



Industria y Comercio

S U P E R I N T E N D E N C I A

Delegatura de propiedad Industrial

División de Nuevas Creaciones

SOLICITUD
PATENTE DE INVENCION

21. EXPEDIENTE No.

05-54294

54. TÍTULO

*FORMA DE DOSIFICACION DE LIBERACION INMEDIATA QUE COMPRENDE CUBIERTA
QUE TIENE ABERTURAS EN LA MISMA.*

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL

A 61K 9/30.
A 61 K 9/28

71. SOLICITANTE

McNEIL-PPC, Inc

DOMICILIO

Skilman, New Jersey, Estados Unidos de America

74. APODERADO

JIMENA ESCOBAR URIBE.

22. BOGOTÁ, D. C.,

Junio 3 - 2005

SS

FORMULARIO ÚNICO DE SOLICITUD DE PATENTE

SOLICITUD DE:

1

☒

Patente de Invención

☐

Patente de Modelo de Utilidad

2

**SOLICITANTE
(71)**

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

Teléfono : Fax:
E-mail:

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☐ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número _____

3

**REPRESENTANTE
O APODERADO**

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

IDENTIFICACIÓN

C.C. ☒ NIT ☐

C.E. ☐ Otro ☐

Cual _____

Número **39.779.452 T.P. 68228**

4

**INVENTORES (ES)
(72)**

Nombre: **VER ANEXOS**

Dirección:

Nacionalidad o Domicilio:

Folio 5

5 Título (54) FORMA DE DOSIFICACION DE LIBERACION INMEDIATA QUE COMPRENDE CUBIERTA QUE TIENE ABERTURAS EN LA MISMA.

6 Clasificación Internacional (51) A61 K9/30 ; A61K9/28

7 Pri ridad

SI ☒ NO ☐

(33) Pais de Origen

Estados Unidos de América

(32) Fecha

4 de junio de 2004

(31) Número de Solicitud

10/860,972

8 Para publicar a partir de la fecha de la presente solicitud a los:

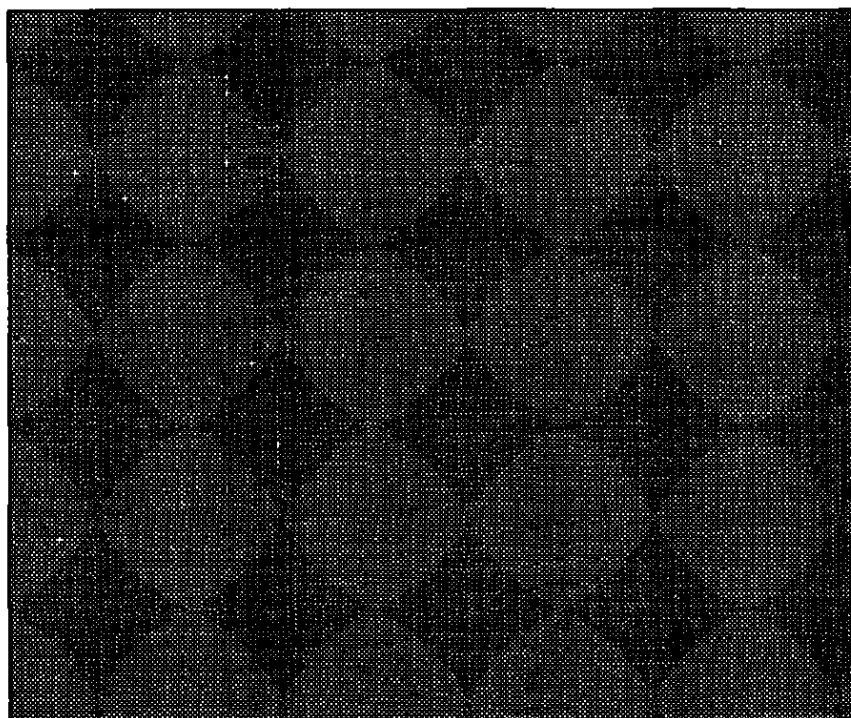
6meses ☒ 12 meses ☐ 18 meses ☐ ☐ otros Cual _____

9 Comprobante de pago No. 05 - 36.927 // 05 - 8.233 // 05 - 27.270

Fecha 18/05/05 // 03/02/05 // 14/04/05

- ☒ Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud
- ☐ Comprobante de pago de la tasa por concepto de excedente de palabras en la publicación
- ☒ Comprobante de pago por la reivindicación de prioridad
- ☒ Documento que acredite la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica
- ☒ Poderes, si fuere el caso * Protocolo No. 16.465
- ☐ Certificado de la fecha de presentación de la solicitud prioridad expedida por la autoridad correspondiente y una copia certificada de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Traducción simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
- ☐ Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante
- ☒ Resumen
- ☒ Descripción de la invención.
- ☒ Una o más reivindicaciones
- ☒ Dibujos y/o planos necesarios
- ☐ 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.

11 FIGURA CARACTERÍSTICA



NOMBRE
FIRMA

JULIANA ESCOBAR URIBE
C. MOLINA S. D. A.

C.C. 99779452

T.P. 68428

Act. 2011/13

1340

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800174089-2

Superintendencia de Industria y Comercio
Dirección: BOGOTÁ, COLOMBIA
Fecha: 14/05/2005
Trámite: DEP DE INTC N.º 00000001/2005
Referencia: DEP DE INTC N.º 00000001/2005

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 36,927
FECHA : MAYO 18 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PAGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	37352137	14/05/2005	10,273,000.00

***** CONCEPTO *****

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1 TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	443,000.00
		TOTAL :	443,000.00

SON: CUATROCIENTOS CUARENTA Y TRES MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

4840

SECRETARIA Y PROTECTOR
Distribución : 00000001 00000000
Código : 0000-00-00 00000000
Transmite : 0000 00000000 0000 00000000
Recepción : 0000 00000000 0000 00000000

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 05 - 8,233
FECHA : FEBRERO 3 DE 2005

***** CONSIGNACION *****

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
ESCOBAR URIBE ASOCIADOS	CONSIGNACION	BANCO POPULAR	050-00110-6	29814067	02/02/2005	12,235,000.00

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

CANT. CONTABILITICO	CONCEPTO	TOTAL CONCEPTO
1 50005-01-01 SOLICITUDES	83 INVOCACION DE UNA PRIORIDAD EN SI	62,000.00
	TOTAL :	62,000.00

SON: SESENTA Y DOS MIL PESOS

RESPONSABLE : 

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No. _____

MIT : 800176089-2

[illegible]

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No.

