAMPLE 4

	Xylitol	79%
	Hydroxypropyl cellulose, Grade EF	20%
	Glycerol monostearate	1%
25	Result: extrusion unsuccessful	

EXAMPLE 5

	Xylitol	74%
	Copovidone	20%
30	Croscarmellose Sodium	5%
	Glycerol monostearate	1%
	Result: extrusion unsuccessful	

45

EXAMPLE 6

	Xylitol	79%
	Crospovidone	20%
5	Glycerol monostearate	1%

Result: extrusion unsuccessful

EXAMPLE 7

	Erythritol	60%
10	Hydroxypropyl cellulose, Grade EF	38.5%
	Glycerol monostearate	2.5%

Result: extrusion unsuccessful

Capillary rheometry: MFR@110°C, 9.537g/10min

15 EXAMPLE 8

	Erythritol	60%
	Copovidone	38.5%
	Glycerol monostearate	2.5%

Result: extrusion somewhat successful,

- 20 capillary rheometry: MFR@95°C, 162g/10min; Melt
viscosity too low to be viable injection molded material

EXAMPLE 9

	Erythritol	60%
25	Hydroxypropyl cellulose, Grade MF	38.5%
	Glycerol monostearate	2.5%

Result: extrusion unsuccessful, material too viscous

EXAMPLE 10

30	Hydroxypropyl cellulose, Grade EF	92.5%
	Glycerin	5%
	Glycerol monostearate	2.5%

26

Result: extrusion successful

Capillary rheometry: MFR@130°C, 21.7g /10min

EXAMPLE 11

- | | | |
|---|-----------------------------------|-------|
| 5 | Hydroxypropyl cellulose, Grade EF | 87.5% |
| | Glycerin | 10% |
| | Glycerol monostearate | 2.5% |

Result: extrusion unsuccessful

10 EXAMPLE 12

- | | | |
|--|-----------------------------------|-------|
| | Hydroxypropyl cellulose, Grade EF | 90.0% |
| | Glycerin | 7.5% |
| | Glycerol monostearate | 2.5% |

Result: extrusion successful

15 Capillary rheometry: MFR@130°C, 50.3g /10min

EXAMPLE 13

- | | | |
|----|-----------------------------------|-------|
| | Hydroxypropyl cellulose, Grade EF | 91.5% |
| | Glycerin | 5% |
| 20 | Glycerol monostearate | 2.5% |
| | Talc | 1.0% |

Result: extrusion successful

Capillary rheometry: MFR@120°C, 8.391g /10min

- 25 Using the foam tablet process described above, this formulation was molded into tablets having up to a 50% weight reduction relative to a solid tablet.

EXAMPLE 14

- | | | |
|----|-----------------------------------|-------|
| 30 | Hydroxypropyl cellulose, Grade EF | 53.5% |
| | Xylitol | 40.0% |
| | Sodium Starch Glycolate, NF | 5.0% |

28

Glycerol monostearate 1.5%
Result: extrusion unsuccessful, strand too tacky

EXAMPLE 15

5 Hydroxypropyl cellulose, Grade HF 53.5%
Xylitol 40.0%
Sodium Starch Glycolate, NF 5.0%
Glycerol monostearate 1.5%
Result: extrusion unsuccessful, insufficient binder,
10 strand too fragile
Capillary rheometry: viscosity too low for MFR
measurement

EXAMPLE 16

15 Hydroxypropyl cellulose Grade GF 53.5%
Xylitol 40.0%
Sodium Starch Glycolate, NF 5.0%
Glycerol monostearate 1.5%
Result: extrusion somewhat successful
20 Capillary rheometry: MFR@110°C, 107.3g /10min

EXAMPLE 17

Hydroxypropyl cellulose, Grade EF 53.5%
Sorbitol 40.0%
25 Sodium Starch Glycolate, NF 5.0%
Glycerol monostearate 1.5%
Result: extrusion somewhat successful, strand tacky
Capillary rheometry: viscosity too low for MFR
measurement

30

EXAMPLE 18

Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80) 70%

JP

Sorbitol 25%

Sodium Starch Glycolate, NF 5%

Result: extrusion somewhat successful

5 Capillary rheometry: MFR too temperature dependent to be useful

EXAMPLE 19

Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80) 45%

Sorbitol 50%

10 Sodium Starch Glycolate, NF 5%

Result: extrusion somewhat successful

Capillary rheometry: viscosity too high for MFR measurement

15 EXAMPLE 20

Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80) 38.8%

Sorbitol 49.6%

Crospovidone 5.5%

Instantly Soluble Gelatin 5.5%

20 Glycerol monostearate 1.1%

Result: extrusion successful but strand needed to cool on bench

Capillary rheometry: MFR@90°C, 7.934g /10min

25 MFR@95°C, 163.381g/10min (MFR too temperature sensitive to be viable)

EXAMPLE 21

Hydroxypropyl cellulose, Grade EF 49%

Sorbitol 40%

30 Crospovidone 5%

Instantly Soluble Gelatin 5%

Glycerol monostearate 1%

24

Result: extrusion unsuccessful

EXAMPLE 22

	Hydroxypropyl cellulose, Grade GF	49%
5	Sorbitol	40%
	Crospovidone	5%
	Instantly Soluble Gelatin	5%
	Glycerol monostearate	1%

Result: extrusion unsuccessful

10

EXAMPLE 23

	Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80)	40%
	Sorbitol	49%
	Crospovidone	5%
15	Eudragit L100-55	5%
	Glycerol monostearate	1%

Result: extrusion poor

Capillary rheometry: MFR@90°C, 22.328 g/10min

EXAMPLE 24

	Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80)	40%
	Lactitol	49%
	Crospovidone	5%
	Eudragit L100-55	5%
25	Glycerol monostearate	1%

Result: extrusion acceptable

Capillary rheometry: MFR@115°C, 10.870 g/10min

EXAMPLE 25

30	Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80)	40%
	Lactitol	49%
	Crospovidone	5%

50

- Alginic Acid 5%
- Glycerol monostearate 1%
- Result: extrusion acceptable
- Capillary rheometry: MFR@110°C, 1.726 g/10min
- 5
- EXAMPLE 26
- Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80) 40%
- Lactitol 45%
- Crospovidone 5%
- 10 Alginic Acid 5%
- Sodium bicarbonate 4%
- Glycerol monostearate 1%
- Result: extrusion acceptable
- Capillary rheometry: MFR@110°C 1.686 g/10min
- 15
- EXAMPLE 27
- Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80) 30%
- Lactitol 59%
- Crospovidone 5%
- 20 Eudragit L100-55 5%
- Glycerol monostearate 1%
- Result: extrusion acceptable
- Capillary rheometry: MFR@110°C, 3.106 g/10min
- 25
- EXAMPLE 28
- Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80) 20%
- Lactitol 69%
- Crospovidone 5%
- Eudragit L100-55 5%
- 30 Glycerol monostearate 1%
- Result: extrusion unacceptable
- Capillary rheometry: MFR@110°C, 10.679 g/10min

58

EXAMPLE 29

	Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80)	30%
	Lactitol	62%
5	Crospovidone	2.5%
	Citric Acid	2.5%
	Calcium bicarbonate	2.5%
	Glycerol monostearate	0.5%
	Result: extrusion unacceptable	
10	Capillary rheometry: MFR@105°C, 8.713 g/10min	

EXAMPLE 30

	Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80)	40%
	Lactitol	49%
15	Crospovidone	5%
	λ -Carrageenan	5%
	Glycerol monostearate	1%
	Result: extrusion acceptable	
	Capillary rheometry: MFR@110°C, 4.143 g/10min	

20

EXAMPLE 31

	Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80)	15%
	Lactitol	65%
	Citric Acid	5%
25	Calcium carbonate	5%
	λ -Carrageenan	10%
	Result: extrusion unacceptable, insufficient binder	
	Capillary rheometry: MFR@105°C, 2.617 g/10min	

30 EXAMPLE 32

	Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80)	15%
	Lactitol	55%

52

Sorbitol	10%
Citric Acid	5%
Calcium carbonate	5%
λ -Carrageenan	10%

5 Result: extrusion unacceptable, insufficient binder

EXAMPLE 33

	Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80)	25%
	Lactitol	60%
10	Citric Acid	5%
	Calcium carbonate	5%
	λ-Carrageenan	5%
	Result: extrusion somewhat acceptable	
	Capillary rheometry: MFR@105°C, 6.571 g/10min	

EXAMPLE 34

	Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80)	25%
	Lactitol	60%
	Citric Acid	5%
20	Sodium bicarbonate	5%
	λ-Carrageenan	5%
	Result: extrusion poor, sodium bicarbonate "volatile", foaming strand	

25 EXAMPLE 35

	Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80)	30%
	Lactitol	50%
	Citric Acid	5%
	Calcium Carbonate	9.5%
30	VeeGum F	5%
	Glycerol Monostearate	0.5%
	Result: extruded well at up to 2 kg/hr	

53

Capillary rheometry: MFR@110°C, 0.207 g/10min, very stiff at this temperature

EXAMPLE 36

5	Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80)	30%
	Lactitol	50%
	Citric Acid	5%
	Calcium Carbonate	9.5%
	Crospovidone	5%
10	Glycerol Monostearate	0.5%

Result: extruded well at up to 2 kg/hr

Capillary rheometry: MFR@115°C, 0.060 g/10min, very stiff at this temperature

15

EXAMPLE 37

	Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80)	30%
	Lactitol	50%
	Citric Acid	5%
20	Calcium Carbonate	9.5%
	Eudragit L100-55	5%
	Glycerol Monostearate	0.5%

Result: extruded well at up to 2 kg/hr

Capillary rheometry: MFR@110°C, 3.068 g/10min

25

EXAMPLE 38

	Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80)	25%
	Polyethylene glycol E8000	5%
	Lactitol	50%
30	Citric Acid	5%
	Calcium Carbonate	9.5%
	Eudragit L100-55	5%

SH

Glycerol Monostearate 0.5%

Result: extruded well at up to 2 kg/hr

Capillary rheometry: MFR@110°C, 1.719 g/10min

5 EXAMPLE 39

Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80) 24.45%

Polyethylene glycol E4500 5%

Lactitol 50%

Citric Acid 5%

10 Calcium Carbonate 9.5%

Eudragit L100-55 5%

Glycerol Monostearate 0.5%

Aspartame 0.5%

Spearmint Concentrate 0.05%

15 Result: extruded well at 1.5 kg/hr

Capillary rheometry: MFR@110C, 0.685 g/10min

EXAMPLE 40

Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80) 24.45%

20 Polyethylene glycol E4500 5%

Lactitol 50%

Citric Acid 5%

Calcium Carbonate 9.5%

Eudragit L100-55 5%

25 Glycerol Monostearate 0.5%

Aspartame 0.5%

Spearmint Concentrate 0.05%

Result: extruded well at 1.5 kg/hr

14 kg of this blend were extruded for trial, and the

30 extruded material was molded into tablets using the
foam tablet process described above.

53

Capillary rheometry: MFR@105°C, 6.575 g/10min,
MFR@110°C, 7.204 g/10 min. Up to a 60% weight reduction
relative to a solid tablet was achieved.

5 EXAMPLE 41

	Polyethylene oxide (PolyOX, WRS N80)	19.45%
	Polyethylene glycol E4500	10%
	Lactitol	50%
	Citric Acid	5%
10	Calcium Carbonate	9.5%
	Eudragit L100-55	5%
	Glycerol Monostearate	0.5%
	Aspartame	0.5%
	Spearmint Concentrate	0.05%
15	Result: strand broke readily when extruded, not a viable formulation	

EXAMPLE 42

	Lactitol	25%
20	Maltodextrin (Maltrin M100)	70%
	Sodium Starch Glycolate	5%
	Result: starch content too high, pressure exceeded maximum	

25 EXAMPLE 43

	Lactitol	45%
	Maltodextrin (Maltrin M100)	50%
	Sodium Starch Glycolate	5%
	Result: could be extruded at 2 kg/hr but brittle	
30	Capillary rheometry: MFR@110°C, 41.474 g/10min	

56

EXAMPLE 44

- | | | |
|--|-----------------------------|-----|
| | Lactitol | 50% |
| | Maltodextrin (Maltrin M150) | 45% |
| | Sodium Starch Glycolate | 5% |
- 5 Result: extruded well at 2 kg/hr
Capillary rheometry: MFR@110°C, 37.734 g/10min

EXAMPLE 45

- | | | |
|----|--|-----|
| | Lactitol | 50% |
| 10 | Microcrystalline cellulose (Emcocel 90M) | 45% |
| | Sodium Starch Glycolate | 5% |
- Result: extruded poorly, even at 0.5 kg/hr, too viscous

EXAMPLE 46

- | | | |
|----|-----------------------------|-----|
| 15 | Lactitol | 50% |
| | Maltodextrin (Maltrin M150) | 20% |
| | Sodium Starch Glycolate | 25% |
- Result: extruded poorly, material too thin to pelletize

EXAMPLE 47

- | | | |
|----|-----------------------------|-----|
| 20 | Lactitol | 50% |
| | Mannitol | 20% |
| | Maltodextrin (Maltrin M150) | 20% |
| | Instantly Soluble Starch | 5% |
- 25 Sodium Starch Glycolate 5%
- Result: extruded at 2 kg/hr but the strand was very thin, did not pelletize well, melt viscosity is very low; too low to be injection moldable; no MFR could be calculated.

30

EXAMPLE 48

- | | | |
|--|----------|-----|
| | Lactitol | 50% |
|--|----------|-----|

SA

Mannitol	25%
Instantly Soluble Starch	15%
Sodium Starch Glycolate	10%

Result: extruded at 2 kg/hr but the strand was very
5 thin, did not pelletize well, melt viscosity is very low
Capillary rheometry: MFR@110°C, 119.168 g/10min

EXAMPLE 49

Lactitol	40%
10 Maltodextrin (Maltrin M150)	50%
Sodium Starch Glycolate	10%

Result: extruded very well at 2 kg/hour
Capillary rheometry: MFR@110°C, 12.497 g/10min

15 EXAMPLE 50

Lactitol	40%
Maltodextrin (Maltrin M150)	50%
VeeGum F	10%

Result: extruded very well at 2 kg/hour
20 Capillary rheometry: MFR@110°C, 13.646 g/10min

EXAMPLE 51

Lactitol	40%
Maltodextrin (Maltrin M150)	50%
25 AcDiSol	10%

Result: extruded very well at 2 kg/hour
Capillary rheometry: MFR@110°C, 15.312 g/10min

EXAMPLE 52

30 Lactitol	40%
Maltodextrin (Maltrin M150)	50%
Crospovidone	10%

58

Result: extruded very well at 2 kg/hour
Capillary rheometry: 8.995 g/10min

EXAMPLE 53

5 Lactitol 40%
Maltodextrin (Maltrin M150) 50%
Eudragit L100-55 10%
Result: extruded very well at 2 kg/hour
Capillary rheometry: MFR@110°C, 11.722 g/10min

10

EXAMPLE 54

Lactitol 40%
Maltodextrin (Maltrin M150) 50%
Eudragit L100-55 5%
15 Crospovidone 5%
Result: extruded very wall at 2 kg/hour
Capillary rheometry: MFR@115°C, 12.893 g/10min

EXAMPLE 55

20 Lactitol 45%
Maltodextrin (Maltrin M150) 40%
Pregelatinized Starch NF (Starch 1500) 5%
Crospovidone 10%
Result: extruded very well at 2kg/hour
25 Capillary rheometry: MFR@110°C, 6.239 g/10min

EXAMPLE 56

Lactitol 50%
Maltodextrin (Maltrin M150) 30%
30 Pregelatinized Starch NF (Starch 1500) 10%
Crospovidone 10%
Result: extruded well at 2 kg/hour

AK
59

Capillary rheometry: MFR@110°C, 8.075 g/10min

EXAMPLE 57

	Lactitol	45%
5	Maltodextrin (Maltrin M150)	40%
	Pregelatinized Starch NF (Starch 1500)	5%
	Crospovidone	5%
	Eudragit L100-55	5%

Result: extruded well at 2 kg/hour

10 Capillary rheometry: MFR@110°C, 13.879 g/10min

EXAMPLE 58

	Lactitol	65%
	Pregelatinized Starch NF (Starch 1500)	15%
15	Crospovidone	10%
	Eudragit L100-55	10%

Result: marginal process at 2 kg/hour, pelletized poorly with large amount of powder

20 EXAMPLE 59

	Lactitol	60%
	Crospovidone	20%
	Eudragit L100-55	20%

Result: marginal process at 2 kg/hour, insufficient

25 binder

EXAMPLE 60

	Lactitol	40%
	Calcium carbonate, Light Powder USP	20%
30	Crospovidone	20%
	Eudragit L100-55	20%

60

Result: marginal process at 1 kg/hour, strand very fragile

EXAMPLE 61

5	Lactitol	50%
	Erythritol	20%
	Maltodextrin (Maltrin M150)	25%
	Sodium Starch Glycolate	5%

Result: processing temperature to form strand very low,
10 ~70°C, strand required extra cooling time to pelletize.

EXAMPLE 62

	Lactitol	65%
	Maltodextrin (Maltrin M150)	5%
15	Pregelatinized Starch NF (Starch 1500)	15%
	Crospovidone	7.5%
	Eudragit L100-55	7.5%

Result: extruded at 2 kg/hour, pelletized poorly with large amount of powder

20

EXAMPLE 63

	Lactitol	70%
	Pregelatinized Starch NF (Starch 1500)	15%
	Crospovidone	7.5%
25	Eudragit L100-55	7.5%

Result: extruded at 2 kg/hour, pelletized poorly with large amount of powder

EXAMPLE 64

30	Lactitol	65%
	Erythritol	5%
	Pregelatinized Starch NF (Starch 1500)	15%

61

Crospovidone 7.5%
Eudragit L100-55 7.5%
Result: extruded at 2 kg/hour, pelletized poorly with
large amount of powder

5

EXAMPLE 65

Lactitol 60%
Erythritol 10%
Pregelatinized Starch NF (Starch 1500) 15%

10 Crospovidone 7.5%
Eudragit L100-55 7.5%

Result: extruded at 2 kg/hour, but strand thinned and
required extra cooling time, pelletized poorly with
large amount of powder

15

EXAMPLE 66

Lactitol 55%
Maltodextrin (Maltrin QD550) 40%
Eudragit L100-55 5%

20 Crospovidone 5%

Result: extruded very well at 2 kg/hour
Capillary rheometry: MFR@110°C, 18.849 g/10min

EXAMPLE 67

25 Lactitol 40%
Maltodextrin (Maltrin M180) 50%
Eudragit L100-55 5%
Crospovidone 5%

Result: extruded very well at 2 kg/hour
30 Capillary rheometry: MFR@110°C, 18.877 g/10min

62

EXAMPLE 68

	Lactitol	40%
	Maltodextrin (Maltrin M150)	45%
	Eudragit L100-55	7.5%
5	Crospovidone	7.5%

Result: extruded very well at 2 kg/hour
Capillary rheometry: MFR@115°C, 9.103 g/10min

EXAMPLE 69

10	Lactitol	40%
	Maltodextrin (Maltrin M150)	45%
	Eudragit L100-55	7.5%
	Low-substituted hydroxypropyl cellulose	7.5%

Result: extruded well at 1.5 kg/hour but strand was soft
15 Capillary rheometry: MFR@110°C, 13.076 g/10min

EXAMPLE 70

	Lactitol	40%
	Maltodextrin (Maltrin QD550)	50%
20	Eudragit L100-55	5%
	Crospovidone	5%

Result: extruded well at 2 kg/hour but pelletizing was difficult at times
Capillary rheometry: MFR@110°C, 14.872 g/10min

25

EXAMPLE 71

	Lactitol	40%
	Maltodextrin (Maltrin QD550)	45.5%
	Eudragit L100-55	5%
30	Crospovidone	7.5%
	Talc, USP	2%

Result: extruded very well at 2 kg/hour

63

Capillary rheometry: MFR@110°C, 14.908 g/10min

EXAMPLE 72

- | | | |
|----|---|-----|
| | Lactitol | 40% |
| 5 | Maltodextrin (Maltrin QD550) | 43% |
| | Eudragit L100-55 | 5% |
| | Crospovidone | 10% |
| | Talc, USP | 2% |
| | Result: extruded very well at 2 kg/hour | |
| 10 | Capillary rheometry: MFR@110°C, 8.968 g/10min | |

EXAMPLE 73

- | | | |
|----|--|-------|
| | Lactitol | 40% |
| | Maltodextrin (Maltrin QD550) | 45.5% |
| 15 | Eudragit L100-55 | 5% |
| | Crospovidone | 7.5% |
| | Glycerol Monostearate | 2% |
| | Result: extruded very well at 2 kg/hour | |
| | Capillary rheometry: MFR@110°C, 41.569 g/10min | |

20

EXAMPLE 74

- | | | |
|----|---|--------|
| | Rosiglitazone maleate (anhydrous) | 0.96% |
| | Lactitol | 40% |
| | Maltodextrin (Maltrin QD550) | 44.55% |
| 25 | Eudragit L100-55 | 5% |
| | Crospovidone | 7.5% |
| | Talc, USP | 2% |
| | Result: extruded very well at 2kg/hour | |
| | Capillary rheometry: MFR@105°C, 8.868 g/10min | |
| 30 | MFR@110°C, 14.251 g/10min | |
| | Injection molding of blend attempted using mold in | |
| | Figure 3. Solid tablets ejected but runner remained | |

CH

with mold, preventing automatic operation of the injection molding machine.

EXAMPLE 75

5	Hydroxypropyl cellulose, Grade EF	93%
	Glycerin	4%
	Glycerol monostearate	2%
	Talc	1%

- 10 **Comment: extrusion successful**
Capillary rheometry: MFR@120°C, 6.419 g /10min
Material was successfully injection molded into solid forms.

15 **EXAMPLE 76**

	Carvedilol®	5.15%
	Hydroxypropyl cellulose, Grade EF	88.85%
	Glycerin	4.00%
	Glycerol monostearate	2.00%

- 20 **Comment: extrusion successful**
Capillary rheometry: MFR@120°C, 21.027 g /10min
Material was successfully injection molded into solid forms.

25

EXAMPLE 77

	Carvedilol ®	5.15%
	Hydroxypropyl cellulose, Grade EF	92.85%
	Glycerol monostearate	2.00%

30

- Comment: extrusion successful**

65

Capillary rheometry: MFR@120°C, 2.736 g /10min and
@125°C, 5.319 g/10 min

Material was successfully injection molded into solid
forms.

5

EXAMPLE 78

Carvedilol®	5.15%
Hydroxypropyl cellulose, Grade EF	92.85%
Magnesium stearate	2.00%

10

Comment: extrusion successful

Capillary rheometry: MFR@120°C, 6.617 g /10min

Material was successfully injection molded into solid
forms.

15

EXAMPLE 79

Carvedilol®	5.15%
Hydroxypropyl cellulose, Grade EF	92.85%
Talc	2.00%

20

Comment: extrusion successful

Capillary rheometry: MFR@120°C, 8.016 g /10 min

Material injection molded poorly.

25 The inclusion of a polyol (preferably lactitol) in
the above examples serves two purposes. First, it is a
water-soluble excipient that facilitates disintegration
and solution of a flash-dissolve, immediate release
tablet. Second, at elevated temperatures, it
30 plasticizes the blend, allowing for extrusion and
injection molding.

b6

In general, the process temperature was no higher than 120°C, preferably less than 110°C, and optimally 100°C or less. The time the polymer blend is exposed to this elevated temperature is no more than about two
5 minutes. In this way potential thermal degradation can be minimized.

In general, blends having an MFR between 5g/10 minutes and 20g/10 minutes at the temperature setting for injection molding (i.e., <120°C) will have a melt
10 viscosity that will allow the material to be injection molded.

Glidants, (i.e., talc, USP, and glycerol monostearate) may be needed in the formulation to prevent tablets from sticking to the mold.

15 Pellets formed by the melt extrusion process depicted in FIG. 1 were fed into the hopper of an injection molding machine as depicted in FIG. 2, and melted in the barrel. Using the process described in US Patents 5,334,356 and 6,051,174, and published
20 International patent applications WO 98/08667 and WO 99/32544, supercritical N₂ was injected into the melted polymer in the injection molding machine. The pressure and temperature were controlled to ensure the supercritical fluid (SCF) formed a single phase with the
25 polymer. The operation of the screw in the molding machine caused a cushion of melted polymer to form at the injection end of the barrel. With the mold closed, the polymer was rapidly forced into the mold by driving the screw forward. Air in the mold was forced out
30 during the injection stroke and the mold cavity completely filled with polymer. When the pressure was reduced in the mold, the gas came out of solution to form microscopic bubbles in the polymer. The mold was

b7

chilled, allowing the polymer to "freeze" into tablet shape. The mold was then opened, and ejection pins popped the resultant tablets out of the mold, depositing them into a drum.

- 5 A preferred formulation for about 20 kg of a polymer blend to use in this process with an active agent is

	Hydroxypropylcellulose, Grade EF, MW ~30,000	91.5%
	Glycerin (as plasticizer)	5.0%
10	Glycerol monostearate	2.5%
	Talc (nucleating agent for foam)	1.0%

- The invention makes it possible to foam tablets, via an injection molding process, with an approximately
- 15 50% weight reduction relative to a solid tablet, of pharmaceutically acceptable polymers, to package the tablets in bottles or other conventional tablet containers instead of molding them in the blister packages in which they are to be sold, and to shape the
- 20 tablets in any of a broad variety of possible shapes. Once the injection molding machine is stabilized, the process may be run with very little operator involvement, around the clock, producing a very homogeneous product.

- 25 By utilization of less soluble pharmaceutically acceptable polymers in the injection molding of tablets, swallowable tablets having varying release characteristics similar to conventional immediate release or controlled release tablets may be produced.

- 30 The injection molding of tablets (especially flash-release tablets) significantly reduces the complexity of the pharmaceutical manufacturing process. The injection

6d

molding process of this invention preferably utilizes a single excipient feed (pellets extruded from a preceding extrusion process producing a homogenous intermediate), and can be carried out using a single fully-automated injection molding press designed for continuous (24 hour, 7 day) operation.

The novel dosage forms of this invention, based upon a water soluble foam, provide for unique drug delivery possibilities.

Various modifications can be made in the formulations and processes described herein. For example, although the preferred process utilizes supercritical N₂ or CO₂ injection, it is possible to produce suitable microcellular foamed dosage forms by injection of N₂ or CO₂ in gaseous form under pressure into the polymer melt, or to utilize a chemical blowing agent or reaction injection molding. Similarly, whereas in the preferred embodiment, the polymer resin is formulated with the active agent already incorporated into it, the active agent can be introduced in other ways, for example, it can be injected into the melt in the extruder, or where possible, dissolved in, and injected along with, the supercritical fluid.

All publications, including but not limited to patents and patent applications, cited in this specification are herein incorporated by reference as if each individual publication were specifically and individually indicated to be incorporated by reference herein as though fully set forth.

The above description fully discloses the invention including preferred embodiments thereof. Modifications and improvements of the embodiments specifically

disclosed herein are within the scope of the following claims.

Without further elaboration, it is believed that one skilled in the art can, using the preceding
5 description, utilize the present invention to its fullest extent. Therefore the Examples herein are to be construed as merely illustrative and not a limitation of the scope of the invention in any way. The embodiments
of the invention in which an exclusive property or
10 privilege is claimed are defined as follows.



CLAIMS

What is claimed is:

1. A pharmaceutical dosage form suitable for oral
5 administration comprising a molded microcellular
polymeric material and a pharmaceutically acceptable
active agent.
2. The pharmaceutical dosage form according to
10 claim 1 wherein the molded microcellular polymeric
material is a non-thermosetting polymerized plastics
material.
3. The pharmaceutical dosage form according to
15 claim 2 wherein the non-thermosetting polymerized
plastics material contains at least one polyol, and at
least one non-thermosetting modifier, and/or a non-
thermosetting polymer.
- 20 4. The pharmaceutical dosage form according to
claim 3 wherein the non-thermosetting polymerized
plastics material contains at least one polyol, and at
least one non-thermosetting modifier.
- 25 5. The pharmaceutical dosage form according to
claim 3 wherein the polyol is lactitol, xylitol,
sorbitol, maltitol, or mannitol, or combinations
thereof.
- 30 6. The pharmaceutical dosage form according to
claim 3 wherein the non-thermosetting modifier is a
starch, maltodextrin, a dextrose equivalent, polyalditol
a hydrogenated starch hydrosylate, or a mixture thereof.

7. The pharmaceutical dosage form according to claim 6 wherein the starch is pregelatinized corn starch, corn starch, potato starch, rice starch, hydroxyethyl starch, wheat starch, tapioca starch, or waxy maize starch, or mixtures thereof.

8. The pharmaceutical dosage form according to claim 6 wherein the non-thermosetting modifier is a maltodextrin.

9. The pharmaceutical dosage form according to claim 3 wherein the non-thermosetting polymer is carboxymethyl cellulose sodium, methyl cellulose, ethylcellulose, hydroxyethylcellulose (HEC), hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, cellulose acetate phthalate, noncrystalline cellulose, starch and its derivatives, and sodium starch glycolate or mixtures thereof.

10. The pharmaceutical dosage form according to any one of claims 1 to 9 which optionally further comprises a sweetener, a disintegrant, a binder, a lubricant, or an opacifier.

11. The pharmaceutical dosage form according to claim 10 wherein the disintegrant is croscarmellose sodium, sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl-cellulose, Ac-di-sol®, carboxymethyl-cellulose, veegum, an alginate, agar, guar, tragacanth, locust bean, karaya, pectin, or crospovidone.

72

12. The pharmaceutical dosage form according to claim 10 wherein the lubricant is glycerol monostearate, stearyl alcohol NF, stearic acid NF, Cab-O-Sil, Syloid, zinc stearate USP, magnesium stearate NF, calcium stearate NF, sodium stearate, cetostearyl alcohol NF, sodium stearyl fumarate NF, or talc.

13. The pharmaceutical dosage form according to claim 10 wherein the opacifiers is talc USP, calcium carbonate USP, or kaolin USP.

14. The pharmaceutical dosage form according to claim 1 wherein the pharmaceutically acceptable active agent is selected from an analgesic, an anti-inflammatory agent, an anthelmintic, anti-arrhythmic, antibiotic, anticoagulant, antidepressant, antidiabetic, antiepileptic, antihistamine, antihypertensive, antimuscarinic, antimycobacterial, antineoplastic, immunosuppressant, antithyroid, antiviral, anxiolytic and sedatives, beta-adrenoceptor blocking agents, cardiac inotropic agent, corticosteroid, cough suppressant, diuretic, dopaminergic, immunological agent, lipid regulating agent, muscle relaxant, parasympathomimetic, parathyroid, calcitonin and biphosphonates, prostaglandin, radiopharmaceutical, anti-allergic agent, sympathomimetic, thyroid agent, PDE IV inhibitor, CSBP/RK/p38 inhibitor, and a vasodilator.

15. The pharmaceutical dosage form according to claim 1 wherein the molded microcellular polymeric material is a thermoplastic polymer.

23

16. The pharmaceutical dosage form according to claim 15 wherein the thermoplastic polymer is polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, polyethylene glycol, polyvinyl pyrrolidone, copovidone, or povidone or mixtures thereof.

17. The pharmaceutical dosage form according to claim 16 wherein the polymer is polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, or a mixture thereof.

18. The pharmaceutical dosage form according to claim 15 which further comprises a non-thermosetting polymerized plastics material.

19. The pharmaceutical dosage form according to claim 18 wherein the non-thermosetting polymerized plastics material contains at least one polyol, and at least one non-thermosetting modifier, and/or a non-thermosetting polymer.

20. The pharmaceutical dosage form according to any one of claims 1 to 8, or 10 to 19 wherein the microcellular polymeric material is a closed cell foam.

21. A pharmaceutical dosage form comprising: a rigid microcellular foam consisting of a solid excipient having voids of substantially uniform size with a maximum void dimension in the range from about 2 to 100 microns and a void fraction in the range of about 5 to 95 percent, the solid excipient comprising a non-thermosetting polymerized plastic material and an active

pharmaceutical agent combined in a homogeneous solid mixture.

22. The pharmaceutical dosage form according to
5 claim 21 wherein the non-thermosetting polymerized
plastics material contains at least one polyol, and at
least one non-thermosetting modifier, or non-
thermosetting polymer.

10 23. The pharmaceutical dosage form according to
claim 21 wherein the polyol is lactitol, xylitol,
sorbitol, maltitol, or mannitol, or combinations
thereof.

15 24. The pharmaceutical dosage form according to
claim 21 wherein the non-thermosetting modifier is a
starch, maltodextrin, a dextrose equivalent, polyalditol
a hydrogenated starch hydrosylate, or a mixture thereof.

20 25. The pharmaceutical dosage form according to
claim 24 wherein the starch is pregelatinized Corn
Starch, Corn Starch, Potato starch, Rice starch,
hydroxyethyl starch, Wheat starch, Tapioca starch, or
Waxy maize starch.

25 26. The pharmaceutical dosage form according to
claim 22 wherein the nonthermosetting modifier is a
maltodextrin.

30 27. The pharmaceutical dosage form according to
claim 21 wherein the non-thermosetting polymer is
carboxymethyl cellulose sodium, methyl cellulose,

ethylcellulose, hydroxyethylcellulose (HEC),
hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC),
hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, cellulose
acetate phthalate, noncrystalline cellulose, starch and
5 its derivatives, and sodium starch glycolate or mixtures
thereof.

28. The pharmaceutical dosage form according to
any one of claims 21 to 27 which optionally further
10 comprises a sweetener, a disintegrant, a binder, a
lubricant, or an opacifier.

29. The pharmaceutical dosage form according to
claim 28 wherein the disintegrant is croscarmellose
15 sodium, sodium starch glycolate, sodium carboxymethyl-
cellulose, Ac-di-sol®, carboxymethyl-cellulose, veegum,
an alginate, agar, guar, tragacanth, locust bean,
karaya, pectin, or crospovidone.

20 30. The pharmaceutical dosage form according to
claim 28 wherein the lubricant is glycerol monostearate,
stearyl alcohol NF, stearic acid NF, Cab-O-Sil, Syloid,
zinc stearate USP, magnesium stearate NF, calcium
stearate NF, sodium stearate, cetostearyl alcohol NF,
25 sodium stearyl fumarate NF, or talc.

31. The pharmaceutical dosage form according to
claim 28 wherein the opacifiers is talc USP, calcium
carbonate USP, or kaolin USP.

30

32. The pharmaceutical dosage form according to
claim 21 wherein the active pharmaceutical agent is

26

selected from an analgesic, an anti-inflammatory agent,
an anthelmintic, anti-arrhythmic, antibiotic,
anticoagulant, antidepressant, antidiabetic,
antiepileptic, antihistamine, antihypertensive,
5 antimuscarinic, antimycobacterial, antineoplastic,
immunosuppressant, antithyroid, antiviral, anxiolytic
and sedatives, beta-adrenoceptor blocking agents,
cardiac inotropic agent, corticosteroid, cough
suppressant, diuretic, dopaminergic, immunological
10 agent, lipid regulating agent, muscle relaxant,
parasympathomimetic, parathyroid, calcitonin and
biphosphonates, prostaglandin, radiopharmaceutical,
anti-allergic agent, sympathomimetic, thyroid agent, PDE
IV inhibitor, CSBP/RK/p38 inhibitor, and a vasodilator.

15

33. The pharmaceutical dosage form according to
claim 21 wherein the solid excipient further comprises a
thermoplastic polymer.

20

34. The pharmaceutical dosage form according to
claim 33 wherein the thermoplastic polymer is
polyethylene oxide, hydroxypropylcellulose, polyethylene
glycol, polyvinyl pyrrolidone, copovidone, or povidone
or mixtures thereof.

25

35. The pharmaceutical dosage form according to
claim 34 wherein the polymer is polyethylene oxide,
hydroxypropylcellulose, or a mixture thereof.

30

36. The pharmaceutical dosage form according to
claim 21 wherein the non-thermosetting polymerized
plastics material contains at least one polyol, and at

least one non-thermosetting modifier, and optionally a
or a thermosetting polymer.

37. The pharmaceutical dosage form according to
5 any one of claims 21 to 27, and 29 to 36 wherein the
microcellular polymeric material is a closed cell foam.

38. A pharmaceutical dosage form according to
claim 21, in which the homogeneous solid mixture has a
10 sufficiently high solubility in saliva that the dosage
form dissolves substantially immediately in the mouth
upon oral administration.

39. A pharmaceutical dosage form according to
claim 21, in which the voids are in the form of closed
15 cells.

40. A pharmaceutical dosage form according to
claim 21, in which the rigid microcellular foam is
enclosed within a skin having a density substantially
20 greater than that of the microcellular foam, but having
the same composition as that of said solid mixture.

41. A pharmaceutical dosage form according to
claim 21, in which the overall density of the dosage
25 form is substantially less than that of stomach fluids,
whereby the dosage form is gastro-retentive.

42. A method for making pharmaceutically
acceptable dosage forms including a pharmaceutical agent
30 and a non-thermosetting excipient polymer, the method
comprising the steps of:

heating the non-thermosetting excipient polymer to
a temperature at which the polymer can be
molded;
applying pressure to the polymer to maintain the
5 polymer at elevated pressure;
while maintaining the polymer at elevated pressure,
forming a single phase solution comprising
said polymer and a substance which is
substantially non-reactive with said
10 pharmaceutical agent to form a single-phase
solution, said substance being a gas under
ambient temperature and pressure;
forming the polymer into solid dosage forms by
injection molding; and
15 at a time prior to the forming of the polymer into
solid dosage forms, mixing said pharmaceutical
agent with the polymer to form a homogeneous
mixture;
wherein, in the process of forming the polymer into
20 solid dosage forms, the elevated pressure is
reduced to a level at which a very large
number of cells is nucleated, each cell
containing said gas; and
after the cells are nucleated, the temperature of
25 the polymer is rapidly reduced to limit cell
growth.

43. The method according to claim 42, in which the
step of mixing said pharmaceutical agent with the
30 polymer to form a homogeneous mixture is carried out
prior to the steps of heating and applying pressure.

44. The method according to claim 42, in which said single phase solution is formed by introducing said substance into said polymer by injecting said substance under pressure.

5

45. The method according to claim 42, in which said substance is introduced into the polymer in the form of a gas.

10

46. The method according to claim 42, in which said substance is introduced into the polymer in the form of a gas, and the gas introduced into the polymer remains in solution in the polymer while the polymer is under a pressure greater than ambient pressure.

15

47. The method according to claim 42, in which said substance is introduced into the polymer in the form of a gas, the amount of gas introduced into the polymer is sufficient to form a saturated single phase solution, and the level to which the elevated pressure is reduced is a level at which the single phase solution becomes thermodynamically unstable and gas evolves from the solution in the form of bubbles.

25

48. The method according to claim 42, in which said substance is introduced into the polymer in the form of a supercritical fluid.