ANEXOS

INVENTORES

1.) **SOWDEN, Harry S.**
(209 Woods Road, Glenside, Pennsylvania 19038, Estados Unidos de América);
2.) **McNALLY, Gerard P.**
(177 Coldstream Drive, Berwyn, Pennsylvania 19312, Estados Unidos de América).

Solicito expresamente a nombre de la sociedad **MCNEIL-PPC, INC**, sociedad constituida de conformidad con las leyes del estado de New Jersey, Estados Unidos de América, domiciliada en 199 Grandview Road, Skillman, New Jersey 08558, Estados Unidos de América, el otorgamiento de Patente para la invención titulada " **FORMA DE DOSIFICACION DE LIBERACION INMEDIATA QUE COMPRENDE CUBIERTA QUE TIENE ABERTURAS EN LA MISMA** ".

Clase: **A61**


JIMENA ESCOBAR URIBE

C.C. 39.779.452 de Usaquen

T.P. 68.228

EUA/ml.

 Industria y Comercio SUPERINTENDENCIA		SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION	
(21) N° de solicitud: 22) Fecha de solicitud: (30) Prioridad Estadinense (31) No. Prioridad 10/880,972 (32) Fecha 04/08/04 (33) País US		(51) Int Cl: A61 (71) Solicitante(s) McNeil-PPC, Inc. (72) Inventor(es) SOWDEN, Harry S. // McNALLY, Gerard P. (74) Agents: JIMENA ESCOBAR URIBE	
(54) Título: FORMA DE DOSIFICACION DE LIBERACION INMEDIATA QUE COMPRENDE CUBIERTA QUE TIENE ABERTURAS EN LA MISMA.			

Reivindicación(es):

1.- Una forma de dosificación que contiene por lo menos un ingrediente activo, que comprende un núcleo y una cubierta que rodea por lo menos una porción del núcleo, en donde el núcleo tiene una densidad de por lo menos aproximadamente 0.9 g/cc y un por ciento de porosidad menor de 40%, la cubierta comprendiendo una o más aberturas, la cubierta es fácilmente soluble en fluidos gastrointestinales, y la forma de dosificación provee liberación inmediata de por lo menos un ingrediente activo tras el contacto de la forma de dosificación con un medio líquido.

RESUMEN DE LA INVENCION

La invención provee una forma de dosificación de liberación inmediata que tiene un núcleo sólido y una cubierta fácilmente soluble en fluidos gastrointestinales; la forma de dosificación comprende también una o más aberturas en la cubierta.

10

15

20

MG

P05/789

**FORMA DE DOSIFICACION DE LIBERACION INMEDIATA QUE
COMPRENDE CUBIERTA QUE TIENE ABERTURAS EN LA MISMA**

REFERENCIA RECIPROCA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

5

Esta es una continuación en parte de la solicitud copendiente 10/393,610, presentada en marzo 21 de 2003, la cual es una continuación en parte de la solicitud del PCT Nos. PCT/US02/31129, presentada en septiembre 28 de 2002; PCT/US02/31117, presentada en septiembre 28 de 10 2002; PCT/US02/31062, presentada en septiembre 28 de 2002; PCT/US02/31024, presentada en septiembre 28 de 2002; y PCT/US02/31163, presentada en septiembre 28 de 2002, que son continuaciones en parte de los documentos USSN 09/966,939, presentado en septiembre 28 de 2001; USSN 09/966,509, presentado en septiembre 28 de 2001; USSN 09/966,497, 15 presentado en septiembre 28 de 2001; USSN 09/967,414, presentado en septiembre 28 de 2001; y USSN 09/966,450, presentado en septiembre 28 de 2001, cuyas descripciones se incorporan en su totalidad en la presente como referencia.

20

CAMPO DE LA INVENCION

Esta invención se refiere a una forma de dosificación que provee liberación inmediata de un ingrediente activo. La forma de dosificación

comprende un núcleo sólido y una cubierta que rodea al núcleo. La cubierta tiene una o más aberturas en la misma.

ANTECEDENTES DE LA INVENCION

5

Se conocen ciertas formas de dosificación que contienen aberturas o relieves. Por ejemplo, se conocen en la técnica formas de dosificación de "bomba osmótica" para la administración de ingredientes farmacéuticamente activos. Las formas de dosificación comprenden
10 típicamente una pared semipermeable que rodea a un depósito que contiene fármaco. La pared es permeable al paso del fluido externo, impermeable al paso del fármaco, y tiene un pasaje a través de la pared semipermeable para suministrar fármaco desde el sistema osmótico. Por ejemplo, la patente de E.U.A. No. 4,576,604 describe un dispositivo osmótico que comprende un
15 compartimento de fármaco rodeado por una pared (recubrimiento) que tiene un pasaje en el mismo. La pared puede comprender una dosis de fármaco de liberación inmediata, y el compartimento de fármaco interior puede comprender una dosis de fármaco de liberación sostenida.

La patente de E.U.A. No. 4,449,983 describe otro dispositivo
20 osmótico que comprende dos fármacos alojados por separado que son dispensados por separado del dispositivo. El dispositivo comprende dos compartimentos, uno para cada fármaco, separado por una división. Cada compartimento tiene un orificio para comunicación con el exterior del

dispositivo.

La patente de E.U.A. No. 3,823,816 describe un empaque soluble en agua provisto en la forma de una cápsula de cubierta dura llena con polvo, gránulos, o similares. La cápsula posee aberturas, y una película de barrera soluble en agua cubre las aberturas. La película es más soluble
5 que la cápsula, de modo que cuando el empaque entra en contacto con agua, la película más que la cápsula se disuelve primero, y en consecuencia expone el contenido para disolución y/o liberación mediante las aberturas, mientras la cápsula permanece intacta.

10 La patente de E.U.A. No. 5,256,440 se refiere a una forma de dosificación tallada que comprende una o más regiones circunscritas sobre su superficie. La forma de dosificación es recubierta por pulverización con un polímero de látex. Cuando se coloca en un ambiente de uso, el recubrimiento de látex dentro de la región circunscrita es expulsado reproduciblemente,
15 dejando una tableta de núcleo recubierto con una abertura predefinida, que expone una porción discreta de la superficie del núcleo al ambiente de uso.

Un método conocido para producir formas de dosificación recubiertas de gelatina, es mediante un procedimiento de cubierta con un manto, en donde dos películas separadas hechas de material gelatinoso se
20 aplican a lados opuestos de una tableta mediante un par de moldes giratorios como se describe, por ejemplo, en las patentes de E.U.A. Nos. 5,146,730 y 5,459,983. Las formulaciones de película para producir gelcaps y geltabs preparadas mediante métodos de cubierta con un manto tales como los que

se describen en las patentes de E.U.A. Nos. 5,146,730 y 5,459,983, comprenden típicamente una preparación de gelatina basada en agua que tiene aproximadamente 45% de gelatina y aproximadamente 9% de plastificador (glicerina y/o sorbitol) en peso. Puede usarse glicerina y sorbitol
5 como plastificadores individuales, o en combinación entre sí. Además, pueden usarse otros azúcares y compuestos polihidroxi como aditivos y plastificadores. Si una tableta de medicamento recubierta de gelatina evidente a la alteración es el producto final deseado, entonces la relación de plastificador a gelatina en la formulación de gelatina debe estar en la escala
10 de aproximadamente 1:5.

Otro método convencional para formar una cubierta (o recubrimiento), sobre un núcleo (o substrato), es el que se describe en el documento WO 01/57144, que usa los principios de deposición electrostática para formar el recubrimiento. Por lo menos uno del núcleo o la cubierta
15 incorpora de preferencia uno o más "agentes de control de carga", tales como salicilatos de metal, por ejemplo, salicilato de zinc, salicilato de magnesio y salicilato de calcio; sales de amonio cuaternario; cloruro de benzalconio; cloruro de bencetonio; bromuro de trimetil tetradecil amonio (cetrimida); y ciclodextrinas y sus aductos, en una cantidad de aproximadamente 1% a
20 aproximadamente 10% en peso de la cubierta.

Los solicitantes han descubierto ahora que puede producirse una forma de dosificación de liberación inmediata de un núcleo sólido y una cubierta que rodea al núcleo, en donde el núcleo tiene una densidad de por lo

menos aproximadamente 0.9 g/cc y un por ciento de porosidad menor de 40%, de preferencia menor de 35%, más preferiblemente de 30%. La cubierta comprende una o más aberturas en la misma, y es fácilmente soluble en fluidos gastrointestinales. La cubierta se aplica de preferencia al núcleo
5 mediante cubierta con un manto.

BREVE DESCRIPCION DE LA INVENCION

La presente invención provee una forma de dosificación que
10 contiene por lo menos un ingrediente activo, el cual comprende un núcleo y una cubierta que rodea al núcleo, en donde el núcleo tiene una densidad de por lo menos aproximadamente 0.9 g/cc y un por ciento de porosidad menor de 40%, de preferencia menor de 35%, más preferiblemente de 30%, la cubierta comprende una o más aberturas, la cubierta es fácilmente soluble en
15 fluidos gastrointestinales, y la forma de dosificación provee liberación inmediata de por lo menos un ingrediente activo tras el contacto de la forma de dosificación con un medio líquido.

La invención provee también una forma de dosificación que comprende un núcleo que tiene una superficie exterior y una cubierta que
20 tiene superficies exterior e interior, en donde por lo menos una porción de la cubierta rodea al núcleo, de modo que la superficie interior de la cubierta reside sustancialmente conformacionalmente sobre la superficie exterior del núcleo, por lo menos una porción de la cubierta comprende una o más

aberturas en la misma, una o más de las aberturas tienen de aproximadamente 200 a aproximadamente 200 micras de diámetro o ancho, por lo menos una porción de la cubierta es fácilmente soluble en fluidos gastrointestinales, el espesor promedio de la cubierta está en la escala de

5 aproximadamente 100 a aproximadamente 400 micras, la cubierta comprende menos de aproximadamente 50% de azúcar cristalizable, y la forma de dosificación está sustancialmente libre de agentes de control de carga y provee liberación inmediata de por lo menos un ingrediente activo tras el contacto de la forma de dosificación con un medio líquido.

10

BREVE DESCRIPCION DE LOS DIBUJOS

Las figuras 1 a 5 describen formas de dosificación de conformidad con la invención.

15 La figura 6 describe una modalidad que tiene aberturas de conformidad con la invención.

La figura 7 describe un método para producir una forma de dosificación de conformidad con la invención, usando un procedimiento de cubierta con un manto.

20 La figura 8 describe otro método para producir una forma de dosificación de conformidad con la invención, usando un procedimiento de cubierta con un manto.

La figura 9 describe otro método para producir una forma de

dosificación de conformidad con la invención, usando un procedimiento de cubierta con un manto.

La figura 10 describe un método para producir una forma de dosificación de conformidad con la invención, usando un procedimiento de cubierta con un manto con una cápsula que comprende aberturas.

La figura 11 describe un método para producir una forma de dosificación de conformidad con la invención, usando un procedimiento de inmersión.

La figura 12 describe otro método para producir una forma de dosificación de conformidad con la invención, usando un procedimiento de inmersión.

La figura 13 describe un método para producir una forma de dosificación de conformidad con la invención, usando un procedimiento de transferencia.

La figura 14 describe un método para producir aberturas en una cubierta de una forma de dosificación de conformidad con la invención, usando medios de molienda.

Las figuras 15a y 15b describen un método para producir aberturas en una cubierta de una forma de dosificación de conformidad con la invención, usando pasadores calientes.

Las figuras 16a y 16b describen un método para producir aberturas en una cubierta de una forma de dosificación de conformidad con la invención, usando medios de punzonado.

Las figuras 17a y 17b describen un método para producir aberturas en una cubierta de una forma de dosificación de conformidad con la invención, mediante moldeo por inyección.

5 **DESCRIPCION DETALLADA DE LA INVENCION**

Como se usa en la presente, el término "forma de dosificación" se aplica a cualquier composición sólida, semisólida o líquida diseñada para contener una cantidad predeterminada específica (dosis) de un cierto
10 ingrediente, por ejemplo, un ingrediente activo como se define a continuación. Formas de dosificación adecuadas pueden ser sistemas farmacéuticos de suministro de fármaco que incluyen aquellas para administración oral, administración bucal, administración rectal, suministro tópico o mucoso, o implantes subcutáneos, u otros sistemas de suministro de fármaco
15 implantados; o composiciones para suministrar minerales, vitaminas y otros nutracéuticos, agentes para cuidado oral, saborizantes, y similares. De preferencia se considera que las formas de dosificación de la presente invención son sólidas; sin embargo, pueden contener componentes líquidos o semisólidos. En una modalidad particularmente preferida, la forma de
20 dosificación es un sistema administrado oralmente para suministrar un ingrediente activo farmacéutico al tracto gastrointestinal de un humano.