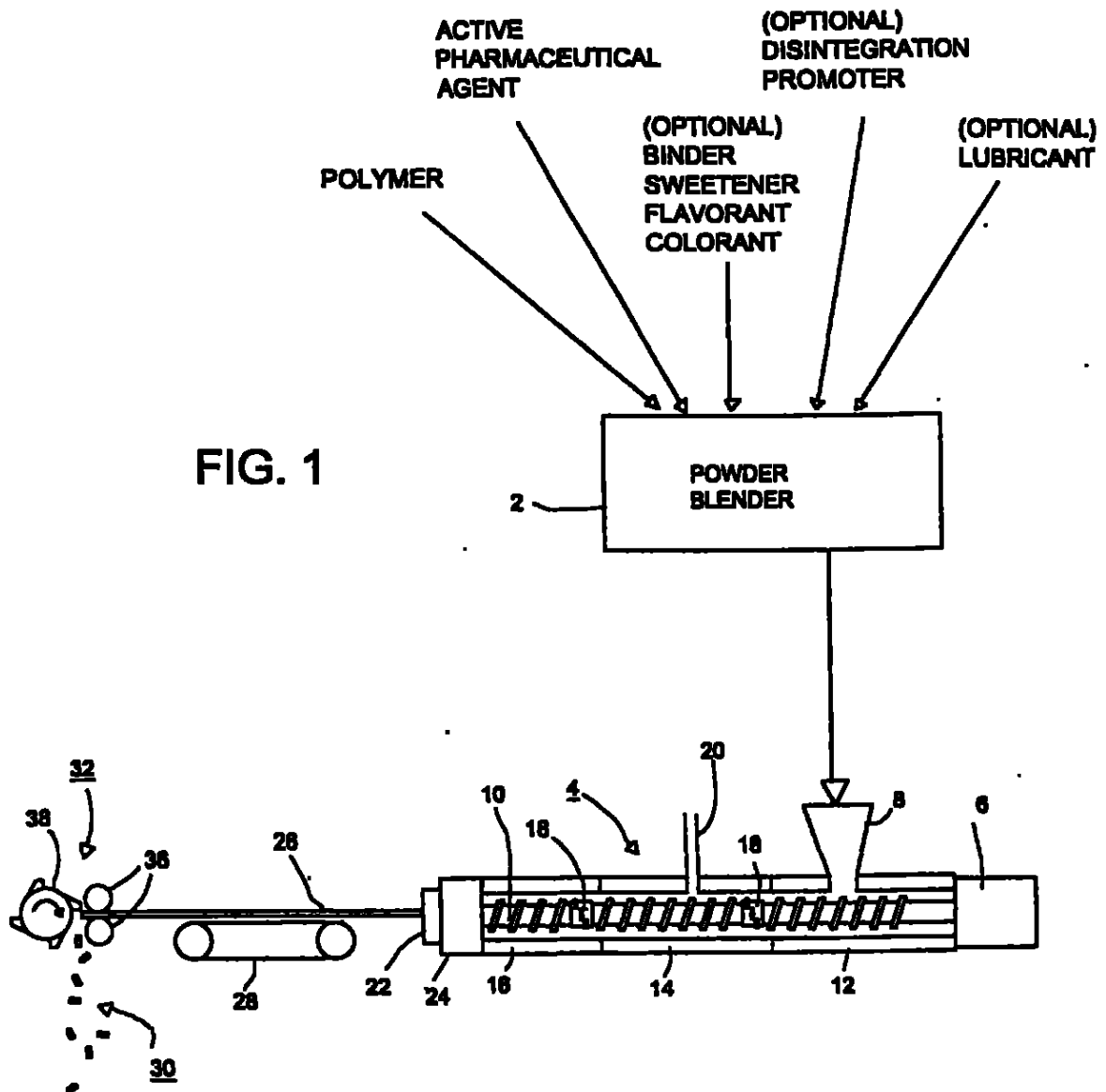
49. The method according to claim 42, in which the pressure and temperature reduction steps are carried out at rates such that the maximum void dimension in the solid dosage form is in the range from about 2 to 100



microns and the void fraction is in the range of about 5 to 95 percent.

50. The method according to claim 42, in which the
5 polymer is formed into pellets by melt extrusion prior to the injection molding step.

61



42

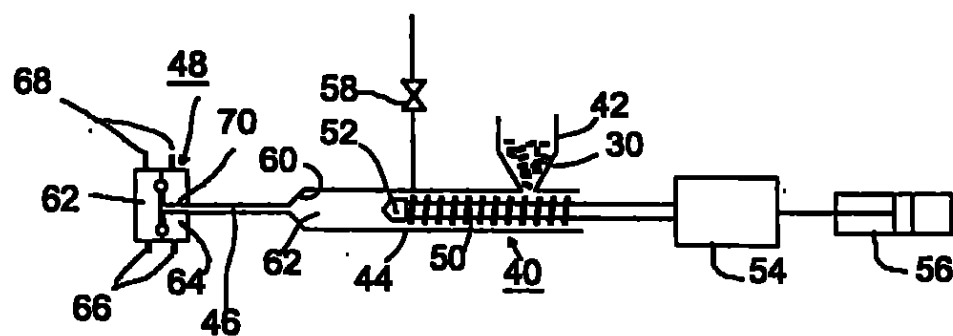


FIG. 2

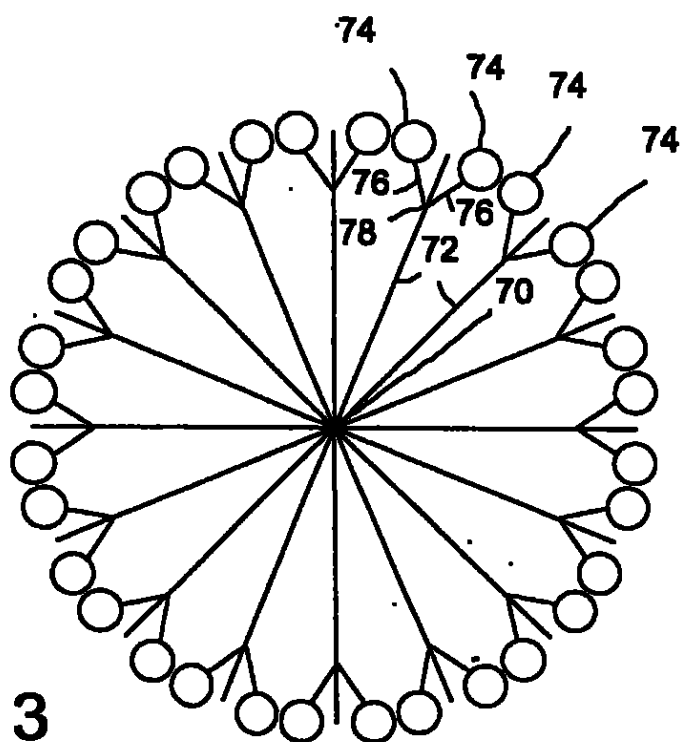


FIG. 3

43

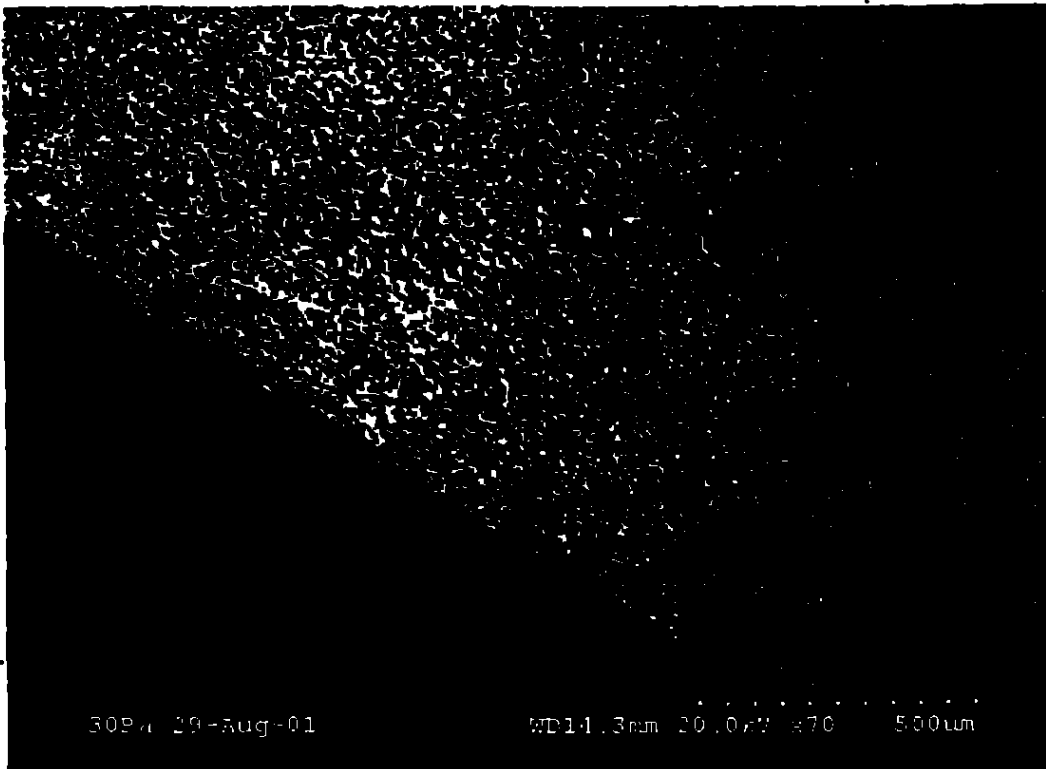


FIG. 4

FORMAS DE DOSIFICACIÓN FARMACÉUTICA NOVEDOSAS Y MÉTODO PARA PRODUCIR LAS MISMAS

84

CAMPO DEL INVENTO

- 5 Este invento generalmente se relaciona con formas de dosificación farmacéutica y su fabricación, y más particularmente con una forma de dosificación novedosa en la cual un agente activo es combinado con un excipiente sólido que tiene una estructura espumada.

FUNDAMENTO DEL INVENTO

- 10 Las preparaciones farmacéuticas, especialmente las preparaciones sólidas diseñadas para administración oral, frecuentemente son suministradas en las conocidas tabletas de "rápida disolución", las cuales se disuelven casi inmediatamente, es decir, en segundos, al entrar en contacto con la saliva en la boca del paciente. Las tabletas de rápida disolución particularmente son deseables para utilizar como preparaciones orales pediátricas sólidas y para la administración
- 15 a pacientes adultos con dificultad en la ingestión de tabletas.

- Las tabletas de rápida disolución típicamente utilizan formulaciones especiales altamente solubles y promotores de desintegración, y también tienen una proporción alta de superficie de área a volumen para promover la solución rápida. En el pasado, debido a su alta desintegración, las tabletas de rápida disolución no podían ser sometidas a manipulación después de la
- 20 formación, y a pasos de procesamiento tales como recubrimiento, impresión de inyección de tinta, etcétera, sin rompimientos. Por lo tanto, ha sido práctica convencional producir tabletas de rápida disolución mediante secado por congelación del material de tabletas en los *blisters* de un envase en lamina al vacío tipo *blister* en el cual finalmente son vendidas. Las tabletas tomaron su forma a partir los *blisters*, y consecuentemente la forma de las tabletas fue difícil de controlar.

- 25 En el caso de una tableta ingerida, la baja densidad es deseable con el objeto de hacer la tableta "gastro-retentiva". Diferente de una tableta más pesada, la cual pasaría rápidamente hacia el duodeno, una tableta de baja densidad puede flotar en el estómago mientras se disuelve lentamente. Una tableta gastro-retentiva de baja densidad se puede formar, por ejemplo, presionando juntos granos de material poroso formados al extrudir un polímero que contiene un
- 30 agente de soplado y un fármaco, tal como se describe en la solicitud de patente europea 94924386.9, publicada en Junio 26, 1996 bajo el número EP 0 717 988 A1. Otra tableta gastro-

65

retentiva es descrita en la patente americana 6.312.126, otorgada en noviembre 6, 2001. Según la patente 6.312.726, un agente de soplado auxiliar tal como gel de hidróxido de aluminio, aluminosilicato sintético, hidrofosfato de calcio, carbonato de calcio, hidrocarbonato de sodio, hidrocarbonato de calcio o talco, es utilizado como un aditivo con el objeto de generar una

5 multiplicidad de poros microfinos o espacios de aire uniformemente distribuidos dentro de un producto farmacéutico extruído. Los poros son descritos teniendo un diámetro medio tan pequeño como 10-20 micras. Las tabletas gastro-retentivas de baja densidad convencionales, sin embargo, tienden a debilitarse y a romperse ante manipulación. Por consiguiente, éstas han sido sometidas a problemas similares a aquellos encontrados en el caso de tabletas de rápida disolución.

10 Diferentes tabletas porosas han sido propuestas. Por ejemplo, la patente americana 3.885.026, otorgada en Mayo 20 de 1975, describe tabletas en las cuales los poros se forman mediante sublimación de un adyuvante tal como uretano, urea, carbonato de amonio, etc. en una tableta formada en la prensa para tabletas. Estas tabletas son porosas, pero los poros están en la forma de espacios huecos comparativamente grandes y canales a través de los cuales usualmente

15 un solvente puede penetrar. Se pueden disolver con facilidad, pero no son de rápida disolución ni gastro- retentivas.

La patente americana 6.150.424, otorgada en noviembre 21 de 2000, describe un proceso para extrudir vehículos fármacos de polímeros termoplásticos de espuma sólida con una sustancia activa producida mediante extrusión por fusión de un ingrediente activo tal como ibuprofeno en

20 el aglomerante termoplástico, homo- o co-polímeros de N-vinilpirrolidona junto con un agente de soplado tal como dióxido de carbono, nitrógeno, aire, helio, argón, CFC o N₂O. Este proceso introduce agentes de soplado volátiles en el extruído fundido. El extruído expandido toma una forma de dosificación después de la extrusión.

Otro problema encontrado en la fabricación de tabletas es que las tabletas, incluyendo

25 tabletas porosas de la clase descrita en la solicitud de patente europea 94924386.9, y la Patente Americana 3.885.026, son formadas mediante prensas para tabletas. Tales prensas, aunque rápidas en su operación, son muy costosas. Además, se debe llevar con frecuencia a mantenimiento.

Se han hecho intentos para producir tabletas farmacéuticas mediante moldeo por

inyección, lo cual fue una alternativa prometedora al método de prensa para tabletas. Sin embargo, a pesar de estos intentos, el moldeo por inyección nunca ha sido exitoso, y la mayoría de tabletas son aún producidas mediante prensas para tabletas.

Varios artículos manufacturados, tales como guardabarros para automóviles, etc. han sido formados a partir de resinas, tales como PET, poliestireno, polietileno, y PVC, los cuales son expandidos mediante un agente de soplado, típicamente un compuesto orgánico de bajo peso molecular mezclado en una matriz polimérica y calentado para producir la descomposición del compuesto, resultando en la liberación de un gas (o gases) tal como nitrógeno, dióxido de carbono, y monóxido de carbono. Las resinas también se pueden expandir mediante procesos físicos que no involucran descomposición u otra reacción química. Por ejemplo, se puede introducir un gas como un componente de una carga polimérica o se puede introducir bajo presión en un polímero fundido.

Estos procesos de expansión de resinas estándares producen resinas de espuma que tienen celdas las cuales son relativamente grandes, es decir, en el orden de 100 micras, o mayores, con la fracción de vacío, que es el volumen de las celdas dividido por el volumen total, típicamente en el rango entre 20% y 40% en espumas estructurales, y entre 80% - 90% en espumas de aislamiento. El número de celdas producidas por unidad de volumen es relativamente bajo (en el orden de 10^6 celdas/cm³), y la distribución de tamaño de las celdas es típicamente amplia; es decir el tamaño de celda está lejos de ser uniforme en todo el material de espuma.

Una gran cantidad de trabajo de investigación y desarrollo ha sido realizado sobre tecnología de procesos de espumas microcelulares y supermicrocelulares. Esta tecnología ha hecho posible producir plásticos expandidos que tienen celdas mucho más pequeñas, y una distribución de tamaño de celda mucho más delgada, con el resultado que los plásticos exhiben una proporción de resistencia a peso sustancialmente mayor que aquella de los plásticos de espuma convencionales. El espumado microcelular ha probado ser útil para producir materiales estables, de celdas pequeñas a bajo costo, y los productos hechos de espumas microcelulares han sido producidos a escala comercial.

Los plásticos microcelulares generalmente se definen como plásticos de espuma caracterizados por tamaños de celdas menores que 100 micras aproximadamente. Tamaños de



celdas típicos están en el rango entre 1 y 100 micras aproximadamente. Las densidades de celdas típicamente están en el orden de 10^9 celdas por centímetro cúbico. Las densidades específicas típicamente están en el rango entre 5 y 95% de la densidad del polímero, y la fracción de vacío de manera similar está en el rango entre 5 y 95%. Estas celdas son más pequeñas que las

5 imperfecciones preexistentes dentro de los polímeros y, por lo tanto, no comprometen las propiedades mecánicas específicas de los polímeros. El resultado es un material de más baja densidad sin disminución en la resistencia específica y un aumento significativo en dureza en comparación con los polímeros originales.

10 Con una reducción adicional en el tamaño de celda y un aumento en la densidad de celdas, se pueden producir plásticos supermicrocelulares, que tienen tamaños de celdas menores que 1 micra, típicamente en el rango entre 0.1 y 1.0 micras. Los plásticos supermicrocelulares pueden tener densidades de celdas mayores que 10^9 celdas por centímetro cúbico, y pueden estar en el rango entre 10^{12} y 10^{15} celdas por centímetro cúbico.

15 Se pueden utilizar plásticos microcelulares o supermicrocelulares en el invento para producir formas de dosificación orales sólidas que contienen un agente activo. A menos que se indique lo contrario, el término "microcelular," como se utiliza en la presente, se refiere a la inclusión tanto de materiales microcelulares como supermicrocelulares.

Espumas microcelulares, y procesos y equipo para fabricar espumas microcelulares, son descritas en las siguientes patentes Americanas:

20

4,473,665	Sept. 25, 1984	Martini-Vvedensky et al.
4,922,082	May 1, 1990	Bredt et al.
5,158,986	Octubre 27, 1992	Cha et al.
5,160,674	Noviembre 3, 1992	Colton et al.
25 5,334,356	Agosto 2, 1994	Baldwin et al.
5,866,053	Febrero 2, 1999	Park et al.
6,005,013	Diciembre 21, 1999	Suh et al.
6,051,174	Abril 18, 2000	Park et al.
6,231,942	Mayo 15, 2001	Blizard et al.

y en las solicitudes de patentes internacionales publicadas WO 98/08667 y WO 99/32544. Las divulgaciones de todas las patentes y publicaciones anteriormente listadas son incorporadas en la presente como referencia en su totalidad.

En general, las espumas microcelulares son producidas al inyectar un gas, o un fluido supercrítico (SCF), en un polímero mientras el polímero está bajo presión y a temperatura elevada, y luego reduciendo la presión y temperatura para hacer que un gran número de celdas formen el polímero, y controlando el crecimiento de las celdas mediante condiciones de procesamiento apropiadas.

La producción de espumas microcelulares típicamente es realizada mediante la inyección de un fluido supercrítico, por ejemplo dióxido de carbono, en un polímero mientras el polímero es mantenido bajo presión elevada. Un fluido supercrítico es definido como un material mantenido a una temperatura que excede una temperatura crítica y una presión que excede una presión crítica de manera que el material está en un estado fluido en el cual exhibe propiedades tanto de un gas como de un líquido. El fluido supercrítico y el polímero forman una solución de fase única. La presión que actúa sobre la solución luego es reducida rápidamente, resultando en nucleación controlada en un número muy grande de sitios de nucleación. El gas luego forma burbujas, el crecimiento de éstas es controlado al controlar cuidadosamente la presión y temperatura. Las espumas pueden ser moldeadas por inyección en un equipo de moldeo convencional.

La tecnología de espumas microcelulares, aunque altamente efectiva y útil para producir artículos manufacturados tradicionales, tales como guardabarros de automóviles, etc., no ha sido aplicada a la industria farmacéutica para producir tabletas moldeadas por inyección.

Aparentemente, las fallas experimentadas por los fabricantes farmacéuticos en intentos para producir tabletas mediante moldeo por inyección los ha desanimado para continuar con la investigación y desarrollo en el uso de la tecnología de espumas microcelulares.

BREVE RESUMEN DEL INVENTO

Se ha determinado que la tecnología de espumas microcelulares puede en realidad ser utilizada exitosamente en la producción de tabletas farmacéuticas, y que la tecnología de espumas microcelulares ofrece ventajas significativas, tanto en los procesos de fabricación como en el producto mismo. Más particularmente, la espuma microcelular puede producir tabletas moldeadas con las propiedades y calidad consistentes deseadas, de manera rápida y a bajo costo.