Ingredientes activos adecuados para su uso en esta invención incluyen, por ejemplo, agentes farmacéuticos, minerales, vitaminas y otros

agentes nutracéuticos, agentes para el cuidado oral, saborizantes, y mezclas de los mismos. Los agentes farmacéuticos adecuados incluyen analgésicos, antiinflamatorios, antiartríticos, anestésicos, antihistamínicos, antitusivos, antibióticos, antiinfecciosos, antivirales, anticoagulantes, antidepresivos, antidiabéticos, antieméticos, antiflatulentos, antimicóticos, antiespasmódicos, supresores del apetito, broncodilatadores, agentes cardiovasculares, agentes para el sistema nervioso central, estimulantes del sistema nervioso central, descongestionantes, anticonceptivos orales, diuréticos, expectorantes, agentes gastrointestinales, preparaciones contra la migraña, productos para el mareo, mucolíticos, relajantes musculares, preparaciones para la osteoporosis, polidimetilsiloxanos, agentes respiratorios, auxiliares para el sueño, agentes para el tracto urinario, y mezclas de los mismos.

Agentes para el cuidado oral adecuados incluyen refrescantes del aliento, blanqueadores dentales, agentes antimicrobianos, mineralizadores dentales, inhibidores de la caries dental, anestésicos tópicos, mucoprotectores, y similares.

Saborizantes adecuados incluyen mentol, hierbabuena, sabores de menta, sabores de frutas, chocolate, vainilla, sabores de goma de mascar, sabores de café, sabores de licor, y combinaciones y similares.

Ejemplos de agentes gastrointestinales adecuados incluyen antiácidos tales como carbonato de calcio, hidróxido de magnesio, óxido de magnesio, carbonato de magnesio, hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio, carbonato sódico de dihidroxialuminio; laxantes estimulantes tales

como bisacodilo, cáscara sagrada, dantrón, sen, fenolftaleína, *Aloe*, aceite de ricino, alcohol ricinoleico y ácido deshidrocólico, y mezclas de los mismos; antagonistas del receptor H2, tales como famotidina, ranitidina, cimetidina, nizatidina; inhibidores de la bomba de protones, tales como omeprazol o lansoprazol; citoprotectores gastrointestinales, tales como sucralfato y misoprostol; procinéticos gastrointestinales, tales como prucaloprida; antibióticos para *H. pylori*, tales como claritromicina, amoxicilina, tetraciclina y metronidazol; antidiarreicos, tales como difenoxilato y loperamida; glicopirrolato; antieméticos, tales como ondansetron; y analgésicos, tales como mesalamina.

En una modalidad de la invención, el ingrediente activo puede seleccionarse de bisacodilo, famotidina, ranitidina, cimetidina, prucaloprida, difenoxilato, loperamida, lactasa, mesalamina, bismuto, antiácidos, y sales, ésteres, isómeros y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad, el ingrediente activo se selecciona de analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos, por ejemplo, fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINES), que incluyen derivados de ácido propiónico, por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, y similares; derivados de ácido acético, por ejemplo, indometacina, diclofenaco, sulindac, tolmetina, y similares; derivados de ácido fenámico, por ejemplo, ácido mefenámico, ácido meclofenámico, ácido flufenámico, y similares; derivados de ácido bifenilcarbodílico, por ejemplo, diflunisal, flufenisal, y similares; y oxicams, por ejemplo, piroxicam, sudoxicam, isoxicam, meloxicam, y

similares. En una modalidad particular, el ingrediente activo se selecciona de AINES derivados de ácido propiónico, por ejemplo, ibuprofeno, naproxeno, flurbiprofeno, fenbufeno, fenoprofeno, indoprofeno, ketoprofeno, fluprofeno, piroprofeno, carprofeno, oxaprozina, pranoprofeno, suprofeno, y sales, derivados y combinaciones de los mismos farmacéuticamente aceptables. En otra modalidad particular de la invención, el ingrediente activo puede seleccionarse de acetaminofén, ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno, flurbiprofeno, diclofenaco, ciclobenzaprina, meloxicam, rofecoxib, celecoxib, y sales, ésteres, isómeros y mezclas de los mismos farmacéuticamente aceptables.

En otra modalidad de la invención, el ingrediente activo puede seleccionarse de pseudoefedrina, fenilpropanolamina, clorfeniramina, dextrometorfano, difenhidramina, astemizol, terfenadina, fexofenadina, loratadina, desloratadina, cetirizina, mezclas de los mismos, y sales, ésteres, isómeros y mezclas farmacéuticamente aceptables de los mismos.

Ejemplos de polidimetilsiloxanos adecuados que incluyen, pero no están limitados a, dimeticona y simeticona, son aquellos descritos en las patentes de E.U.A. No. 4,906,478, 5,275,822 y 6,103,260, cuyo contenido se incorpora expresamente en la presente como referencia. Como se usa en la presente, el término "simeticona" se refiere a la clase más amplia de polidimetilsiloxanos que incluye, pero no está limitada a, simeticona y dimeticona.

El ingrediente o los ingredientes activos están presentes en la

forma de dosificación en una cantidad terapéuticamente efectiva, que es una cantidad que produce la respuesta terapéutica deseada después de la administración oral, y puede ser determinada fácilmente por los expertos en la técnica. Para determinar dichas cantidades, debe considerarse el ingrediente activo particular administrado, las características de biodisponibilidad del ingrediente activo, el régimen de dosificación, la edad y el peso del paciente, y otros factores, como es sabido en la técnica. Típicamente, la forma de dosificación comprende por lo menos aproximadamente 1 por ciento en peso, de preferencia, la forma de dosificación comprende por lo menos aproximadamente 5 por ciento en peso, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 25 por ciento en peso de una combinación de uno o más ingredientes activos. En una modalidad preferida, un núcleo comprende un total de por lo menos aproximadamente 50 por ciento en peso, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 70 por ciento en peso, por decir, por lo menos aproximadamente 80 por ciento en peso (con base en el peso del núcleo), de uno o más ingredientes activos.

El ingrediente o los ingredientes activos pueden estar presentes en la forma de dosificación en cualquier forma. Por ejemplo, el ingrediente activo puede estar disperso al nivel molecular, por ejemplo, fundido o disuelto, dentro de la forma de dosificación, o puede estar en forma de partículas, que a su vez pueden estar recubiertas o no recubiertas. Si el ingrediente activo está en forma de partículas, las partículas (ya sea recubiertas o no recubiertas) tienen típicamente un tamaño de partícula promedio de

aproximadamente 1-2000 micras. En una modalidad preferida, dichas partículas son cristales que tienen un tamaño de partícula promedio de aproximadamente 1-300 micras. En otra modalidad preferida, las partículas son gránulos o pellas que tienen un tamaño de partícula promedio de
5 aproximadamente 50-2000 micras, de preferencia aproximadamente 50-1000 micras, más preferiblemente aproximadamente 100-800 micras.