Según el invento, las formas de dosificación farmacéuticamente aceptables son hechas mediante los siguientes pasos. Primero, se suministra un polímero excipiente no termofraguado. Preferiblemente el polímero es premezclado con un agente farmacéutico para formar una mezcla homogénea, y se calienta para formar una masa que se puede extrudir utilizando un extrusor convencional de tornillos gemelos. Para hacer las formas de dosificación farmacéuticas, la mezcla de polímero extruido/agente farmacéutico es cortada en pellets, los cuales tienen una propiedad de fluido libre. Los pellets son alimentados en la tolva de una máquina de moldeado por inyección, en la cual, mientras se mantiene el polímero a temperatura elevada, se forma una solución de fase única, preferiblemente al inyectar en el polímero una sustancia la cual es un gas bajo temperatura y presión ambiente, y que es sustancialmente no reactivo con el agente farmacéutico. El polímero, que en este momento ha sido mezclado homogéneamente con el agente farmacéutico, es luego moldeado en formas sólidas de dosificación, y en el proceso de moldeado de las formas sólidas de dosificación, la presión elevada es reducida a un nivel en el cual las celdas son nucleadas en grandes números, cada celda conteniendo el gas. Después de nuclear las celdas, la temperatura del polímero es rápidamente reducida para limitar el crecimiento de celdas.

La sustancia que es introducida en el polímero puede ser introducida en la forma de un gas. El gas es preferiblemente soluble en el polímero, y, donde el gas es soluble, el nivel al cual la presión elevada es reducida debe ser un nivel al cual la solución se vuelva termodinámicamente inestable y el gas evoluciona desde la solución en forma de burbujas. Alternativamente, se puede utilizar un gas el cual no es soluble en el polímero,

90

por ejemplo el nitrógeno. El uso de nitrógeno es descrito en la Patente Americana 5.034.171, cuya divulgación es incorporada en la presente como referencia en su totalidad. Según un método preferido, sin embargo, la sustancia introducida en el polímero es introducida en la forma de un fluido supercrítico.

- 5 Los pasos de reducción de presión y temperatura son preferiblemente realizados a tasas de manera que la dimensión máxima vacía en una forma sólida de dosificación está en el rango entre 2 y 100 micras aproximadamente y la fracción de vacío está en el rango entre 5 y 95% aproximadamente.

- 10 El material plástico polimerizado no termofraguado es preferiblemente un poliol, apropiadamente lactitol, xilitol y sorbitol, eritritol, manitol, y maltitol. El lactitol es preferido porque tiene un punto de fusión ideal, por su fluidez, porque no es higroscópico, y porque retorna a la forma sólida después de la fusión.

- 15 Otras sustancias, por ejemplo el dióxido de polietileno, se pueden utilizar como material plástico no termofraguado. Ingredientes adicionales, tales como almidones o compuestos clasificados por sus equivalentes de dextrosa, tal como maltodextrina se pueden incluir en el polímero.

- 20 El proceso del invento produce una forma de dosificación farmacéutica novedosa en la cual el agente farmacéutico activo y el excipiente sólido están en combinación como una mezcla sólida homogénea principalmente en la forma de una espuma microcelular rígida. Cuando la espuma es formada en tabletas u otras formas de dosificación mediante moldeado por inyección, la espuma microcelular rígida es encerrada dentro de una película membranosa que tiene una densidad sustancialmente mayor que aquella de la espuma microcelular, pero que tiene la misma composición que aquella de dicha mezcla sólida.

- 25 La mezcla sólida homogénea puede ser hecha a partir de una composición que tiene una solubilidad suficientemente alta en saliva de manera que una tableta compuesta de la mezcla se disolverá sustancialmente de forma inmediata en la boca ante administración oral. La espuma microcelular es particularmente apropiada para utilizar en tabletas de solución rápida. Su estructura de celdas promueve la rápida solución, pero

a1

es mucho menos desmenuzable que los materiales utilizados en tabletas convencionales de rápida disolución.

La estructura de celdas de la espuma microcelular también permite que ésta tenga una baja densidad tal que la densidad total de la forma de dosificación es sustancialmente menor que aquella de los fluidos estomacales, de manera que la forma de dosificación es gastro-retentiva.

La técnica de saturar una mezcla de un polímero y un agente farmacéutico activo con un gas, o introducir un fluido supercrítico en la mezcla, puede significativamente mejorar la tasa de producción de un extruido para moldear por inyección formas de dosificación farmacéuticas. El proceso hace posible lograr tamaños y densidades de celdas deseadas en un proceso continuo, a un costo razonable, y con control de calidad superior.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS ILUSTRACIONES

15

La Fig. 1 es un diagrama esquemático que ilustra el proceso para producir formas de dosificación farmacéuticas según el invento;

La Fig. 2 es una vista esquemática del extrusor y molde;

La Fig. 3 es un diagrama que muestra una configuración de cavidad de molde típica; y

La Fig. 4 es una fotografía que ilustra una porción de una forma de dosificación farmacéutica según el invento.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DEL INVENTO

25

El invento está dirigido a la producción de espumas microcelulares novedosas impregnadas con fármacos/agentes activos, en formas de dosificación sólidas tales como tabletas o *caplets* (cápsulas). Mediante la adaptación de técnicas de espumas microcelulares, utilizadas hasta ahora en la producción de productos fuertes de bajo peso tales como guardabarros para automóviles y utensilios plásticos de cocina, para la

5 fabricación de formas de dosificación farmacéuticas, ahora es posible tomar ventaja del
moldeado por inyección o extrusión para producir formas de dosificación sólidas de alta
calidad que tienen características convencionales de tiempo de liberación, o solución de
rápida dispersión, y para producir estas formas de dosificación a bajo costo mediante la
formación de las mismas continuamente durante un largo periodo de tiempo sin
interrupción.

Con referencia a la figura 1, como un paso preliminar, un agente
farmacéuticamente activo y un polímero son mezclados en un mezclador de polvo 2 y
sometidos a extrusión por fusión en un extrusor convencional de tornillos gemelos 4
10 que tiene un motor impulsor 6, una tolva 8 y un par de tornillos en relación de engranaje
codo a codo, uno de los cuales es visto en 10. Se proporcionan calefactores 12, 14 y 16
a lo largo del extrusor 4 para establecer zonas calentadas separadas. Elementos de
mezclado 18 son proporcionados a intervalos a lo largo de los tornillos con el objeto de
asegurar homogeneidad en la mezcla polímero-agente farmacéutico en la extrusión. Un
15 puerto de inyección de líquidos 20 también es proporcionado en una ubicación
aproximadamente a mitad de camino a lo largo de la longitud del cilindro del extrusor.

La mezcla avanzada por los tornillos gemelos es extruida a través de un troquel
22 que tiene un calefactor 24. La mezcla extruida esta preferiblemente en la forma de
una o más hebras cilíndricas circulares 26, cada una con un diámetro de
20 aproximadamente 2-3 mm. La hebra 26 es enfriada con aire sobre un transportador de
hebras 28 y cortada en pellets 30, cada uno con una longitud de aproximadamente 2-3
mm, mediante un peletizador de hebras 32 que comprende un par de rodillos 36 y un
cortador giratorio 38.

La proporción de agente activo en la mezcla típicamente está entre .1 y 70%,
25 apropiadamente 10 - 50%, del peso total de la mezcla. Se pueden incluir varios
ingredientes adicionales utilizados para controlar las propiedades del producto, o sus
formas intermedias. Estos ingredientes adicionales por ejemplo, pueden ser
aglomerantes, endulzantes, saborizantes, o colorantes. Los ingredientes adicionales
también pueden ser promotores de desintegración tales como agentes efervescentes o

sustancias que absorben agua y se expanden. También se pueden incluir lubricantes para evitar que la mezcla se adhiera al molde.

El proceso de extrusión por fusión produce pellets homogéneos 30, los cuales son liberados hacia la máquina de moldeo por inyección 40 como se muestra en la figura 2. Los pellets son introducidos en una tolva 42, localizada cerca de un extremo de un cilindro hueco elongado 44. Una boquilla calentada 46, formada en el extremo opuesto del cilindro, es conectada al molde 48, el cual es un molde de múltiples cavidades. El cilindro 44 es calentado mediante una bobina eléctrica de calentamiento (no mostrada) u otro dispositivo de calentamiento apropiado con el objeto de fundir los pellets cuando pasan desde la tolva hacia el interior del cilindro. Un tornillo 50 se extiende longitudinalmente dentro del cilindro 44, y tiene una válvula unidireccional 52 en su extremo más cercano a la boquilla 46. El tornillo es girado por un motor 54, y también es reciprocante de manera longitudinal dentro del cilindro por un accionador 56. El tornillo es mostrado en su posición retirada. Se proporciona una válvula 58, a través de la cual se puede inyectar un gas o SCF en el interior del cilindro.

En la operación de la máquina de moldeo por inyección, el tornillo 50 es inicialmente movido hacia una posición en la cual la válvula unidireccional es recostada sobre el asiento 60, cerrando la boquilla 46. La rotación del tornillo empuja la mezcla fundida hacia adelante mientras hace que el tornillo mismo se mueva longitudinalmente en la dirección opuesta, formando un cojín 62 de material fundido en el cilindro hacia adelante de la válvula unidireccional 52. Mientras el tornillo está en operación, gas, o fluido supercrítico, es introducido en el cilindro a través de la válvula 58. Después de la formación del cojín, el accionador 56 inicia un recorrido de inyección, empujando el tornillo 50 hacia la boquilla y forzando así el cojín de material fundido a través de la boquilla y hacia el molde 48 durante el recorrido de inyección.

El molde 48 es un molde de múltiples cavidades que comprende dos partes que se acoplan, 62 y 64, las cuales pueden ser separadas para retirar las formas de dosificación moldeadas. Cada parte del molde es enfriada al pasar un refrigerante a través de un puerto de entrada de refrigerante 66 y al extraer refrigerante a través de un

Gm

puerto de salida de refrigerante 68. El refrigerante es pasado a través de un refrigerador/intercambiador de calor (no mostrado). La mezcla fundida, que comprende polímero, agente farmacéutico activo, y gas o SCF disuelto, es inyectada en el molde 48 a través del bebedero 70.

- 5 En la Fig. 3, la cual ilustra una configuración típica de cavidad de moldeo con canales en frío, los canales radiales 72 conectan el bebedero localizado de manera central 70 a las cavidades del molde 74, las cuales están dispuestas en un patrón circular. En la configuración mostrada, cada canal radial 72 atiende dos cavidades 74, existen dos ramificaciones oblicuas 76 que se extienden respectivamente hacia las dos
- 10 cavidades desde un punto intermedio 78 sobre cada canal radial. La conexión del canal oblicuo se ramifica hacia los canales radiales en puntos intermedios, justo antes de los extremos exteriores de los canales radiales, asegura que el material fundido liberado a través de cada canal radial fluya consistentemente hacia ambas cavidades atendidas por ese canal.
- 15 Alternativamente, se puede utilizar un sistema de "canales calientes", conocido por aquellos con experiencia en el estado de la técnica. En tal sistema, el polímero que fluye a través de la boquilla 46 entra en canales calentados que proporcionan el polímero fundido a boquillas que alimentan cavidades individuales. Cada boquilla también es calentada para asegurar que el polímero permanezca en una condición
- 20 fundida durante todo el ciclo de moldeo. En esta forma, no se desperdicia material, como en el sistema de canal frío, y los tiempos de ciclo son reducidos, resultando en un proceso más eficiente. Se puede utilizar una boquilla "conmutada mediante válvula", con una varilla central para cerrar la salida de la boquilla, o una boquilla de "punta caliente" donde la salida permanece abierta. La boquilla "conmutada mediante válvula"
- 25 es preferida para moldeo de tabletas de espuma, a medida que mantendrá material fundido bajo presión mientras el molde es abierto para la expulsión de las tabletas moldeadas.

El procesamiento de la mezcla en la máquina de moldeo por inyección 40 es preferiblemente realizado mediante inyección de un fluido supercrítico, tal como

AS

dióxido de carbono o nitrógeno, en la mezcla fundida dentro del cilindro 44 de la máquina de moldeado por inyección. En la ubicación en la cual el fluido es inyectado, la presión sobre la mezcla fundida es suficientemente alta para que el fluido permanezca en su estado supercrítico, de manera que el fluido y la mezcla fundida forman una solución de fase única. La solución de fase única luego es inyectada, mediante movimiento axial del tornillo 50, en el molde, donde la reducción en presión permite que el fluido supercrítico salga de la solución en la forma de burbujas de gas. El gas forma una espuma de celdas cerradas con una matriz de vacíos rodeada por un reticulado sólido. El refrigerante en el molde limita la expansión del gas al solidificar rápidamente el polímero, manteniendo así la dimensión máxima de los vacíos dentro de un rango entre 2 y 100 micras, un tamaño mucho más pequeño que los vacíos en un polímero de espuma convencionalmente producido.

Como se muestra en la Fig. 4, los vacíos tienen una distribución casi uniforme en toda la espuma, y un tamaño sustancialmente uniforme, los tamaños de casi todos los vacíos están dentro de una porción relativamente pequeña de un rango preferido de 10 a 50 micras. La fracción de vacío, es decir, el volumen de las celdas dividido por el volumen total de la espuma, esta preferiblemente en el rango entre 5 y 95% aproximadamente.

Según una realización preferida del invento, un material de espuma microcelular es formado mediante moldeado por inyección en tres etapas. Primero se forma una mezcla de polímero/fluido supercrítico. Luego, se completa la formación de una solución de polímero/fluido supercrítico de fase única. Finalmente, se induce inestabilidad termodinámica en la solución para producir nucleación y expansión de la solución para producir un material de espuma que tiene un gran número de vacíos microscópicos o celdas. Aunque el proceso específicamente descrito utiliza fluidos supercríticos, se pueden utilizar técnicas similares para obtener materiales microcelulares utilizando gases en cambio de fluidos supercríticos.

La solución de polímero fluido supercrítico es producida continuamente mediante la inyección de un fluido supercrítico, tal como dióxido de carbono o

nitrógeno, en el polímero fundido en el cilindro 36 de la máquina de moldeado por inyección. La cantidad de fluido supercrítico liberada es preferiblemente medida utilizando ya sea una bomba de desplazamiento positivo (no mostrada), o mediante la variación de la presión de inyección del fluido supercrítico a medida que éste pasa a través de un material poroso (no mostrado), el cual actúa para resistir el flujo del fluido. El fluido supercrítico medido, luego es liberado hacia el cilindro de extrusión donde es mezclado con el polímero fundido que fluye allí para formar una mezcla de polímero/fluido supercrítico de fase única.

El fluido supercrítico en la mezcla luego se difunde en el polímero fundido para completar la formación de una solución de fase única uniforme de polímero y fluido supercrítico. La proporción de peso de fluido supercrítico a polímero típicamente es de 10% aproximadamente. La cantidad máxima de un fluido supercrítico soluble en un polímero depende de la presión de trabajo y de la temperatura del cilindro. Utilizando altas presiones y/o temperaturas de procesamiento menores se aumenta la cantidad máxima de fluido supercrítico soluble en el polímero. Por lo tanto, presiones más altas y/o temperaturas menores son preferibles con el objeto de disolver la cantidad máxima de gas para lograr una proporción alta de fluido supercrítico a polímero, y con el objeto de lograr altas densidades de celdas de nucleación.

Cuando el sistema de polímero/fluido, que contiene una cantidad suficiente de fluido supercrítico, se vuelve una solución de fase única uniforme y homogénea, la presión rápidamente es reducida para inducir inestabilidad termodinámica y promover una tasa alta de nucleación de burbujas en la solución. Las tasas típicas de caídas de presión utilizadas según el invento para producir formas de dosificación farmacéutica son mayores que las tasas previamente utilizadas para producir partes de espuma microcelular. La tasa de caída de presión según el presente invento preferiblemente excede 0.9 GPa/s.

La solución nucleada de polímero/fluido supercrítico se puede suministrar ya sea inmediatamente o después de un retardo, a una presión seleccionada, a un sistema de formación tal como un troquel, donde ocurre la expansión y espumado de la solución.

97

Con el objeto de evitar que la forma final de las celdas sea distorsionada, la solución nucleada de polímero /fluido supercrítico puede ser mantenida bajo presión dentro del troquel hasta que el proceso de formación haya sido completado.

5 Mediante la técnica descrita anteriormente, se produce una corriente continua de polímero microcelular o supermicrocelular. Se pueden utilizar una amplia variedad de polímeros, incluyendo pero sin limitar a polímeros amorfos y/o semicristalinos, siempre y cuando sean capaces de absorber un gas o un fluido supercrítico. Además, se puede utilizar cualquier gas o fluido supercrítico, siempre y cuando éste sea suficientemente soluble en el polímero que se está procesando.

10 También se pueden utilizar agentes químicos de soplado según el invento, pero deben ser farmacéuticamente aceptables, es decir, deben cumplir con varias pautas de toxicidad, etc. Los agentes de químicos de soplado generalmente aceptados para utilizar en el moldeado por inyección de PVC, polipropileno, y polietileno, por ejemplo, incluyen, pero no están limitados a: azodicarbonamidas ($\text{NH}_2\text{-CON}=\text{NCO-NH}_2$, con o
15 sin productos de sustitución modificados), ofrecidos por Uniroyal bajo la marca CELOGEN AZ; hidrazinas de sulfonilo/ dinitropentametilentetramina/semicarbazuro de p-toluensulfonilo; bicarbonato de amonio o sodio (el cual ante calentamiento liberará CO_2). Tanto el bicarbonato de amonio como sodio son reactivos USP y se pueden ingerir. Por lo tanto son agentes químicos de soplado preferidos para utilizar en la
20 producción de tabletas farmacéuticamente aceptables.

Agentes de soplado de gas apropiados para inyección directa en el polímero fundido incluyen, pero no están limitados a, clorofluorocarbonos, hidrofluorocarbonos, nitrógeno, dióxido de carbono, argón, e hidrocarburos alifáticos.

Los clorofluorocarbonos, CFC-11, CFC-12, utilizados históricamente para
25 fabricar productos de poliestireno de espuma, pero prohibidos en la mayoría de los países debido a su potencial de reducción de ozono, han sido reemplazados con HCFCs y HFCs, los cuales exhiben un potencial de reducción de ozono bajo o nulo. Dupont produce FORMACELZ2 (HFC-152a), FORMACEL-S (HCFC-22) y FORMACEL-Z4 (HGC-134A) y Elf Atochem produce una selección similar bajo la marca FORANE

(HFC-141b y HFC-134a). Un agente de soplado de clorofluorocarbono preferido para utilizar según el invento es HFC-134a.

5 El nitrógeno, dióxido de carbono, y argón, los cuales han sido inyectados en fusiones de polímeros industriales tales como polipropileno, poliestireno y polietileno, etcétera, para formar espumas estructurales, son preferidos para utilizar según el invento, puesto que estos gases pueden ser utilizados en el rango supercrítico, para producir un tamaño de celda cerrado más uniforme y fino.

10 Ejemplos de hidrocarburos alifáticos que se pueden utilizar como agentes de soplado de gas para inyección directa en el polímero fundido, son butano, propano, y heptano.

El moldeado por inyección de reacción (RIM) también es potencialmente utilizable para fabricar productos microcelulares según el invento. En moldeado por inyección de reacción, una mezcla polimérica es activada por calor para iniciar la reacción química en la cual un gas evoluciona, formando burbujas en la solución. Por 15 ejemplo la espuma de poliuretano es generalmente producida de esta forma. Algunas espumas de poliuretano son hidrofílicas, pueden absorber grandes cantidades de agua, y pueden ser útiles como vendajes para heridas. Actualmente el poliuretano no está aprobado para ingestión oral. Sin embargo, se contempla que formas de dosificación microcelulares ingeribles apropiadas pueden ser producidas mediante moldeado por 20 inyección de reacción.

El proceso según el invento puede ser utilizado para producir un producto de espuma soluble en agua el cual puede ser formado en un pledget (trocito de lana, algodón, etc.). Un pledget de espuma soluble en agua, apropiado para introducción en un pasaje nasal, puede incorporar un agente activo deseado o agentes, por ejemplo 25 antibióticos apropiados para tratar infecciones nosocomiales en pacientes o personal médico. El proceso también se puede utilizar para fabricar productos de espuma solubles en agua que contienen agentes activos para aplicación a vendajes para heridas. En este caso, los agentes activos pueden ser por ejemplo, mipirocina, las pleuromutilinas u otros antibióticos tópicos o agentes antivirales o co-formulaciones

con otros agentes, tal como sulfisalizina de plata. De manera similar, el producto de espuma soluble en agua se puede formar en un supositorio o pesario apropiado para administración en el recto o cavidad vaginal.

5 El producto de espuma según el invento puede ser utilizado como una esponja post-quirúrgica para taponar el flujo de sangre y absorber secreciones subsiguientes, por ejemplo, en una cirugía nasal. Sin embargo diferente a las espumas post-quirúrgicas convencionales comercialmente disponibles, las cuales están hechas típicamente de alcohol polivinílico (PVA) insoluble pero ingerible, una esponja post-quirúrgica según el invento puede utilizar un polímero soluble en agua que contiene un agente activo
10 diseñado para absorción en el paciente. La esponja post-quirúrgica según el invento puede por lo tanto no tener solamente un efecto de absorción de fluidos, sino también un efecto farmacológico.

Como se mencionó anteriormente, una realización particularmente útil de este invento es una tableta, preferiblemente una tableta de rápida dispersión, o rápida
15 disolución, formada a partir de un polímero de espuma microcelular, tal como un poliol u óxido de polietileno, en la cual se ha incorporado una composición farmacéutica activa. Entre las ventajas de estas formulaciones de rápida dispensación están que son especialmente apropiadas para pacientes pediátricos y otros pacientes que tienen dificultad para ingerir, por su facilidad de administración, y la facilidad con la cual las
20 enfermeras pueden confirmar la dosificación en el caso de pacientes hospitalizados. La estructura microcelular de la forma de dosificación asegura un buen control sobre la fracción de vacío y permite al fabricante mantener la dosificación en una tableta dada dentro de tolerancias muy estrechas. La configuración interna microcelular también hace posible lograr una fracción de vacío relativamente alta, lo cual contribuye a la
25 rápida solución de la tableta, mientras al mismo tiempo se produce una tableta con suficiente resistencia a rompimiento ante manipulación de manera que se puede suministrar en botellas convencionales en cambio de envases en lamina al vacío tipo *blister*.

Las tabletas se pueden producir mediante extrusión sin moldeado por inyección,

en cuyo caso la dosificación se puede determinar al cortar la extrusión a una longitud deseada. El proceso de extrusión y corte tiene la ventaja que los niveles de dosificación deseados se pueden cambiar con facilidad. La eliminación del paso de moldeado por inyección reduce el tiempo de producción, reduce el costo por tableta, y evita algunas preocupaciones ambientales con respecto a coloración y recubrimiento.

Preferiblemente, sin embargo, la tableta es moldeada por inyección, y, diferente a la tableta formada por extrusión y corte, ésta tendrá una película membranosa la cual es más densa que el interior de la tableta, como se muestra en la figura 4. La película membranosa contribuye a la resistencia de la tableta, y su resistencia a la desintegración, y también hace posible imprimir, repujar o grabar información sobre la tableta en el proceso de moldeado.

En una realización alternativa, la composición farmacéutica se puede proporcionar en una espuma polimérica ácido- estable, no soluble, o una espuma polimérica erosionable. Debido a la estructura de la espuma, la densidad de la tableta puede ser hecha sustancialmente menor que la densidad de los fluidos estomacales. La forma de dosificación de menor densidad es gastro-retentiva ya que ésta flota en los fluidos estomacales, y permite la lixiviación del fármaco a partir de la matriz de espuma para liberación gástrica, o liberación gástrica sostenida.

Varios tipos de productos finales pueden ser hechos mediante las técnicas descritas en la presente. Estos incluyen productos en las siguientes categorías generales: productos de rápida dispensación, productos de dosificación bucal, productos efervescentes, supositorios o pesarios, y tabletas orales convencionales.

Los productos de rápida dispensación típicamente se utilizan para la liberación de fármacos de alta potencia de dosis baja, preferiblemente conteniendo menos de 35 mg de agente activo. Agentes activos apropiados para utilizar en la presente incluyen REQUIP®, AVANDIA®, PAXIL®, y AMERGE®.

En productos de dosificación bucal, también diseñados para solución en la boca, es preferible que el polímero sea suficientemente mucoadhesivo para cubrir la mucosa bucal/sublingual. Alternativamente, si el recubrimiento se puede retener en la boca

durante tiempo suficiente para permitir la absorción del fármaco, y si el fármaco tiene suficiente permeabilidad a través de la mucosa (o se incluye un aumentador de permeabilidad aceptable), la liberación bucal es posible. Es preferible que el fármaco tenga alta solubilidad en agua, y alta potencia (ya que solamente es posible liberar unos pocos miligramos mediante liberación bucal). También puede ser necesario enmascarar el sabor. Tradicionalmente la liberación bucal solamente se ha aplicado a un puñado de productos, tales como nitroglicerina, alcaloides de ergotina, nitratos y selegilina.

La solubilidad en agua del agente activo está definida por la farmacopea de los Estados Unidos. Por lo tanto, los agentes activos que cumplen los criterios de muy solubles, libremente solubles, solubles y apenas solubles como se define en la presente son incluidos en este invento.

La espuma microcelular se presta por sí misma especialmente bien para productos efervescentes, los cuales están diseñados para ser disueltos en un vaso de agua, con o sin agentes efervescentes. La estructura espumada aumenta la solubilidad del producto. La espuma puede ser granulada y empacada según sea necesario.

En el caso de supositorios y pesarios, el producto final puede ser moldeado por inyección en formas apropiadas para liberación farmacológica rectal o vaginal.

Naturalmente, el proceso de invento también se puede utilizar para preparar tabletas orales convencionales, incluyendo tabletas de liberación inmediata (IR), tabletas de liberación sostenida/liberación controlada (SR/CR), y hasta tabletas de liberación pulsátil (PR).

Los términos "agente farmacéutico", "agente farmacéuticamente aceptable", "medicamento", "agente activo" y "fármaco," son utilizados de manera intercambiable en la presente, e incluyen agentes que tienen una actividad farmacológica en un mamífero, preferiblemente un humano. La actividad farmacológica puede ser profiláctica o para tratamiento de una enfermedad. El término no significa la inclusión de agentes únicamente diseñados para uso agrícola y/o insecticida o agentes diseñados únicamente para aplicación a plantas y/o suelos para otros propósitos.

El término "tableta," como se utiliza en la presente, tiene el propósito de incluir

102

las formas elongadas conocidas como "*caplets*" (cápsulas) así como también otras formas de dosificación similares, incluyendo formas de dosificación recubiertas.

Las formas de dosificación según el invento también pueden incluir excipientes farmacéuticamente aceptables, incluyendo pero sin limitar a endulzantes, mejoradores de solubilidad, aglomerantes, colorantes, plastificantes, lubricantes, (super)desintegrantes, opacificadores, rellenos, saborizantes, y agentes efervescentes.

Polímeros termoplásticos apropiados pueden ser preferiblemente seleccionados a partir de excipientes farmacéuticos conocidos. Las características físico-químicas de estos polímeros dictarán el diseño de la forma de dosificación, tal como rápida disolución, liberación inmediata, liberación retardada, liberación modificada tal como liberación sostenida, o liberación pulsátil etc.

Sin embargo, para propósitos en la presente, ejemplos representativos de polímeros termoplásticos apropiados para aplicaciones farmacéuticas, incluyen, pero no están limitados a, poli(óxido de etileno), poli(glicol de etileno), especialmente a pesos moleculares altos, tales como PEG 4000, 6450, 8000, producidos por Dow y Union Carbide; alcohol polivinílico, acetato de polivinilo, vinilpirrolidona (PVP, también conocido como POVIDONA, USP), fabricado por ISP-Plasdone o BASF-Kollidon, principalmente calidades con valores K menores (K-15, K-25, pero también K-30 a K-90); copovidona, polivinilpirrolidona/acetato de vinilo (PVP/VA) (60:40) (también conocido como COPOLYIDONUM, Ph Eur), fabricado por ISP, PLASDONE S-360 o BASF KOLLIDON VA64; hidroxipropilcelulosa (HPC), especialmente a bajos pesos moleculares, e.j., KLUCEL calidades EF y LF, disponible en Aqualon; poliacrilatos y sus derivados tales como la familia de polímeros Eudragit disponible en Rohm Pharma, ácidos poli-alfa-hidroxílicos y sus copolímeros tales como poli(caprolactona), poli(lactida-co-glicolida), poli(alfa-aminoácidos) y sus copolímeros, poli(ortoésteres), polifosfacenos, poli(fosfoésteres), y polianhidridos, o mezclas de los mismos.

La mayoría de estos polímeros farmacéuticamente aceptables son descritos en detalle en el manual de excipientes farmacéuticos, publicado conjuntamente por la Asociación Farmacéutica Americana y la Sociedad Farmacéutica Británica.

103

Los vehículos poliméricos se dividen en tres categorías: (1) polímeros solubles en agua útiles para rápida disolución y liberación inmediata de los agentes activos, (2) polímeros insolubles en agua útiles para liberación controlada de los agentes activos; y (3) polímeros sensibles a pH para liberación pulsátil o dirigida de los agentes activos. Se reconoce que las combinaciones de ambos vehículos se pueden utilizar en la presente. También se reconoce que varios de los poliacrilatos son pH- dependientes para la solubilidad y pueden estar en ambas categorías.

Preferiblemente, un polímero soluble en agua para utilizar en la presente es hidroxipropilcelulosa u óxido de polietileno, tal como la marca comercial POLIOX, o mezclas de los mismos. Se reconoce que estos polímeros se pueden utilizar en pesos moleculares variables, con combinaciones de pesos moleculares para un polímero utilizado, tal como 100K, 200K, 300K, 400K, 900K, y 2000K. Sentry POLYOX es una resina soluble en agua la cual es listada en la NF y tiene pesos moleculares aproximados desde 100K hasta 900K y 1000K hasta 7000K, y puede ser utilizada como soluciones al 1%, 2% y 5% (dependiendo del peso molecular).

Polímeros adicionales preferidos incluyen polidona, con valores K y rangos de pesos moleculares desde:

Valor K	Peso molecular
12	25
15	8000
17	10,000
25	30,000
30	50,000
60	400K
90	1000K
120	3000K

Estos polímeros farmacéuticamente aceptables y sus derivados son

104

comercialmente disponibles y/o se pueden preparar mediante técnicas conocidas en el estado de la técnica. Por derivados se entiende, polímeros de peso molecular variable, modificación de grupos funcionales de los polímeros, o copolímeros de estos agentes, o mezclas de los mismos.

5 Otro aspecto del presente invento es el uso de excipientes novedosos no termoplásticos o no termofraguados (es decir, polioles, almidones o maltodextrina), los cuales se ha encontrado, cuando se combinan con otros materiales o excipientes para crear un material, se comportan como si fueran termoplásticos durante el proceso de moldeado por inyección. La combinación de materiales es identificada en la presente
10 como un material plástico polimerizado no termofraguado (nTPM). Por ejemplo, mientras ni el lactitol ni la maltodextrina son termoplásticos cuando se mezclan mediante extrusión por fusión caliente, el material resultante se puede procesar mediante moldeado por inyección como si fuera un material termoplástico. Ajustar la cantidad de excipientes solubles en agua (es decir, polioles) en las mezclas cambiará el
15 desempeño de desintegración del material desde una liberación inmediata hasta una desintegración más prolongada. Se debe notar, que ajustando la cantidad y/o peso molecular de un vehículo polimérico termoplástico (es decir hidroxipropilcelulosa o poli(óxido de etileno)) se puede afectar el desempeño de desintegración del material también. En general, cantidades mayores y/o un vehículos poliméricos de pesos
20 moleculares mayores prolongaran el desempeño de liberación. El ajuste de los niveles de excipientes solubles en agua y poliméricos puede proporcionar un amplio espectro de desintegración desde liberación inmediata hasta desintegración mucho más prolongada también (es decir, > 24 horas) de la forma de dosificación.

El material plástico polimerizado no termofraguado es una combinación de un
25 poliol, y un polímero no termofraguado o no termoplástico, y/o un modificador no termofraguado o no termoplástico.

Para propósitos en la presente ejemplos representativos de polímeros no termoplásticos apropiados para aplicaciones farmacéuticas, incluyen, pero no están limitados a, polímeros relativamente solubles en agua tales como derivados de celulosa,

tales como sodio de carboximetilcelulosa, celulosa de metilo, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), especialmente a bajos pesos moleculares, tal como NATRASOL 250JR o 250LR, disponible en Aqualon; hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato- hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetatocelulosa, celulosa no cristalina, almidón y sus derivados, y glicolato de almidón de sodio. Los polímeros termofraguados típicamente están presentes en rangos entre 2 y 90%, preferiblemente 5 y 50%. Los porcentajes están en peso/peso de la forma de dosificación total a menos que se indique lo contrario.

En el invento, los excipientes poliméricos no termofraguados pueden ser inherentemente termoplásticos y por lo tanto pueden ser fácilmente moldeables por inyección en formas de dosificación sólidas.

Para propósitos en la presente ejemplos representativos de modificadores no termofraguados apropiados para aplicaciones farmacéuticas, los cuales además de ayudar en la producción de un material plástico polimerizado no termofraguado también hacen más robusta la forma de dosificación puesto que evitan la desintegración y mantienen el producto junto, e incluyen carragenina, especialmente, tipo lambda, VISCARIN GP-109NF, disponible en FMC; alcohol polivinílico, almidones; polialditol, hidrosilato de almidón hidrogenado, glicolato de almidón de sodio, maltodextrina, equivalentes de dextrosa, dextrina y gelatina. Los modificadores termofraguados típicamente están presentes en rangos entre 2-90%, preferiblemente 5 a 50%.

Un material apropiado el cual puede ser procesado como un material plástico polimerizado no termofraguado es un poliol, tal como lactitol, xilitol, sorbitol, eritritol, maltitol, y manitol, típicamente en cantidades en un rango entre 5% y 70%, preferiblemente 5 y 50%, 5 y 25%. Los polioles los cuales también pueden actuar como endulzantes, también pueden impartir rápida solubilidad a la forma de dosificación. Como se anotó anteriormente, el lactitol como monohidrato de lactitol, USP, es un poliol preferido para utilizar según el invento.

Los modificadores no termofraguados identificados como almidones, incluyen

pero no están limitados a almidón de maíz pregelatinizado, almidón de maíz, almidón de hidroxietilo, o almidón de maíz ceroso, o mezclas de los mismos, típicamente en rangos de contenido entre 5 y 25%. Reactivos adicionales para utilizar en la presente son los polialditoles, (ej., Innovatol PD30 o PD60: los azúcares reductores son <1%); e

5 hidrosilatos de almidón hidrogenado (ex. Stabilte SD30 y SD60).

Modificadores no termofraguados identificados como maltodextrina, incluyen pero no están limitados a maltodextrina, típicamente en una concentración de 5-50%, clasificada por DE (destrosa equivalente) y tienen un rango DE de 5-18. Entre menor el número DE mayor el parecido con el almidón, el cual tiene un DE de aproximadamente

10 0. Entre mayor el número más sólidos de jarabe de maíz soluble en agua, los cuales tienen un rango DE de 20 a 26. Las calidades que han sido encontrados como útiles se caracterizan por Maltrin M150 (DE 13-17), Maltrin M180 (DE 16.5-19.5) y Maltrin QD M550 (DE 13-17) de Grain Processing Corporation.

Los colorantes apropiados para utilizar en la presente pueden incluir tintes

15 solubles de calidad alimenticia y lacas insolubles, y están típicamente presentes en rangos entre 0.1 y 2%.

Además de los polioles se pueden utilizar endulzantes apropiados, tales como aspartame, NF, sucralosa y sodio de sacarina, USP, o mezclas de los mismos, típicamente en rangos de contenido entre 0.25% y 2%.

20 Plastificantes apropiados, incluyen triacetina, USP, citrato de trietilo, FCC, glicerina USP, ftalato de dietilo, NF, o citrato de tributilo, y mezclas de los mismos. Estos plastificantes líquidos típicamente están presentes en rangos entre 1 y 10%.

Lubricantes apropiados, incluyen monoestearato de glicerol de calidad alimenticia, alcohol estearílico NF, ácido esteárico NF, Cab-O-Sil, Syloid, estearato de

25 zinc USP, estearato de magnesio NF, estearato de calcio NF, estearato de sodio, alcohol cetostearílico NF, fumarato de estearilo de sodio NF, o talco, USP, y mezclas de los mismos. El contenido de lubricante típicamente está en el rango entre 0.1% y 2.5%.

Sustancias apropiadas para utilizar como opacificadores/rellenos incluyen talco USP, carbonato de calcio USP, o caolina USP, y mezclas de los mismos. El contenido

de opacificador/relleno típicamente está en el rango entre 0.5% a 2%.

Agentes efervescentes apropiados, incluyen carbonatos y bicarbonatos de sodio, calcio, o amonio, junto con ácidos tales como ácido málico y ácido cítrico, típicamente en el rango entre 0.1 y 10%.

- 5 Desintegrantes y superdesintegrantes apropiados para utilizar en la presente incluyen pero no están limitados a crospovidona, glicolato de almidón de sodio, Eudragit L100-55, carboximetilcelulosa de sodio, Ac-di-sol®, carboximetilcelulosa, celulosa microcristalina, y sodio de croscarmelosa solos o en combinación, facilitan la desintegración y solución de la tableta mediante ingestión en presencia de fluidos corporales. Los desintegrantes típicamente están en el rango entre 0.1 y 10%.

Aglomerantes apropiados para utilizar en la presente incluyen pero no están limitados a Veegum®, alginatos, ácido algínico, agar, tragacanto, semilla de robinia, karaya, gelatina, gelatina instantáneamente soluble, carrageninas, y pectina, típicamente presentes en una cantidad entre 0.1 y 10%.

- 15 Se reconoce que ciertos excipientes tales como maltodextrina, almidones, hidroxipropilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, y óxidos de polietileno, también servirán como aglomerantes y agentes robustizantes en las tabletas de este invento. Estos excipientes son solubles o absorberán agua y se dilatarán, ayudando a la desintegración de la tableta.

- 20 Especialmente en la producción de una tableta de dispersión rápida, donde se desea alta solubilidad en agua, excipientes de algunas o todas las anteriores categorías pueden ser deseables.

- Para tabletas para deglutir, o para liberación controlada o sostenida, se pueden utilizar excipientes de algunas o todas las anteriores categorías, y reactivos adicionales pueden ser deseados. Los reactivos adicionales, incluyen pero no están limitados a aglomerantes y polímeros de liberación controlada (CR) tales como hidroxipropilmetilcelulosa (HMPC), metilcelulosa/Na, carboximetilcelulosa, disponibles en Metocels o Aqualon, almidones reactivos modificados tales como almidón de maíz, almidón de cebada, almidón de arroz, almidón de papa, tapioca, y

combinaciones de amilosa/amilopectina en concentraciones de 5%-25%. Las maltodextrinas también pueden ser útiles como un aglomerante o excipiente de liberación controlada en concentraciones de 5%-50%.

5 El proceso de moldeado por inyección como se utiliza en la presente requiere que el agente activo sea estable cuando es sometido al calor, pero da para figuras de tabletas únicas, y perfiles de liberación no necesariamente obtenidos mediante prensas para tabletas convencionales.