El núcleo puede ser cualquier forma sólida. El núcleo puede prepararse mediante cualquier método adecuado incluyendo, por ejemplo, compresión o moldeo. Como se usa en la presente, "núcleo" se refiere a un
10 material que es por lo menos parcialmente envuelto o rodeado por otro material. De preferencia, el núcleo es un objeto unitario independiente, tal como una tableta o cápsula. Típicamente, el núcleo comprende un sólido, por ejemplo, el núcleo puede ser una tableta comprimida o moldeada, cápsula dura o blanda, supositorio, o una forma confitada tal como una pastilla, turrón,
15 caramelo, pasta de azúcar o composición basada en grasa. En algunas otras modalidades, el núcleo o una porción del mismo puede estar en la forma de un semisólido o un líquido en la forma de dosificación acabada. Por ejemplo, el núcleo puede comprender una cápsula llena de líquido, o un material semisólido de pasta de azúcar. En modalidades en las cuales el núcleo
20 comprende un componente fluido, tal como una pluralidad de gránulos o partículas, o un líquido, el núcleo comprende además de preferencia un componente de envoltura, tal como una cubierta de cápsula, o un recubrimiento, para contener el material fluido. En ciertas modalidades

particulares en las cuales el núcleo comprende un componente de envoltura, la cubierta o porciones de cubierta de la presente invención están en contacto directo con el componente de envoltura del núcleo, el cual separa la cubierta del componente fluido del núcleo.

5 En una modalidad, el núcleo es una tableta comprimida que tiene una dureza de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 kp/cm², por ejemplo, de aproximadamente 6 a aproximadamente 25 kp/cm². "Dureza" es un término que se usa en la técnica para describir la resistencia a la ruptura diametral del núcleo o la forma de dosificación sólida recubierta medida
10 mediante equipo de prueba de dureza farmacéutico convencional, tal como una máquina de pruebas de dureza Schleuniger. Para comparar valores a través de tabletas de diferente tamaño, la resistencia a la ruptura debe normalizarse para el área de la ruptura. Este valor normalizado, expresado en kp/cm², es referido a veces en la técnica como resistencia a la tracción de la
15 tableta. Una discusión general de pruebas de dureza de las tabletas se encuentra en Leiberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms – Tablets*, volumen 2, 2a. ed., Marcel Dekker Inc., 1990, pp. 213-217, 327-329.

 El núcleo puede estar en una variedad de formas diferentes. Por ejemplo, el núcleo puede estar configurado como un poliedro, tal como un
20 cubo, pirámide, prisma, o similares; o puede tener la geometría de una figura espacial con algunas caras no planas, tales como un cono, cono truncado, cilindro, esfera, toro, o similares. En ciertas modalidades, un núcleo tiene una o más caras principales. Por ejemplo, en modalidades en donde un núcleo es

una tableta comprimida, la superficie del núcleo tiene típicamente dos caras principales opuestas formadas por contacto con las caras superior e inferior del punzón en la máquina de compresión. En dichas modalidades, típicamente la superficie del núcleo comprende además un "cinturón" localizado entre las dos caras principales, y formado por contacto con las paredes del molde en la máquina de compresión. Un núcleo puede comprender también una tableta de capas múltiples.

Ejemplos de formas del núcleo que pueden usarse, incluyen formas de tableta formadas de las formas de maquinado por compresión descritas por "The Elizabeth Companies Tablet Design Training Manual" (Elizabeth Carbide Die Co., Inc., p.7 (McKeesport, Pennsylvania) (incorporada en la presente como referencia), como se indica a continuación (la forma de la tableta corresponde inversamente a la forma del maquinado por compresión):

- 1. Cóncava baja.
- 2. Cóncava estándar.
- 3. Cóncava profunda.
- 4. Cóncava extra-profunda.
- 5. Cóncava de bola modificada.
- 6. Ranurada cóncava estándar.
- 7. Ranurada doble cóncava estándar.
- 8. Ranurada europea cóncava estándar.
- 9. Ranurada parcial cóncava estándar.
- 10. Radio doble.

- 5
- 10
- 15
- 20
11. Biselada y cóncava.
12. Plana simple.
13. Borde biselado de cara plana (F.F.B.E.).
14. F.F.B.E. ranurada.
15. F.F.B.E. doblemente ranurada.
16. Anillo.
17. Hoyuelo.
18. Elipse.
19. Ovalada.
20. Cápsula.
21. Rectángulo.
22. Cuadrado.
23. Triángulo.
24. Hexágono.
25. Pentágono.
26. Octágono.
27. Diamante.
28. Punta de flecha.
29. Bala.
30. Cóncava baja.
31. Cóncava estándar.
32. Cóncava profunda.
33. Cóncava extra-profunda.

- 5
34. Cóncava de bola modificada.
35. Ranurada cóncava estándar.
36. Ranurada doble cóncava estándar.
37. Ranurada europea cóncava estándar.
38. Ranurada parcial cóncava estándar.
39. Radio doble.
40. Biselada y cóncava.
41. Plana simple.
42. Borde biselado de cara plana (F.F.B.E.).
- 10
43. F.F.B.E. ranurada.
44. F.F.B.E. doblemente ranurada.
45. Anillo.
46. Hoyuelo.
47. Elipse.
- 15
48. Ovalada.
49. Cápsula.
50. Rectángulo.
51. Cuadrado.
52. Triángulo.
- 20
53. Hexágono.
54. Pentágono.
55. Octágono.
56. Diamante.

57. Punta de flecha.
58. Bala.
59. Barril.
60. Media luna.
- 5 61. Escudo.
62. Corazón.
63. Almendra.
64. Base de meta.
65. Paralelogramo.
- 10 66. Trapezoide.
67. Figura de 8/barra con pesas.
68. Corbatín.
69. Triángulo irregular.

El núcleo comprende típicamente ingrediente activo y una
15 variedad de excipientes, dependiendo del método por el cual se produce.

En modalidades en las cuales el núcleo se produce mediante
compresión, excipientes adecuados incluyen llenadores, aglutinantes,
desintegradores, lubricantes, agentes de deslizamiento, y similares, como es
sabido en la técnica. En modalidades en las cuales el núcleo se obtiene
20 mediante compresión y confiere además liberación modificada de un
ingrediente activo contenido en el mismo, dicho núcleo comprende además de
preferencia un excipiente comprimible modificador de liberación.