Los agentes farmacéuticamente aceptables apropiados para utilizar según el invento se pueden seleccionar a partir de una variedad de clases conocidas de fármacos
10 incluyendo, por ejemplo, analgésicos, agentes antiinflamatorios, antihelmínticos, agentes anti-arrítmicos, antibióticos (incluyendo penicilinas), anticoagulantes, antidepresivos, agentes antidiabéticos, antiepilépticos, antihistaminas, agentes antihipertensivos, agentes antimuscarínicos, agentes antimicobacterianos, agentes antineoplásicos, inmunosupresores, agentes antitiroideos, agentes antivirales, sedantes
15 ansiolíticos (hipnóticos y neurolépticos), astringentes, agentes de bloqueo beta-adrenoreceptor, productos sanguíneos y sustitutos, agentes inotrópicos cardíacos, corticoesteroides, supresores de tos (expectorantes y mucolíticos), agentes de diagnóstico, diuréticos, dopaminérgicos (agentes antiparkinsonianos), hemostáticos, agentes inmunológicos, agentes reguladores de lípidos, relajantes musculares,
20 parasimpatomiméticos, paratiroides, calcitonina y bisfosfonatos, prostaglandinas, radiofarmacéuticos, hormonas sexuales (incluyendo esteroides), agentes antialérgicos, estimulantes y anoréxicos, simpatomiméticos, agentes tiroideos, inhibidores de PDE IV, inhibidores de CSBP/RK/p38, vasodilatadores y xantinas.

Agentes farmacéuticamente aceptables preferidos incluyen aquellos diseñados
25 para administración oral, o para administración en cavidades corporales apropiadas tales como administración rectal o vaginal. Una descripción de estas clases de fármacos y un listado de especies dentro de cada clase se pueden encontrar en Martindale, The Extra Pharmacopoeia, Vigésima Novena Edición, The Pharmaceutical Press, Londres, 1989, incorporada en la presente como referencia en su totalidad. Las sustancias

farmacológicas contempladas para utilizar en la presente son comercialmente disponibles y/o se pueden preparar mediante técnicas conocidas en el estado de la técnica.

5 Ingredientes activos apropiados para incorporación en las tabletas según el invento pueden incluir muchos fármacos de sabor amargo o desagradable incluyendo pero sin limitar a los H2-antagonistas de histamina, tales como, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, etinidina; lupitidina, nifenidina, niperotidina, roxatidina, sulfotidina, tuvatidina y zaltidina; antibióticos, tales como penicilina, ampicilina, amoxicilina, y eritromicina; acetaminofen; aspirina; cafeína, dextrometorfán, 10 difenhidramina, bromofeniramina, clorofeniramina, teofilina, espironolactona, NSAIDS's tales como ibuprofeno, cetoprofeno, naprosina, y nabumetona; inhibidores 5HT₄, tales como granisetron, o ondansetron; inhibidores de recaptación de serotonina, tales como paroxetina, fluoxetina, y sertralina, vitaminas tales como ácido ascórbico, vitamina A, y vitamina D; minerales y nutrientes dietarios, tales como carbonato de 15 calcio, lactato de calcio, etc., o combinaciones de los mismos.

Donde sea apropiado, los anteriores agentes activos, en particular los agentes antiinflamatorios, se pueden combinar con otros agentes activos terapéuticos, tales como varios esteroides, descongestionantes, antihistaminas, etc.

Ejemplos de numerosos excipientes apropiados incluyen, pero no están 20 limitados a los siguientes:

110

Nombre Químico	Marca	Proveedor
Xilitol, NF	Xylisorb	Roquette
Hidroxipropilcelulosa, Calidad alimenticia	Klucel	Aqualon
Calidad EF: Peso Molecular Promedio-80,000		
Calidad GF: Peso Molecular Promedio-370,000		
Calidad MF: Peso Molecular Promedio-850,000		
Calidad HF: Peso Molecular Promedio-1,150,000		
Monoestearato de Glicerol, NF		Spectrum Chem.
Sodio de Croscarmelosa, NF	AcDiSol	FMC
Copovidona, Ph Eur	Kollidon VA 64	BASF
Eritritol, Calidad alimenticia	C*Eridex 16955	Cerestar
Glycerin, USP		Spectrum Chem.
Glicolato de Almidón de Sodio, NF	Explotab	Mendell
Talc, USP		Spectrum Chem.
Sorbitol, NF	Neosorb	Roquette
Oxide de Polietileno	POLYOX	Dow
Calidad WSR-N80, Avg. MW-200,000		
Crospovidona, NF	Polyplasdone	ISP
Calidad XL-10		
Gelatina Instantaneamente Soluble	Gelita	Kind & Knox
Tipo B, MW-3000-9000		

111

Copolimero de Ácido Metacrílico, Tipo C, USP/NF	Eudragit L100-55	Rohm Pharma
Lactitol. Monohidrato, USP	Lacty M	Purac
Ácido algínico		Spectrum Chem.
Bicarbonato de sodio, USP		Baker
Ácido cítrico, Monohidrato		Sigma
Carbonato de calcio, Polvo Ligero USP		Spectrum Chem.
□-Carragenina	Vascarin	FMC
Tipo GP-109NF		
Silicato de aluminio de magnesio, Tipo IB, USP-NF	VeeGum F	R.T. Vanderbilt
Glicol de polietileno, NF	Polyglycol	Dow
Tipo E4500		
Tipo E8000		
Aspartame, NF		Spectrum Chem.
Concentrado de Menta verde		International Flavors & Fragrances
Maltodextrina	Maltrin	Grain Processing Corp
Maltrin M100, DE 10		
Maltrin M150, DE 15		
Celulosa microcristalina	Emcocel 90 M	Mendell
Almidón instantaneamente soluble	PureCote 3793	Grain Processing Corp

7/12

Almidón pregelatinizado NF	Starch 1500	Colorcon
Hidroxipropilcelulosa sustituida-baja	LHPC (LH-11)	Shin Etsu

La extrudibilidad de la mezcla y su transformación en pellets es importante para el éxito del proceso de moldeado por inyección. Por consiguiente, el proceso de extrusión se ha descrito mediante referencia a una serie de ejemplos que son meramente
5 ilustrativos y no se pueden interpretar como una limitación del alcance del invento. Todas las temperaturas son dadas en calidades centígrados, todos los solventes son de la más alta pureza disponible, y todas las reacciones son realizadas bajo los estándares farmacéuticos GMP o estándares GLP a menos que se indique lo contrario.

En cada ejemplo, los pellets fueron formados mediante extrusión de un
10 polímeros. El polímero base, aglomerante y otros ingredientes en polvo principales (poliol, color, relleno, endulzantes, y agentes efervescentes) fueron mezclados en un mezclador de tambor. Esta mezcla luego fue alimentada en la tolva de un extrusor de tornillos gemelos donde la mezcla es fundida y el tornillo empuja la fusión a través de un troquel de 2-3 mm para hacer hebras tipo "espagueti" las hebras fueron enfriadas con
15 aire, sobre un transportador de correa, y luego cortadas en gránulos de 2-3 mm de largo por un peletizador, y alimentadas en un tambor. Cuando se necesitaron colorantes o plastificantes líquidos, estos fueron bombeados hacia el polímero fundido aproximadamente a medio camino a lo largo del cilindro del extrusor.
(Alternativamente, se pueden implementar sistemas de medición para alimentar polvos
20 individuales, por ejemplo, 4-6 polvos, en el extrusor sin necesidad de un mezclador de de tambor).

Varias formulaciones, y sus resultados son dados en los siguientes ejemplos. Para mezclas que no contienen glicerina como plastificante, todo el premezclado fue hecho en un mezclador de tambor (no mostrado). Para aquellas mezclas que contienen
25 glicerina, la glicerina es bombeada hacia el cilindro del extrusor (a través del puerto 20, Fig. 1), utilizando una bomba mediadora de líquido (no mostrada).

113

En general, para todos los ejemplos, las temperaturas de procesamiento estuvieron entre 90°C y 120°C en las zonas de fusión corriente bajo y troquel. Las velocidades del extrusor, utilizando un extrusor APV Baker MP19 con un cilindro 25:1 y 19 mm, tornillos gemelos de co-rotación, estuvieron en el rango entre 100-200 rpm. El torque, presión de fusión en el torque y temperaturas de fusión fueron registrados durante el procesamiento. Cuando fue apropiado, el extruido fue probado para tasa de flujo de fundido (MFR) utilizando un reómetro capilar (Serie Kayeness LCR) con un diámetro de troquel de 0.762 mm y longitud de troquel de 25.4 mm.

10 EJEMPLO 1

Xilitol	25%
Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF	74%
Monoestearato de glicerol	1%

Resultado: extrusión no exitosa

15

EJEMPLO 2

Xilitol	25%
Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF	69%
Sodio de croscarmelosa	5%
Monoestearato de glicerol	1%

Resultado: extrusión exitosa, pero sin rápida disolución

20

EJEMPLO 3

Xilitol	74%
Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF	20%
Sodio de croscarmelosa	5%
Monoestearato de glicerol	1%

Resultado: extrusión no exitosa

25

P51216

174

EJEMPLO 4

Xilitol 79%

Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF 20%

Monoestearato de glicerol 1%

5 Resultado: extrusión no exitosa

EJEMPLO 5

Xilitol 74%

Copovidona 20%

10 Sodio de croscarmelosa 5%

Monoestearato de glicerol 1%

Resultado: extrusión no exitosa

EJEMPLO 6

15 Xilitol 79%

Crospovidona 20%

Monoestearato de glicerol 1%

Resultado: extrusión no exitosa

20 EJEMPLO 7

Eritritol 60%

Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF 38.5%

Monoestearato de glicerol 2.5%

Resultado: extrusión no exitosa

25 Reometría capilar: MFR@110°C, 9.537g/10min

EJEMPLO 8

Eritritol 60%

Copovidona 38.5%

P51216

115

Monoestearato de glicerol 2.5%

Resultado: extrusión algo exitosa,
reometría capilar: MFR@95°C, 162g/10min; Viscosidad de fusión demasiado baja para
que el material moldeado por inyección sea viable

5

EJEMPLO 9

Eritritol 60%

Hidroxipropilcelulosa, Calidad MF 38.5%

Monoestearato de glicerol 2.5%

10 Resultado: extrusión no exitosa, material demasiado viscoso

EJEMPLO 10

Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF 92.5%

Glicerina 5%

15 Monoestearato de glicerol 2.5%

Resultado: extrusión exitosa

Reometría capilar: MFR@130°C, 21.7g /10min

EJEMPLO 11

20 Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF 87.5%

Glicerina 10%

Monoestearato de glicerol 2.5%

Resultado: extrusión no exitosa

25 EJEMPLO 12

Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF 90.0%

Glicerina 7.5%

Monoestearato de glicerol 2.5%

Resultado: extrusión exitosa

1126

Reometría capilar: MFR@130°C, 50.3g /10min

EJEMPLO 13

Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF 91.5%

5	Glicerina	5%
	Monoestearato de glicerol	2.5%
	Talco	1.0%

Resultado: extrusión exitosa

Reometría capilar: MFR@120°C, 8.391g /10min

10

Utilizando el proceso de tabletas de espuma anterior, esta formulación fue moldeada en tabletas con hasta una reducción de peso del 50% con relación a una tableta sólida.

EJEMPLO 14

15	Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF	53.5%
	Xilitol	40.0%
	Glicolato de almidón de sodio, NF	5.0%
	Monoestearato de glicerol	1.5%

Resultado: extrusión no exitosa, hebra demasiado viscosa

20

EJEMPLO 15

Hidroxipropilcelulosa, Calidad HF 53.5%

	Xilitol	40.0%
	Glicolato de almidón de sodio, NF	5.0%
25	Monoestearato de glicerol	1.5%

Resultado: extrusión no exitosa, aglomerante insuficiente, hebra demasiado frágil

Reometría capilar: viscosidad demasiado baja para medición MFR

EJEMPLO 16

Hidroxipropilcelulosa Calidad GF 53.5%

P51216

997

Xilitol 40.0%
Glicolato de almidón de sodio, NF 5.0%
Monoestearato de glicerol 1.5%

Resultado: extrusión algo exitosa

5 Reometría capilar: MFR@110°C, 107.3g /10min

EJEMPLO 17

Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF 53.5%

Sorbitol 40.0%

10 Glicolato de almidón de sodio, NF 5.0%

Monoestearato de glicerol 1.5%

Resultado: extrusión algo exitosa, hebra viscosa

Reometría capilar: viscosidad demasiado baja para medición MFR

15 EJEMPLO 18

Óxido de polietileno (PoliOX, WRS N80) 70%

Sorbitol 25%

Glicolato de almidón de sodio, NF 5%

Resultado: extrusión algo exitosa

20 Reometría capilar: MFR demasiado termo-dependiente para ser útil

EJEMPLO 19

Óxido de polietileno (PoliOX, WRS N80) 45%

Sorbitol 50%

25 Glicolato de almidón de sodio, NF 5%

Resultado: extrusión algo exitosa

Reometría capilar: viscosidad demasiado alta para medición MFR

EJEMPLO 20

170

Óxido de polietileno (PoliOX, WRS N80) 38.8%

Sorbitol 49.6%

Crospovidona 5.5%

Gelatina Instantáneamente Soluble 5.5%

5 Monoestearato de glicerol 1.1%

Resultado: extrusión exitosa pero la hebra necesitó enfriamiento sobre la banca

Reometría capilar: MFR@90°C, 7.934g /10min

MFR@95°C, 163.381g/10min (MFR demasiado termo-sensible para ser viable)

10 EJEMPLO 21

Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF 49%

Sorbitol 40%

Crospovidona 5%

Gelatina Instantáneamente Soluble 5%

15 Monoestearato de glicerol 1%

Resultado: extrusión no exitosa

EJEMPLO 22

Hidroxipropilcelulosa, Calidad GF 49%

20 Sorbitol 40%

Crospovidona 5%

Gelatina Instantáneamente Soluble 5%

Monoestearato de glicerol 1%

Resultado: extrusión no exitosa

25

EJEMPLO 23

Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80) 40%

Sorbitol 49%

Crospovidona 5%

A14

P51216

Eudragit L100-55	5%
Monoestearato de glicerol	1%

Resultado: extrusión pobre

Reometría capilar: MFR@90°C, 22.328 g/10min

5

EJEMPLO 24

Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80) 40%

Lactitol	49%
----------	-----

Crospovidona	5%
--------------	----

10 Eudragit L100-55	5%
---------------------	----

Monoestearato de glicerol	1%
---------------------------	----

Resultado: extrusión aceptable

Reometría capilar: MFR@115°C, 10.870 g/10min

15 EJEMPLO 25

Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80) 40%

Lactitol	49%
----------	-----

Crospovidona	5%
--------------	----

Ácido alginico	5%
----------------	----

20 Monoestearato de glicerol	1%
------------------------------	----

Resultado: extrusión aceptable

Reometría capilar: MFR@110°C, 1.726 g/10min

EJEMPLO 26

25 Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80)	40%
---	-----

Lactitol	45%
----------	-----

Crospovidona	5%
--------------	----

Ácido alginico	5%
----------------	----

Bicarbonato de sodio	4%
----------------------	----

120

Monoestearato de glicerol **1%**
Resultado: extrusión aceptable
Reometría capilar: MFR@110°C 1.686 g/10min

5 EJEMPLO 27

Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80) **30%**
Lactitol **59%**
Crospovidona **5%**
Eudragit L100-55 **5%**

10 Monoestearato de glicerol **1%**
Resultado: extrusión aceptable
Reometría capilar: MFR@110°C, 3.106 g/10min

EJEMPLO 28

15 Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80) **20%**
Lactitol **69%**
Crospovidona **5%**
Eudragit L100-55 **5%**
Monoestearato de glicerol **1%**

20 Resultado: extrusión inaceptable
Reometría capilar: MFR@110°C, 10.679 g/10min

EJEMPLO 29

Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80) **30%**
25 Lactitol **62%**
Crospovidona **2.5%**
Ácido cítrico **2.5%**
Bicarbonato de calcio **2.5%**
Monoestearato de glicerol **0.5%**

30 Resultado: extrusión inaceptable

P51216

121

Reometría capilar: MFR@105°C, 8.713 g/10min

EJEMPLO 30

Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80) 40%

5	Lactitol	49%
	Crospovidona	5%
	λ-Carragenina	5%
	Monoestearato de glicerol	1%

Resultado: extrusión aceptable

10 Reometría capilar: MFR@110°C, 4.143 g/10min

EJEMPLO 31

Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80) 15%

	Lactitol	65%
15	Ácido cítrico	5%
	Carbonato de calcio	5%
	λ-Carragenina	10%

Resultado: extrusión inaceptable, aglomerante insuficiente

Reometría capilar: MFR@105°C, 2.617 g/10min

20

EJEMPLO 32

Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80) 15%

	Lactitol	55%
	Sorbitol	10%
25	Ácido cítrico	5%
	Carbonato de calcio	5%
	λ-Carragenina	10%

Resultado: extrusión inaceptable, aglomerante insuficiente

EJEMPLO 33**Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80) 25%****Lactitol 60%****Ácido cítrico 5%****5 Carbonato de calcio 5%****λ-Carragenina 5%****Resultado: extrusión algo aceptable****Reometría capilar: MFR@105°C, 6.571 g/10min****10 EJEMPLO 34****Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80) 25%****Lactitol 60%****Ácido cítrico 5%****Bicarbonato de sodio 5%****15 λ-Carragenina 5%****Resultado: extrusión pobre, bicarbonato de sodio "volátil", hebra espumante****EJEMPLO 35****Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80) 30%****20 Lactitol 50%****Ácido cítrico 5%****Carbonato de calcio 9.5%****VeeGum F 5%****Monoestearato de glicerol 0.5%****25 Resultado: extruido bien hasta 2 kg/hr****Reometría capilar: MFR@110°C, 0.207 g/10min, muy rígido a esta temperatura****EJEMPLO 36****Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80) 30%**

P51216

123

	Lactitol	50%
	Ácido cítrico	5%
	Carbonato de calcio	9.5%
	Crospovidona	5%
5	Monoestearato de glicerol	0.5%
Resultado: extruido bien hasta 2 kg/hr		
Reometría capilar: MFR@115°C, 0.060 g/10min, muy rígido a esta temperatura		

EJEMPLO 37

10	Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80)	30%
	Lactitol	50%
	Ácido cítrico	5%
	Carbonato de calcio	9.5%
	Eudragit L100-55	5%
15	Monoestearato de glicerol	0.5%
Resultado: extruido bien hasta 2 kg/hr		
Reometría capilar: MFR@110°C, 3.068 g/10min		

EJEMPLO 38

20	Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80)	25%
	Glicol de polietileno E8000	5%
	Lactitol	50%
	Ácido cítrico	5%
	Carbonato de calcio	9.5%
25	Eudragit L100-55	5%
	Monoestearato de glicerol	0.5%
Resultado: extruido bien hasta 2 kg/hr		
Reometría capilar: MFR@110°C, 1.719 g/10min		

724

EJEMPLO 39

	Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80)	24.45%
	Glicol de polietileno E4500	5%
	Lactitol	50%
5	Ácido cítrico	5%
	Carbonato de calcio	9.5%
	Eudragit L100-55	5%
	Monoestearato de glicerol	0.5%
	Aspartame	0.5%
10	Concentrado de menta verde	0.05%

Resultado: extruido bien a 1.5 kg/hr

Reometría capilar: MFR@110C, 0.685 g/10min

EJEMPLO 40

15	Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80)	24.45%
	Glicol de polietileno E4500	5%
	Lactitol	50%
	Ácido cítrico	5%
	Carbonato de calcio	9.5%
20	Eudragit L100-55	5%
	Monoestearato de glicerol	0.5%
	Aspartame	0.5%
	Concentrado de menta verde	0.05%

Resultado: extruido bien a 1.5 kg/hr

25 14 kg de esta mezcla fueron bien extruidos para ensayo, y el material extruido fue moldeado en tabletas utilizando el proceso de entabletado de espuma descrito anteriormente.

Reometría capilar: MFR@105°C, 6.575 g/10min, MFR@110°C, 7.204 g/10 min. Se logró una reducción de peso de hasta un 60% con relación a una tableta sólida.