Llenadores adecuados para su uso para producir el núcleo

mediante compresión incluyen carbohidratos comprimibles solubles en agua tales como azúcares, que incluyen dextrosa, sacarosa, maltosa y lactosa, alcoholes de azúcar, que incluyen manitol, sorbitol, maltitol, xilitol, hidrolizados de almidón, que incluyen dextrinas y maltodextrinas, y similares, materiales
5 plásticamente deformables insolubles en agua, tales como celulosa microcristalina u otros derivados celulósicos, materiales de fractura por fragilidad insolubles en agua, tales como fosfato dicálcico, fosfato tricálcico, y similares, y mezclas de los mismos.

Aglutinantes adecuados para producir el núcleo mediante
10 compresión incluyen aglutinantes secos tales como polivinilpirrolidona, hidroxipropilmetilcelulosa, y similares; aglutinantes mezclables con agua tales como polímeros solubles en agua, incluyendo hidrocoloides tales como acacia, alginatos, agar, goma guar, algarrobo, carragenina, carboximetilcelulosa, tara, goma arábica, tragacanto, pectina, xantano,
15 gelana, gelatina, maltodextrina, galactomanano, pustulano, laminarina, escleroglucano, inulina, pectina, whelan, rhamsan, zooglan, methylan, quitina, ciclodextrina, quitosán, polivinilpirrolidona, materiales celulósicos, almidones, y similares; y derivados y mezclas de los mismos.

Desintegradores adecuados para producir el núcleo mediante
20 compresión incluyen almidón glicolato de sodio, polivinilpirrolidona entrelazada, carboximetilcelulosa entrelazada, almidones, celulosa microcristalina, y similares.

Lubricantes adecuados para producir el núcleo mediante

compresión incluyen ácidos grasos de cadena larga y sus sales, tales como estearato de magnesio y ácido esteárico, talco, glicéridos y ceras.

Agentes de deslizamiento adecuados para producir el núcleo mediante compresión incluyen dióxido de silicio coloidal, y similares.

5 En ciertas modalidades, el núcleo o una porción del mismo puede comprender opcionalmente excipientes modificadores de liberación como es sabido en la técnica, por ejemplo, como se describe en la solicitud de E.U.A. copendiente comúnmente asignada, número de serie 10/432488, presentada en septiembre 28 de 2002, cuya descripción se incorpora en la
10 presente como referencia. Excipientes comprimibles modificadores de liberación adecuados para producir el núcleo mediante compresión, incluyen materiales hidrofílicos erosionables hinchables, materiales comestibles insolubles, polímeros dependientes del pH, y similares.

 Aduvantes farmacéuticamente aceptables adecuados para
15 producir los núcleos mediante compresión incluyen conservadores; edulcorantes de alta intensidad tales como aspartame, acesulfame de potasio, sucralosa y sacarina; saborizantes; colorantes; antioxidantes; agentes tensioactivos; agentes mojantes; y similares y mezclas de los mismos.

 En modalidades en donde uno o más núcleos se preparan
20 mediante compresión, puede usarse un procedimiento de mezclado en seco (es decir, compresión directa), o granulación en húmedo, como es sabido en la técnica. En un método de mezclado en seco (compresión directa), el ingrediente o los ingredientes activos se mezclan junto con los excipientes en

una mezcladora adecuada; después la mezcla se transfiere directamente a una máquina de compresión para comprimirla en tabletas. En un método de granulación en húmedo, el ingrediente o los ingredientes activos, los excipientes apropiados, y una solución o dispersión de un aglutinante húmedo (por ejemplo, una pasta acuosa de almidón cocido o solución de polivinilpirrolidona), se mezclan y granulan. En forma alternativa, puede incluirse un aglutinante seco entre los excipientes, y la mezcla puede granularse con agua u otro solvente adecuado. Los aparatos adecuados para la granulación en húmedo se conocen en la técnica, e incluyen mezcladores de bajo esfuerzo cortante, por ejemplo, mezcladores planetarios; mezcladores de alto esfuerzo cortante; y lechos fluidizados que incluyen lechos fluidizados giratorios. El material granulado resultante se seca y opcionalmente se mezcla en seco con ingredientes adicionales, por ejemplo, adyuvantes o excipientes tales como, por ejemplo, lubricantes, colorantes y similares. La mezcla seca final es adecuada entonces para compresión. Los métodos de compresión directa y granulación en húmedo son conocidos y se describen detalladamente, por ejemplo, en Lachman, et al., "The Theory and Practice of Industrial Pharmacy", capítulo 11 (3a. ed. 1986).

La mezcla de polvo, mezclada en seco o granulada en húmedo, típicamente se compacta en tabletas usando una máquina de compresión rotativa como es sabido en la técnica, tales como, por ejemplo, las disponibles comercialmente de Fette America Inc. (Rockaway, Nueva Jersey), o Manesty Machines LTD (Liverpool, Reino Unido). En una máquina de compresión

rotativa, un volumen medido de polvo se introduce en la cavidad de un molde, que gira como parte de una "mesa de moldes" de la posición de llenado a una posición de compactación en donde el polvo es compactado entre un punzón superior e inferior, a una posición de expulsión, en donde la tableta resultante
5 es expulsada de la cavidad del molde por el punzón inferior, y guiada a un conducto de expulsión por una barra estacionaria de "salida".

En una modalidad opcional, el núcleo puede prepararse mediante los métodos y aparatos de compresión que se describen en la solicitud de patente copendiente de E.U.A. No. de serie 09/966,509, páginas
10 16-27, cuya descripción se incorpora en la presente como referencia. Específicamente, el núcleo se produce usando un módulo de compresión rotativo que comprende una zona de llenado, zona de inserción, zona de compresión, zona de expulsión y zona de purga, en un sólo aparato que tiene una construcción de doble hilera de moldes, como se muestra en la figura 6
15 de la solicitud de patente de E.U.A. No. de serie 09/966,509. Los moldes del módulo de compresión se llenan de preferencia con ayuda de vacío, con filtros localizados en cada molde o cerca del mismo.

Los núcleos producidos mediante compresión pueden ser tabletas de una sola capa o de capas múltiples, por ejemplo, de dos capas.