EJEMPLO 41**Óxido de polietileno (PolyOX, WRS N80) 19.45%****Glicol de polietileno E4500 10%****5 Lactitol 50%****Ácido cítrico 5%****Carbonato de calcio 9.5%****Eudragit L100-55 5%****Monoestearato de glicerol 0.5%****10 Aspartame 0.5%****Concentrado de menta verde 0.05%****Resultado: la hebra se rompió fácilmente cuando fue sometida a extrusión, una formulación no viable****15 EJEMPLO 42****Lactitol 25%****Maltodextrina (Maltrin M100) 70%****Glicolato de almidón de sodio 5%****Resultado: contenido de almidón demasiado alto, la presión excedió el máximo****20****EJEMPLO 43****Lactitol 45%****Maltodextrina (Maltrin M100) 50%****Glicolato de almidón de sodio 5%****25 Resultado: se pudo extrudir a 2 kg/hr pero es quebradizo****Reometría capilar: MFR@110°C, 41.474 g/10min**

126

EJEMPLO 44

Lactitol	50%
Maltodextrina (Maltrin M150)	45%
Glicolato de almidón de sodio	5%

5 Resultado: extruido bien a 2 kg/hr

Reometría capilar: MFR@110°C, 37.734 g/10min

EJEMPLO 45

Lactitol	50%
10 Celulosa microcristalina (Emcocel 90M)	45%
Glicolato de almidón de sodio	5%

Resultado: extruido pobremente, aún a 0.5 kg/hr, demasiado viscoso

EJEMPLO 46

15 Lactitol	50%
Maltodextrina (Maltrin M150)	20%
Glicolato de almidón de sodio	25%

Resultado: extruido pobremente, material demasiado delgado para peletizar

20 **EJEMPLO 47**

Lactitol	50%
Mannitol	20%
Maltodextrina (Maltrin M150)	20%
Almidón instantáneamente soluble	5%
25 Glicolato de almidón de sodio	5%

Resultado: extruido a 2 kg/hr pero la hebra fue muy delgada, no se peletizó bien, la viscosidad de fusión es muy baja; demasiado baja para ser moldeable por inyección; no se pudo calcular MFR.

128

EJEMPLO 48

	Lactitol	50%
	Mannitol	25%
	Almidón instantaneamente soluble	15%
5	Glicolato de almidón de sodio	10%

Resultado: extruido a 2 kg/hr pero la hebra fue muy delgada, no se peletizó bien, la viscosidad de fusión es muy baja

Reometría capilar: MFR@110°C, 119.168 g/10min

10 EJEMPLO 49

	Lactitol	40%
	Maltodextrina (Maltrin M150)	50%
	Glicolato de almidón de sodio	10%

Resultado: extruido muy bien a 2 kg/hora

15 Reometría capilar: MFR@110°C, 12.497 g/10min

EJEMPLO 50

	Lactitol	40%
	Maltodextrina (Maltrin M150)	50%
20	VeeGum F	10%

Resultado: extruido muy bien a 2 kg/hora

Reometría capilar: MFR@110°C, 13.646 g/10min

EJEMPLO 51

25	Lactitol	40%
	Maltodextrina (Maltrin M150)	50%
	AcDiSol	10%

Resultado: extruido muy bien a 2 kg/hora

Reometría capilar: MFR@110°C, 15.312 g/10min

EJEMPLO 52

	Lactitol	40%
	Maltodextrina (Maltrin M150)	50%
5	Crospovidona	10%
Resultado: extruido muy bien a 2 kg/hora		
Reometría capilar: 8.995 g/10min		

EJEMPLO 53

10	Lactitol	40%
	Maltodextrina (Maltrin M150)	50%
	Eudragit L100-55	10%
Resultado: extruido muy bien a 2 kg/hora		
Reometría capilar: MFR@110°C, 11.722 g/10min		

15

EJEMPLO 54

	Lactitol	40%
	Maltodextrina (Maltrin M150)	50%
	Eudragit L100-55	5%
20	Crospovidona	5%
Resultado: extruido muy bien a 2 kg/hora		
Reometría capilar: MFR@115°C, 12.893 g/10min		

EJEMPLO 55

25	Lactitol	45%
	Maltodextrina (Maltrin M150)	40%
	Almidón pregelatinizado NF (Almidón 1500)	5%
	Crospovidona	10%
Resultado: extruido muy bien a 2kg/hora		

P51216

129

Reometría capilar: MFR@110°C, 6.239 g/10min

EJEMPLO 56

Lactitol 50%

5 Maltodextrina (Maltrin M150) 30%

Almidón pregelatinizado NF (Almidón 1500) 10%

Crospovidona 10%

Resultado: extruido bien a 2 kg/hora

Reometría capilar: MFR@110°C, 8.075 g/10min

10

EJEMPLO 57

Lactitol 45%

Maltodextrina (Maltrin M150) 40%

Almidón pregelatinizado NF (Almidón 1500) 5%

15 Crospovidona 5%

Eudragit L100-55 5%

Resultado: extruido bien a 2 kg/hora

Reometría capilar: MFR@110°C, 13.879 g/10min

20 EJEMPLO 58

Lactitol 65%

Almidón pregelatinizado NF (Almidón 1500) 15%

Crospovidona 10%

Eudragit L100-55 10%

25 Resultado: proceso marginal a 2 kg/hora, peletizado pobremente con gran cantidad de polvo

EJEMPLO 59

Lactitol 60%

P51216

130

Crospovidona 20%

Eudragit L100-55 20%

Resultado: proceso marginal a 2 kg/hora, aglomerante insuficiente

5 EJEMPLO 60

Lactitol 40%

Carbonato de calcio, Polvo ligero USP 20%

Crospovidona 20%

Eudragit L100-55 20%

10 Resultado: proceso marginal a 1 kg/hora, hebra muy frágil

EJEMPLO 61

Lactitol 50%

Eritritol 20%

15 Maltodextrina (Maltrin M150) 25%

Glicolato de almidón de sodio 5%

Resultado: temperatura de procesamiento muy baja para formación de hebra, ~70°C, la hebra requirió tiempo extra de enfriamiento para peletización.

20 EJEMPLO 62

Lactitol 65%

Maltodextrina (Maltrin M150) 5%

Almidón pregelatinizado NF (Almidón 1500) 15%

Crospovidona 7.5%

25 Eudragit L100-55 7.5%

Resultado: extruido a 2 kg/hora, peletizado pobremente con gran cantidad de polvo

EJEMPLO 63

Lactitol 70%

P51216

131

Almidón pregelatinizado NF (Almidón 1500)	15%
Crospovidona	7.5%
Eudragit L100-55	7.5%

Resultado: extruido a 2 kg/hora, peletizado pobremente con gran cantidad de polvo

5

EJEMPLO 64

Lactitol	65%
Eritritol	5%
Almidón pregelatinizado NF (Almidón 1500)	15%
Crospovidona	7.5%
Eudragit L100-55	7.5%

10

Resultado: extruido a 2 kg/hora, peletizado pobremente con gran cantidad de polvo

EJEMPLO 65

15	Lactitol	60%
	Eritritol	10%
	Almidón pregelatinizado NF (Almidón 1500)	15%
	Crospovidona	7.5%
	Eudragit L100-55	7.5%

20

Resultado: extruido a 2 kg/hora, pero la hebra se adelgazó y requirió tiempo extra de enfriamiento, peletizado pobremente con gran cantidad de polvo

EJEMPLO 66

	Lactitol	55%
25	Maltodextrina (Maltrin QD550)	40%
	Eudragit L100-55	5%
	Crospovidona	5%

Resultado: extruido muy bien a 2 kg/hora

Reometría capilar: MFR@110°C, 18.849 g/10min

132

EJEMPLO 67

	Lactitol	40%
	Maltodextrina (Maltrin M180)	50%
5	Eudragit L100-55	5%
	Crospovidona	5%

Resultado: extruido muy bien a 2 kg/hora

Reometría capilar: MFR@110°C, 18.877 g/10min

10 EJEMPLO 68

	Lactitol	40%
	Maltodextrina (Maltrin M150)	45%
	Eudragit L100-55	7.5%
	Crospovidona	7.5%

15 Resultado: extruido muy bien a 2 kg/hora

Reometría capilar: MFR@115°C, 9.103 g/10min

EJEMPLO 69

	Lactitol	40%
20	Maltodextrina (Maltrin M150)	45%
	Eudragit L100-55	7.5%

Hidroxipropilcelulosa sustituida baja 7.5%

Resultado: extruido bien a 1.5 kg/hora pero la hebra fue muy suave

Reometría capilar: MFR@110°C, 13.076 g/10min

25

EJEMPLO 70

	Lactitol	40%
	Maltodextrina (Maltrin QD550)	50%
	Eudragit L100-55	5%

P51216

133

Crospovidona 5%

Resultado: extruido bien a 2 kg/hora pero la peletización fue difícil por momentos

Reometría capilar: MFR@110°C, 14.872 g/10min

5 EJEMPLO 71

Lactitol 40%

Maltodextrina (Maltrin QD550) 45.5%

Eudragit L100-55 5%

Crospovidona 7.5%

10 Talco, USP 2%

Resultado: extruido muy bien a 2 kg/hora

Reometría capilar: MFR@110°C, 14.908 g/10min

EJEMPLO 72

15 Lactitol 40%

Maltodextrina (Maltrin QD550) 43%

Eudragit L100-55 5%

Crospovidona 10%

Talco, USP 2%

20 Resultado: extruido muy bien a 2 kg/hora

Reometría capilar: MFR@110°C, 8.968 g/10min

EJEMPLO 73

Lactitol 40%

25 Maltodextrina (Maltrin QD550) 45.5%

Eudragit L100-55 5%

Crospovidona 7.5%

Monoestearato de glicerol 2%

Resultado: extruido muy bien a 2 kg/hora

134

Reometría capilar: MFR@110°C, 41.569 g/10min

EJEMPLO 74

Maleato de rosiglitazona (anhidro) 0.96%

5	Lactitol	40%
	Maltodextrina (Maltrin QD550)	44.55%
	Eudragit L100-55	5%
	Crospovidona	7.5%
	Talco, USP	2%

10 Resultado: extruido muy bien a 2kg/hora

Reometría capilar: MFR@105°C, 8.868 g/10min

MFR@110°C, 14.251 g/10min

El moldeado por inyección de la mezcla se intento utilizando el molde en la Figura 3. Se expulsaron tabletas sólidas pero el canal permaneció con el molde, evitando la operación

15 automática de moldeado por inyección.

EJEMPLO 75

Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF 93%

	Glicerina	4%
20	Monoestearato de glicerol	2%
	Talco	1%

Comentario: extrusión exitosa

Reometría capilar: MFR@120°C, 6.419 g /10min

25 El material fue exitosamente moldeado por inyección en formas sólidas.

EJEMPLO 76

	Carvedilol®	5.15%
	Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF	88.85%
30	Glicerina	4.00%

Monoestearato de glicerol 2.00%

Comentario: extrusión exitosa

Reometría capilar: MFR@120°C, 21.027 g /10min

El material fue exitosamente moldeado por inyección en formas sólidas.

5

EJEMPLO 77

Carvedilol ® 5.15%

Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF 92.85%

Monoestearato de glicerol 2.00%

10 Comentario: extrusión exitosa

Reometría capilar: MFR@120°C, 2.736 g /10min and @125°C, 5.319 g/10 min

El material fue exitosamente moldeado por inyección en formas sólidas.

EJEMPLO 78

15 Carvedilol® 5.15%

Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF 92.85%

Estearato de magnesio 2.00%

Comentario: extrusión exitosa

Reometría capilar: MFR@120°C, 6.617 g /10min

20 El material fue exitosamente moldeado por inyección en formas sólidas.

EJEMPLO 79

Carvedilol® 5.15%

Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF 92.85%

25 Talco 2.00%

Comentario: extrusión exitosa

Reometría capilar: MFR@120°C, 8.016 g /10 min

Material moldeado por inyección pobremente.

La inclusión de un poliol (preferiblemente lactitol) en los anteriores ejemplos sirve para dos propósitos. Primero, es el excipiente soluble en agua que facilita la desintegración y solución de una tableta de liberación inmediata y rápida disolución. Segundo, a temperaturas elevadas, éste plastifica la mezcla, permitiendo la extrusión y moldeado por inyección.

5 En general, la temperatura de procesamiento no fue superior a 120°C, preferiblemente menor que 110°C, y óptimamente 100°C o menos. El tiempo de exposición de la mezcla polimérica a esta temperatura elevada no es mayor que dos minutos aproximadamente. En esta forma se puede minimizar la degradación termal potencial.

10 En general, las mezclas con un MFR entre 5g/10 minutos y 20g/10 minutos a la temperatura para moldeado por inyección (es decir, 120°C) tendrán una viscosidad de fusión que permitirá que el material sea moldeado por inyección.

Los deslizantes, (es decir, talco, USP, y monoestearato de glicerol) pueden ser necesarios en la formulación para evitar que las tabletas se adhieran al molde.

15 Los pellets formados mediante el proceso de extrusión por fusión ilustrado en la figura 1, fueron alimentados en una tolva de una máquina de moldeado por inyección como se ilustra en la figura 2, y fundidos en el cilindro. Utilizando el proceso descrito en las patentes US 5.334.356 y 6.051.174, y solicitudes de patentes internacionales publicadas WO 98/08667 y WO 99/32544, se inyectó el N₂ supercrítico en el polímero funcionado en la máquina de moldeado por inyección. La temperatura y presión fueron controladas para asegurar que el fluido supercrítico (SCF) 20 formara una fase única con el polímero. La operación del tornillo en la máquina de moldeado hizo que un cojín de polímero fundido fuera formado en el extremo de inyección del cilindro. Con el molde cerrado, el polímero fue rápidamente forzado hacia el molde accionando el tornillo hacia adelante. El aire en el molde fue forzado hacia fuera durante el recorrido de inyección y la cavidad del molde fue completamente llenada con el polímero. Cuando la presión fue reducida en 25 el molde, el gas salió de la solución para formar burbujas microscópicas en el polímero. El molde fue enfriado, permitiendo que el polímero se "congelara" en forma de tableta. Luego el molde fue abierto, y los pines de expulsión descargaron las tabletas resultantes fuera del molde, depositándolas en un tambor.

30 Una formulación preferida para aproximadamente 20 kilogramos de una mezcla polimérica para utilizar este proceso con un agente activo es

137

	Hidroxipropilcelulosa, Calidad EF, MW 30.000	91.5%
	glicerina (como plastificante)	5.0%
	monoestearato de glicerol	2.5%
5	talco (agente de nucleación para espuma)	1.0%

El invento hace posible formar tabletas a través de un proceso de moldeado por inyección, con una reducción de peso de 50% aproximadamente con relación a una tableta sólida, de polímeros farmacéuticamente aceptables, empaçar las tabletas en botellas u otros recipientes de tabletas convencionales en cambio de moldearlas en envases en lamina al vacío tipo *blister* para ser vendidas, y formar las tabletas en cualquiera de una variedad de formas posibles. Una vez la máquina de moldeado por inyección es estabilizada, el proceso puede ser realizado con poco trabajo por parte del operador, continuamente, produciendo un producto muy homogéneo.

Mediante la utilización de polímeros menos solubles farmacéuticamente aceptables en el moldeado por inyección de tabletas, se pueden producir tabletas ingeribles con variadas características de liberación similares a las tabletas convencionales de liberación inmediata o liberación controlada.

El moldeado por inyección de tabletas (especialmente tabletas de rápida liberación) significativamente reduce la complejidad del proceso de fabricación farmacéutico. El proceso de moldeado por inyección de este invento preferiblemente utiliza una única entrada de excipiente (pellets extruidos a partir de un proceso de extrusión anterior produciendo un intermedio homogéneo), y se puede realizar utilizando una única prensa de moldeado por inyección completamente automática diseñada para operación continua (24 horas, 7 días).

Las formas de dosificación novedosas de este invento, basadas en una espuma soluble en agua, proporcionan posibilidades únicas de liberación de fármacos.

Varias modificaciones se pueden realizar en las formulaciones y procesos descritos en la presente. Por ejemplo, aunque el proceso preferido utiliza inyección de N2 supercrítico o CO2, es posible producir formas de dosificación de espuma microcelular mediante la inyección de N2 o CO2 en forma gaseosa bajo presión en el fundido polimérico, o utilizar un agente de soplado químico o moldeado por inyección de reacción. De manera similar, mientras en la realización

138

preferida, la resina polimérica es formulada con el agente activo ya incorporado, el agente activo puede ser introducido en otras formas, por ejemplo, se puede inyectar en la fusión en el extrusor, o donde sea posible, disuelto e inyectado junto con el fluido supercrítico.

5 Todas las publicaciones, incluyendo pero sin limitar a patentes y solicitudes de patentes, citadas en esta especificación son incorporadas como referencia.

La anterior descripción divulga completamente el invento incluyendo realizaciones preferidas del mismo. Las modificaciones y mejoras de las realizaciones específicamente divulgadas en la presente están dentro del alcance de las siguientes reivindicaciones.

10 Sin elaboración adicional, se cree que alguien con experiencia en el estado de la técnica puede, utilizando la anterior descripción, utilizar el presente invento en toda su extensión. Por lo tanto los ejemplos en la presente se deben considerar meramente ilustrativos y no una limitación del alcance de invento. Las realizaciones del invento en las cuales se reivindica un privilegio o propiedad exclusiva son definidas como sigue.

Reivindicaciones

- 5 1. Una forma de dosificación farmacéutica apropiada para administración oral que comprende un material polimérico microcelular moldeado y un agente activo farmacéuticamente aceptable.
- 10 2. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 en donde el material polimérico microcelular moldeado es un material plástico polimerizado no termofraguado.
- 15 3. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 2 en donde el material plástico polimerizado no termofraguado contiene al menos un poliol, y al menos un modificador no termofraguado, y/o un polímero no termofraguado.
- 20 4. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 3 en donde el material plástico polimerizado no termofraguado contiene al menos un poliol, y al menos un modificador no termofraguado.
- 25 5. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 3 en donde el poliol es lactitol, xilitol, sorbitol, maltitol, o manitol, o combinaciones de los mismos
- 30 6. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 3 en donde el modificador no termofraguado es un almidón, maltodextrina, un equivalente de dextrosa, polialditol, un hidrosilato de almidón hidrogenado, o una mezcla de los mismos.
- 35 7. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 6 en donde el almidón es almidón de maíz pregelatinizado, almidón de maíz, almidón de papa, almidón de arroz, almidón de hidroxietilo, almidón de cebada, almidón de tapioca, o almidón de maíz ceroso, o mezclas de los mismos.

140

8. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 6 en donde el modificador no termofraguado es una maltodextrina.

5 9. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 3 en donde el polímero no termofraguado es sodio de carboximetilcelulosa, celulosa de metilo, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato acetatocelulosa, celulosa no cristalina, almidón y sus derivados, y glicolato de almidón de sodio o mezclas de los mismos.

10 10. La forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9 la cual opcionalmente comprende además un endulzante, un desintegrante, un aglomerante, un lubricante, o un opacificador.

15 11. En la forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 10 en donde el desintegrante es sodio de croscarmelosa, glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, Ac-di-sol®, carboximetilcelulosa, Veegum®, un aginato, agar, guar, semilla de robinia, karaya, pectina, o crospovidona.

20 12. Las forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 10 en donde el lubricante es monoestearato de glicerol, alcohol estearílico NF, ácido esteárico, Cab-O-Sil®, Syloid, estearato de zinc USP, estearato de magnesio NF, estearato de calcio NF, estearato de sodio, alcohol cetostearílico NF, fumarato de estearilo de sodio NF, o talco.

25 13. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 10 en donde el opacificador es talco USP, carbonato de calcio USP, o caolina USP.

30 14. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación, en donde el agente activo farmacéuticamente aceptable es seleccionado de un analgésico, un agente antiinflamatorio, un antihelmíntico, antiarrítmico, antibiótico, anticoagulante, antidepresivo, antidiabético, antiepiléptico, antihistamina, antihipertensivo, antimuscarínico, antimicobacteriano,

M1

antineoplásico, inmunosupresor, antitiroideo, antiviral, ansiolítico y sedativos, agentes de bloqueo beta-adrenoreceptor, agente inotrópico cardíaco, corticosteroide, supresor de tos, diurético, dopaminérgico, agente inmunológico, agente regulador de lípidos, relajante muscular, parasimpatomimético, paratiroideo, calcitonina y bifosfonatos, prostaglandina,

- 5 radiofarmacéutico, agente antialérgico, simpatomimético, agente tiroideo, inhibidor de PDE IV, inhibidor de CSBP/RK/p38, y un vasodilatador.

15. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 1 en donde el material polimérico microcelular moldeado es un polímero termoplástico.

10

16. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 15 en donde el polímero termoplástico es óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, glicol de polietileno, pirrolidona de polivinilo, copovidona, o povidona o mezclas de los mismos.

- 15 17. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 16 en donde el polímero es óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, o una mezcla de los mismos.

18. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 15 la cual comprende además un material plástico polimerizado no termofraguado.

20

19. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 18 en donde el material plástico polimerizado no termofraguado contiene al menos un poliol, y al menos un modificador no termofraguado, y/o un polímero no termofraguado.

- 25 20. La forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, o 10 a 19 en donde el material polimérico microcelular es una espuma de celdas cerradas.

21. Una forma de dosificación farmacéutica que comprende: una espuma microcelular rígida que consta de un excipiente sólido que tiene vacíos de tamaño sustancialmente uniforme
30 con una dimensión vacía máxima en el rango entre 2 y 100 micras y una fracción de vacío en el

rango entre 5 y 95%, el excipiente sólido comprendiendo un material plástico polimerizado no termofraguado y un agente farmacéutico activo combinado en una mezcla sólida homogénea.

5 22. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 21 en donde el material plástico polimerizado no termofraguado contiene al menos un poliol, y al menos un modificador no termofraguado, o polímero no termofraguado.

10 23. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 21 en donde el poliol es lactitol, xilitol, sorbitol, maltitol, o manitol, o combinaciones de los mismos.

24. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 21 en donde el modificador no termofraguado es un almidón, maltodextrina, un equivalente de dextrosa, polialditol, un hidrosilato de almidón hidrogenado, o una mezcla de los mismos.

15 25. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 24 en donde el almidón es almidón de maíz pregelatinizado, almidón de maíz, almidón de papa, almidón de arroz, almidón de hidroxietilo, almidón de cebada, almidón de tapioca, o almidón de maíz ceroso.

20 26. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 22 en donde el modificador no termofraguado es una maltodextrina.

25 27. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 21 en donde el polímero no termofraguado es sodio de carboximetilcelulosa, celulosa de metilo, etilcelulosa, hidroxietilcelulosa (HEC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), ftalato- hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato- acetatocelulosa, celulosa no cristalina, almidón y sus derivados, y glicolato de almidón de sodio o mezclas de los mismos.

30 28. La forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 27 la cual opcionalmente comprende además un endulzante, un desintegrante, un aglomerante, un lubricante, o un opacificador.

MB

29. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 28 en donde el desintegrante es sodio de croscarmelosa, glicolato de almidón de sodio, carboximetilcelulosa de sodio, Ac-di-sol®, carboximetilcelulosa, Veegum®, un alginato, agar, guar, tragacanto, semilla de robinia, karaya, pectina, o crospovidona.

30. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 28 en donde el lubricante es monoestearato de glicerol, alcohol estearílico NF, ácido esteárico NF, Cab-O-Sil , Syloid, estearato de zinc USP, estearato de magnesio NF, estearato de calcio NF, estearato de sodio, alcohol cetostearílico NF, fumarato de estearilo de sodio o talco.

31. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 28 en donde el opacificador es talco USP, carbonato de calcio USP, o caolina USP.

32. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 21 en donde el agente farmacéutico activo es seleccionado de un analgésico, un agente antiinflamatorio, un antihelmíntico, antiarrítmico, antibiótico, anticoagulante, antidepresivo, antidiabético, antiepiléptico, antihistamina, antihipertensivo, antimuscarínico, antimicobacteriano, antineoplásico, inmunosupresor, antitiroideo, antiviral, ansiolítico y sedativos, agentes de bloqueo beta-adrenoreceptor, agente inotrópico cardíaco, corticosteroide, supresor de tos, diurético, dopaminérgico, agente inmunológico, agente regulador de lípidos, relajante muscular, parasimpatomimético, paratiroideo, calcitonina y bifosfonatos, prostaglandina, radiofarmacéutico, agente antialérgico, simpatomimético, agente tiroideo, inhibidor de PDE IV, inhibidor de CSBP/RK/p38, y un vasodilatador.

33. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 21 en donde el excipiente sólido comprende además un polímero termoplástico.

2/11

34. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 33 en donde el polímero termoplástico es óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, glicol de polietileno, polivinilpirrolidona, copovidona, o povidona o mezclas que los mismos.

5 35. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 34 en donde el polímero es óxido de polietileno, hidroxipropilcelulosa, o una mezcla los mismos.

10 36. La forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 21 en donde el material plástico polimerizado no termofraguado contiene al menos un poliol, y al menos un modificador no termofraguado, y opcionalmente un polímero termofraguado.

37. La forma de dosificación farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 21 a 27, y 29 a 36 en donde el material polimérico microcelular es una espuma de celdas cerradas.

15 38. Una forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 21, en la cual la mezcla sólida homogénea tiene una solubilidad suficientemente alta en saliva que la forma de dosificación disuelve sustancialmente inmediatamente en la boca ante administración oral.

20 39. Una forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 21, en la cual los vacíos están en la forma de celdas cerradas.

25 40. Una forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 21, en la cual la espuma microcelular rígida está encerrada dentro de una película membranosa que tiene una densidad sustancialmente mayor que aquella de la espuma microcelular, pero que tiene la misma composición que aquella de dicha mezcla sólida.

30 41. Una forma de dosificación farmacéutica según la reivindicación 21 en la cual la densidad total de la forma de dosificación es sustancialmente menor que aquella de los fluidos estomacales, por lo cual la forma de dosificación es gastro-retentiva.

145

42. Un método para fabricar formas de dosificación farmacéuticamente aceptables que incluyen un agente farmacéutico y un polímero excipiente no termofraguado, el método comprendiendo los pasos de:

- 5 calentar el polímero excipiente no termofraguado hasta una temperatura en la cual el polímero pueda ser moldeado;
 aplicar presión al polímero para mantener el polímero a presión elevada;
 mientras se mantiene el polímero a presión elevada, formar una solución de fase única que comprende dicho polímero y una sustancia la cual es sustancialmente no reactiva con dicho
10 agente farmacéutico para formar una solución de fase única, dicha sustancia es un gas bajo presión y temperatura ambiente;
 formar el polímero en formas de dosificación sólidas mediante moldeado por inyección; y
 un momento antes de la formación del polímero en formas de dosificación sólidas, mezclar dicho agente farmacéutico con el polímero para formar una mezcla homogénea;
15 en donde, en el proceso de formación del polímero en formas de dosificación sólidas, la presión elevada es reducida hasta un nivel en el cual un número muy grande de celdas son nucleadas, cada celda conteniendo dicho gas; y
 después que las celdas son nucleadas, la temperatura del polímero es rápidamente reducida para limitar el crecimiento de celdas.

- 20 43. El método según la reivindicación 42, en el cual el paso de mezclar dicho agente farmacéutico con el polímero para formar una mezcla homogénea es realizado antes de los pasos de calentamiento y aplicación de presión.

- 25 44. El método según la reivindicación 42, en el cual dicha solución de fase única es formada mediante la introducción de dicha sustancia en dicho polímero mediante la inyección de dicha sustancia bajo presión.

- 30 45. El método según la reivindicación 42, en el cual dicha sustancia es introducida en el polímero en la forma de un gas.

146

46. El método según la reivindicación 42, en el cual dicha sustancia es introducida en el polímero en la forma de un gas, y el gas introducido en el polímero permanece en solución en el polímero mientras el polímero está bajo una presión mayor que la presión ambiente.

5

47. El método según la reivindicación 42, en el cual dicha sustancia es introducida en el polímero en la forma de un gas, la cantidad de gas introducido en el polímero es suficiente para formar una solución de fase única saturada, y el nivel al cual la presión elevada es reducida es un nivel en el cual la solución de fase única se vuelve termodinámicamente inestable y el gas evoluciona desde la solución en forma de burbujas.

10

48. El método según la reivindicación 42, en el cual dicha sustancia es introducida en el polímero en la forma de un fluido supercrítico.

15

49. El método según la reivindicación 42, en el cual los pasos de reducción de presión y temperatura son realizados a tasas tales que la dimensión vacía máxima en la forma de dosificación sólida está en el rango entre 2 y 100 micras aproximadamente y la fracción de vacío está en el rango entre 5 y 95% aproximadamente.

20

50. El método según la reivindicación 42, en el cual el polímero es formado en pellets mediante extrusión por fusión antes del paso de moldeado por inyección.

M7

RESUMEN DE LA DIVULGACIÓN

5 Las formas de dosificación farmacéutica son producidas al moldear por inyección una mezcla de un agente activo y un polímero bajo presión, en presencia de un gas o fluido supercrítico. La liberación rápida de la presión hace que la mezcla forme un sólido microcelular o supermicrocelular. La liberación de presión tiene lugar en el molde. El proceso es especialmente útil para producir tabletas durables de rápida disolución y gastro-retentivas.

PATENT COOPERATION TREATY

W - M
12/8

From the
INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINING AUTHORITY

To:
DARA L. DINNER
GLAXOSMITH SKLINE
CORPORATE INTELLECTUAL PROPERTY, UW2220
P.O. BOX 1539
KING OF PRUSSIA, PA 19406-0939

PCT

NOTIFICATION OF TRANSMITTAL OF INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Rule 71.1)

Date of Mailing
(day/month/year) **28 NOV 2003**

Applicant's or agent's file reference

P51216

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.

PCT/US03/00099

International filing date (day/month/year)

03 January 2003 (03.01.2003)

Priority date (day/month/year)

03 January 2002 (03.01.2002)

Applicant

SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

1. The applicant is hereby notified that this International Preliminary Examining Authority transmits herewith the international preliminary examination report and its annexes, if any, established on the international application.
2. A copy of the report and its annexes, if any, is being transmitted to the International Bureau for communication to all the elected Offices.
3. Where required by any of the elected Offices, the International Bureau will prepare an English translation of the report (but not of any annexes) and will transmit such translation to those Offices.
4. **REMINDER**

The applicant must enter the national phase before each elected Office by performing certain acts (filing translations and paying national fees) within 30 months from the priority date (or later in some Offices)(Article 39(1))(see also the reminder sent by the International Bureau with Form PCT/IB/301).

Where a translation of the international application must be furnished to an elected Office, that translation must contain a translation of any annexes to the international preliminary examination report. It is the applicant's responsibility to prepare and furnish such translation directly to each elected Office concerned.

For further details on the applicable time limits and requirements of the elected Offices, see Volume II of the PCT Applicant's Guide.

Name and mailing address of the IPEA/US

Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1430
Alexandria, Virginia 22313-1430

Facsimile No. (703)305-3230

Form PCT/IPEA/416 (July 1992)

Authorized officer

James Chinnavejula

Telephone No. 703-308-1235

703-308-1235

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference P51216		FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/US03/00099	International filing date (day/month/year) 03 January 2003 (03.01.2003)	Priority date (day/month/year) 03 January 2002 (03.01.2002)	
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC IPC(7): A61K 9/20 and US Cl.: 424/464, 485, 493, 494			
Applicant SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION			
1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36. 2. This REPORT consists of a total of <u>6</u> sheets, including this cover sheet. ☐ This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT). These annexes consist of a total of <u> </u> sheets. 3. This report contains indications relating to the following items: - I ☒ Basis of the report - II ☐ Priority - III ☒ Non-establishment of report with regard to novelty, inventive step and industrial applicability - IV ☐ Lack of unity of invention - V ☒ Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement - VI ☐ Certain documents cited - VII ☐ Certain defects in the international application - VIII ☐ Certain observations on the international application			
Date of submission of the demand 24 July 2003 (24.07.2003)		Date of completion of this report 18 November 2003 (18.11.2003)	
Name and mailing address of the IPEA/US Mail Stop PCT, Attn: IPEA/US Commissioner for Patents P.O. Box 1430 Alexandria, Virginia 22313-1430 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer <i>[Signature]</i> Leticia Chaves Vajjala Telephone No. 703-308-1235	

Form PCT/IPEA/409 (cover sheet)(July 1998)

149

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US03/00099

150

1. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed.
- ☒ the description:
pages 1-62 as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☒ the claims:
pages 63-73 as originally filed
pages NONE, as amended (together with any statement) under Article 19
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☒ the drawings:
pages 1-3 as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.
- ☐ the sequence listing part of the description:
pages NONE, as originally filed
pages NONE, filed with the demand
pages NONE, filed with the letter of _____.

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.
These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rules 55.2 and/or 55.3).

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

- ☐ contained in the international application in printed 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.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages NONE
- ☐ the claims, Nos. NONE
- ☐ the drawings, sheets/fig. NONE

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rules 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/US03/00099

151

III. Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. The question whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non-obvious), or to be industrially applicable have not been and will not be examined in respect of:

- ☐ the entire international application,
☒ claims Nos. 20

because:

- ☐ the said international application, or the said claim Nos. _____ relate to the following subject matter which does not require international preliminary examination (specify):

- ☐ the description, claims or drawings (indicate particular elements below) or said claims Nos. _____ are so unclear that no meaningful opinion could be formed (specify):

- ☐ the claims, or said claims Nos. _____ are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed.

- ☒ no international search report has been established for said claims Nos. 20

2. A meaningful international preliminary examination cannot be carried out due to the failure of the nucleotide and/or amino acid sequence listing to comply with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions:

- ☐ the written form has not been furnished or does not comply with the standard.
☐ the computer readable form has not been furnished or does not comply with the standard.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US03/00099

152

V. Reasoned statement under Rule 66.2(a)(II) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. STATEMENT

Novelty (N)	Claims <u>1-19 and 21-50</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO
Inventive Step (IS)	Claims <u>NONE</u>	YES
	Claims <u>1-21 and 21-50</u>	NO
Industrial Applicability (IA)	Claims <u>1-21 and 21-50</u>	YES
	Claims <u>NONE</u>	NO

2. CITATIONS AND EXPLANATIONS

Please See Continuation Sheet

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

V. 2. Citations and Explanations:

Claims 1-19 and 21-50 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over Breitenbach et al (Breitenbach) in view of Jane et al (Jane) and Kiczek et al (Kiczek).

Breitenbach teaches solid foamed active material composition comprising polymers and active agents, prepared by a process of melt extrusion and foamed. The Breitenbach teaches that employing thermoplastic polymers in the composition reduces the storage stability of the drug, which is overcome by the foamed active ingredient. Breitenbach teaches employing various drug, polymers, starches, plasticizers, bulking agents (such as xylitol) etc (col. 1-3). Breitenbach teaches melt extrusion process in preparing the dosage forms and suggests heating, applying pressure before melt extrusion, injecting an inert gas and reducing the pressure and cooling so as to form the foamed dosage form. Breitenbach does not teach cellular or micro cellular foamed dosage form.

Jane teaches soy-protein based thermosetting polymers composition prepared by mixing soy protein, foaming agent, plasticizing agent aqueous medium in low amounts (lines bridging columns 1 and 2). The composition is mixed and molded into an article by compression molding or extruded at 80 to 100 degrees C to produce pellets. Jane teaches foaming agents (col. 3, lines 6-33) and plasticizers, which include the claimed polyols such as mannitol, maltritol etc (col. 3, lines 51-56), additives, fillers and other extender polymers (col. 4). Jane also suggests modifying the composition to provide high proportion of closed cells and thus low level of thermoconductivity. Further, Jane teaches the cells have diameter of 10-200 microns and thus read on the micro cellular material of the instant claims. Jane teaches the composition for packaging drugs but not for oral administration.

Kiczek teaches a process of extruding thermoplastic polymer materials at low-pressure inert gases as foaming agents that include the same sequence or steps as claimed. Accordingly, preparing closed cellular or micro cellular foamed materials (as suggested by Jane) using the method or process of Kiczek in preparing the oral dosage forms of Breitenbach would not involve inventive step because Kiczek teaches employing non-hazardous, inexpensive foaming agents in the process of preparing foaming agents and Jane suggests that the foamed Materials having cell diameter of 10-200 microns impart low thermal conductivity, and high degree of thermo insulation and thus provide shelf stability, desired by Breitenbach.

Claims 1-19 and 21-50 meet the criteria set out in PCT Article 33(2) because employing molded micro cellular non-thermosetting polymeric materials for preparing oral dosage compositions is novel. The prior art molded micro cellular non-thermosetting polymeric materials for forming the packaging materials for food and drugs but not oral dosage forms.

Claims 1-19 and 21-50 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.
PCT/US03/00099

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

NEW CITATIONS

P { US 5,710,190 A (JANE et al.) 20 January 1998. See entire document.
US 6,150,424 A (BREITENBACH et al.) 21 November 2000. See entire document.

155

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US03/00099

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(7) : A61K 9/20 US CL : 424/464, 486, 493, 494, 493 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) U.S. : 424/464, 486, 493, 494, 493 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched none Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) west														
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category *</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>X</td> <td>US 5,766,623 A (AYRES et al.) 16 June 1998. See entire document.</td> <td>1-19</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td></td> <td>21-50</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>US 5,034,171 A (KICZEK et al.) 23 July 1991. See entire document.</td> <td>21-50</td> </tr> </tbody> </table>			Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	US 5,766,623 A (AYRES et al.) 16 June 1998. See entire document.	1-19	Y		21-50	Y	US 5,034,171 A (KICZEK et al.) 23 July 1991. See entire document.	21-50
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.												
X	US 5,766,623 A (AYRES et al.) 16 June 1998. See entire document.	1-19												
Y		21-50												
Y	US 5,034,171 A (KICZEK et al.) 23 July 1991. See entire document.	21-50												
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family 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 application or patent 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 combinations being obvious to a person skilled in the art "A" document member of the same patent family														
Date of the actual completion of the international search 31 March 2003 (31.03.2003)		Date of mailing of the international search report 06 JUN 2003												
Name and mailing address of the ISA/US Commissioner of Patents and Trademarks Box PCT Washington, D.C. 20531 Facsimile No. (703)305-3230		Authorized officer Lakshmi Chagavajjala Telephone No. 703-308-1235												

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US03/00099

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

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

1. ☐ Claim Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claim Nos.:
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:
3. ☒ Claim Nos.: 20
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(p).

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.

150
156

157

REQUISITOS NECESARIOS PARA PRESENTACION Y AGILIZACION DEL
TRAMITE

	USUARIO	RADICADOR
PATENTE DE INVENCION ()	()	()
MODELO DE UTILIDAD ()	()	()
- Indicación de que se solicita la concesión de una patente.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que se presenta la solicitud.	()	()
- Descripción de la invención.	()	()
- Dibujos de ser estos pertinentes.	()	()
- Comprobante de Pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
DISEÑO INDUSTRIAL ()	()	()
- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud.	()	()
- Representación gráfica o fotográfica del Diseño Industrial o muestra del Material que incorpora el diseño.	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()
ESQUEMA DE TRAZADO ()	()	()
- Indicación de que solicita el registro de un Esquema de trazado.	()	()
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta La solicitud.	()	()
- Representación gráfica del esquema de trazado	()	()
- Comprobante de pago de las tasas establecidas.	()	()
COMPLETA ()	INCOMPLETA ()	()

Firma Responsable: Claudia M Nava

Fecha:



2020
Bogotá, D.C.,

Doctor:
CARLOS R. OLARTE
Apoderado
SMITHKLINE BEECHAM CORPORATION

Oficio N° C7616

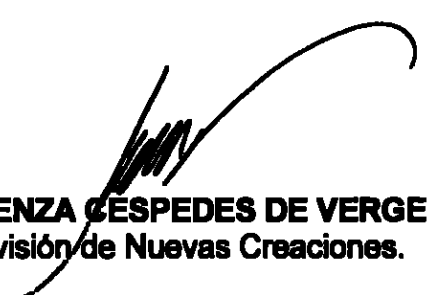
ASUNTO:	Radicación N°	04-63959
	Solicitud internacional	PCT/US2003/00099
	Fecha inicio fase nacional	03/08/2004
	Trámite	011
	Evento	379
	Actuación	430
	Folios	001

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 CÉSPEDES DE VERGEL
Jefe de la División de Nuevas Creaciones.

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha, 13 AGO 2004.