20 Los núcleos tienen una densidad de por lo menos aproximadamente 0.9 g/cc, por lo menos aproximadamente 1.0 g/cc, y un porcentaje de porosidad menor de 40%, de preferencia menor de 35%, más preferiblemente de 30%. La porosidad de un polvo es una relación de volumen

vacío a volumen global. El volumen vacío es el volumen de espacios entre las partículas, mientras que el volumen global es el espacio total ocupado. El porcentaje de porosidad es aquella relación expresada como un porcentaje. Estos valores pueden medirse usando un porosímetro de intrusión de mercurio, tal como el Autopore IV 9500 V1.05, disponible de Micrometetics Corporation, a una presión de llenado de mercurio de 0.092 a 0.093 kg/cm², ángulo de contacto de mercurio de 130 grados, y tensión superficial de 485 dinas/cm. Ejemplos de núcleos incluyen una tableta blanda comprimida de 385 mg con un volumen de 0.4 cm³, y una tableta comprimida de 586 mg con un volumen de aproximadamente 0.5 cm³.

Una cubierta rodea a los núcleos. La cubierta comprende una o más aberturas en la misma. La abertura o las aberturas proveen un pasaje para comunicación entre el núcleo y el exterior de la forma de dosificación. Las aberturas pueden extenderse por completo a través del espesor de la cubierta para entrar en contacto con el núcleo, o sólo parcialmente a través de la cubierta.

La cubierta puede ser sustancialmente unitaria y continua, salvo las aberturas en la misma, o la cubierta puede comprender porciones múltiples, por ejemplo, una primera porción de cubierta y una segunda porción de cubierta. En ciertas modalidades, la cubierta o porciones de cubierta están en contacto directo con el núcleo. En algunas otras modalidades, la cubierta o porciones de cubierta están en contacto directo con un sub-recubrimiento, el cual rodea sustancialmente al núcleo. En modalidades en las cuales la

cubierta comprende una primera y segunda porciones de cubierta, por lo menos una primera porción de cubierta comprende aberturas en la misma.

En ciertas modalidades, la primera porción de cubierta y la segunda porción de cubierta son composicionalmente diferentes. Como se
5 usa en la presente, el término "composicionalmente diferentes" significa que tienen características que son fácilmente distinguibles mediante análisis químico cualitativo o cuantitativo, prueba física, u observación visual. Por ejemplo, la primera y segunda porciones de cubierta pueden contener ingredientes diferentes, o niveles diferentes de los mismos ingredientes, o la
10 primera y segunda porciones de cubierta pueden tener propiedades químicas o físicas diferentes, diferentes propiedades funcionales, o pueden ser visualmente distintas. Ejemplos de propiedades físicas o químicas que pueden ser diferentes, incluyen carácter hidrofílico, carácter hidrofóbico, higroscopicidad, elasticidad, plasticidad, resistencia a la tensión, cristalinidad y
15 densidad. Ejemplos de propiedades funcionales que pueden ser diferentes, incluyen velocidad y/o grado de disolución del material mismo, o de un ingrediente activo del mismo, velocidad de desintegración del material, permeabilidad a ingredientes activos, permeabilidad a agua o medios acuosos, y similares. Ejemplos de distinciones visuales incluyen tamaño,
20 forma, topografía u otras características geométricas, color, matiz, opacidad y brillo.

En una modalidad, la forma de dosificación de la invención comprende: a) un núcleo que contiene un ingrediente activo; b) un sub-

recubrimiento opcional que cubre sustancialmente al núcleo; y c) una cubierta que comprende primera y segunda porciones de cubierta que residen sobre la superficie del sub-recubrimiento, la primera porción de cubierta comprendiendo una o más aberturas, y la primera porción de cubierta siendo
5 fácilmente soluble en fluidos gastrointestinales. Como se usa en la presente, "que cubre sustancialmente" significará que por lo menos aproximadamente 95% del área de superficie del núcleo es cubierto por el sub-recubrimiento. El sub-recubrimiento puede contener opcionalmente colorantes, tales como colorantes, pigmentos, y mezclas de los mismos, que producen efectos opacos, de nacarado o translúcidos.

El uso de sub-recubrimientos es bien conocido en la técnica y se describe, por ejemplo, en la patente de E.U.A. No. 3,185,626, la cual se incorpora en la presente como referencia. Cualquier composición adecuada para recubrir una tableta con una película, puede usarse como un sub-
15 recubrimiento de conformidad con la presente invención. Ejemplos de sub-recubrimientos adecuados se describen en las patentes de E.U.A. Nos. 4,683,256, 4,543,370, 4,643,894, 4,828,841, 4,725,441, 4,802,924, 5,630,871 y 6,274,162, las cuales se incorporan en la presente como referencia. Sub-recubrimientos adecuados adicionales incluyen uno o más de los siguientes
20 ingredientes: éteres de celulosa tales como hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxipropilcelulosa e hidroxietilcelulosa; polícarbohidratos tales como goma de xantano, almidón y maltodextrina; plastificadores que incluyen, por ejemplo, glicerina, polietilenglicol, propilenglicol, sebacato de dibutilo, citrato

de trietilo, aceites vegetales tales como aceite de ricino, agentes tensioactivos tales como polisorbato-80, lauril sulfato de sodio y dioctil sulfosuccinato de sodio; polícarbohidratos, pigmentos y opacificadores.

En una modalidad, el sub-recubrimiento comprende de
5 aproximadamente 2 por ciento a aproximadamente 8 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente 4 por ciento a aproximadamente 6 por ciento de un éter de celulosa soluble en agua, y de aproximadamente 0.1 por ciento a aproximadamente 1 por ciento de aceite de ricino, como se describe en detalle en la patente de E.U.A. No. 5,658,589, la cual se incorpora en la presente
10 como referencia. En otra modalidad, el sub-recubrimiento comprende de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 50 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente 25 por ciento a aproximadamente 40 por ciento de HPMC; de aproximadamente 45 por ciento a aproximadamente 75 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente
15 70% de maltodextrina, y de aproximadamente 1 por ciento a aproximadamente 10 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente 5 por ciento a aproximadamente 10 por ciento de PEG 400.

El sub-recubrimiento desecado está presente típicamente en una cantidad, con base en el peso seco del núcleo, de aproximadamente 0 por
20 ciento a aproximadamente 5 por ciento.

La figura 1 describe una forma de dosificación 1 de conformidad con la invención que comprende una cubierta 3 que tiene una pluralidad de aberturas 2. Las aberturas 2 están configuradas como hendiduras alargadas,

y no se extienden totalmente a través de la cubierta 3 hasta el núcleo (no mostrado) bajo la cubierta 3.

La figura 2 describe otra forma de dosificación de conformidad con la invención. La forma de dosificación 1 comprende un núcleo (no mostrado) cubierto por una cubierta hecha de una primera porción de cubierta 3a y una segunda porción de cubierta 3b. La porción de cubierta 3a contiene una pluralidad de aberturas 2a, 2b. Las aberturas 2a están en la forma de hoyuelos, mientras que las aberturas 2b están en la forma de letras.

La figura 3 ilustra otra forma de dosificación de conformidad con la invención. La forma de dosificación 1 comprende un núcleo (no mostrado) cubierto por una cubierta 3, la cual comprende aberturas 2a, 2b. Las aberturas 2a están en la forma de agujeros circulares, mientras que las aberturas 2b están en la forma de letras. Las aberturas 2a pasan de preferencia enteramente a través de la cubierta 3, y exponen de esta manera una porción del núcleo sub-recubierto o no recubierto.

La figura 4 muestra otra forma de dosificación de conformidad con la invención. La forma de dosificación 1 comprende un núcleo 4 rodeado por una cubierta 3 que tiene aberturas 2. El núcleo 4 es parcialmente visible en la base de cada abertura 2 en la cubierta 3.

La figura 5 describe otra forma de dosificación de conformidad con la invención. La forma de dosificación 1 comprende un núcleo en forma de balón de fútbol americano (no mostrado) cubierto por una cubierta que comprende una primera porción de cubierta 3a y una segunda porción de

cubierta 3b. La primera porción de cubierta 3a comprende una pluralidad de pequeñas aberturas redondas 2.

La figura 6 describe una forma de dosificación 1 que comprende un núcleo en forma de tableta cubierto por una cubierta que comprende una primera porción de cubierta 3a y una segunda porción de cubierta 3b. La primera porción de cubierta 3a comprende una pluralidad de aberturas 2a y 2b. Las aberturas 2a están en general en forma de media luna, mientras que las aberturas 2b son sustancialmente más pequeñas y circulares.

Cada abertura puede tener dimensiones, por ejemplo, longitud, ancho o diámetro, en la escala de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 100%, del diámetro de la forma de dosificación, o de cualquier dimensión (por ejemplo, diámetro, longitud o ancho) de una cara principal de la forma de dosificación. El diámetro o ancho de cada abertura tiene de preferencia de aproximadamente 0.5% a aproximadamente 5% del diámetro de la forma de dosificación, o de cualquier dimensión (por ejemplo, diámetro, longitud o ancho) de una cara principal de la forma de dosificación. En ciertas modalidades, el diámetro o ancho de las aberturas puede variar de aproximadamente 200 a aproximadamente 2000 micras. La longitud de las aberturas puede variar de aproximadamente 1% a aproximadamente 100% del diámetro de la forma de dosificación, o del diámetro de una cara principal de la forma de dosificación.

En ciertas modalidades particulares, la longitud o el diámetro de una cara principal de la forma de dosificación es de aproximadamente 10,000

a aproximadamente 20,000 micras. En una modalidad particular, la longitud de las aberturas es de aproximadamente 100 a aproximadamente 20,000 micras. La profundidad de las aberturas es típicamente de aproximadamente 75% a aproximadamente 100% del espesor de la cubierta en el sitio de las aberturas.

5 En ciertas modalidades, el espesor de la cubierta en el sitio de las aberturas varía típicamente de aproximadamente 20 a aproximadamente 800 micras, por ejemplo, de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 micras. En una modalidad particular, la profundidad de las aberturas es de aproximadamente 75 a aproximadamente 400 micras. Si una pluralidad de
10 aberturas está presente, están separadas típicamente de alguna otra por cuando menos aproximadamente una mitad, por ejemplo, por lo menos aproximadamente una, veces la dimensión más pequeña de la abertura más pequeña. Las aberturas pueden tener una variedad de formas, o pueden estar dispuestas en una variedad de diseños diferentes, y pueden tener tamaños
15 similares o diferentes, como se describe en la figura 6.

 En una modalidad, el tamaño de las aberturas es bastante pequeño para prevenir que el núcleo sea probado; sin embargo, el número de aberturas es bastante grande para proveer comunicación entre un cierto porcentaje de área de superficie del núcleo y el exterior de la forma de
20 dosificación.

 En una modalidad particular, la pluralidad de aberturas está dispuesta con respecto a alguna otra, de modo que las aberturas funcionan como perforaciones para separar una porción continua, referida en la presente

como un "parche", de la cubierta de la forma de dosificación en algún tiempo después del contacto de la forma de dosificación con un medio de disolución adecuado. La pluralidad de aberturas puede estar dispuesta en cualquier diseño que cumpla el criterio de que cuando cada abertura se conecta a la siguiente, se forma una línea continua, la cual encierra una porción de la cubierta para estar separada del resto de la cubierta y la forma de dosificación durante la disolución. Por ejemplo, las aberturas pueden estar dispuestas en la forma de un círculo, óvalo, cuadrado, rectángulo, triángulo, pentágono, hexágono, heptágono, octágono, trapecioide, diamante, estrella, y similares.

5 La pluralidad de aberturas que forman dicho diseño puede tener la misma forma y tamaño, o una forma y un tamaño diferentes, y el espacio entre las aberturas puede ser similar a, o sustancialmente más grande que, el ancho de cada abertura o el ancho de las aberturas más pequeñas.

10

Una modalidad se describe en la figura 6, en donde las aberturas están dispuestas casi en un diseño circular sobre la porción de cubierta que cubre una cara de la forma de dosificación. En este ejemplo, la pluralidad de aberturas tiene diferentes formas y tamaños, en donde las aberturas más grandes sirven para facilitar la entrada de agua en la forma de dosificación, y las aberturas más pequeñas sirven como puntos débiles adicionales en la cubierta, por ejemplo, "perforaciones", que facilitan la disolución del material de la cubierta en esa área. Cuando la forma de dosificación de la figura 6 se pone en un medio de disolución, el "parche" circular del material de la cubierta rodeado por las aberturas se separa de la forma de dosificación, exponiendo

15

20

el núcleo subyacente al medio de disolución. Esta modalidad reduce al máximo en forma ventajosa la exposición del núcleo al ambiente en la cavidad oral (por ejemplo, reduciendo al máximo el sabor del núcleo por el paciente), mientras que aumenta al máximo simultáneamente la exposición del núcleo al medio de disolución (por ejemplo, fluidos gastrointestinales después de la ingestión).

El espesor de la cubierta en varios sitios puede medirse usando un microscopio, por ejemplo, un microscopio electrónico de barrido ambiental, modelo XL 30 ESEM LaB6, Philips Electronic Instruments Company, Mahwah, WI. El espesor de la cubierta se mide en 6 sitios diferentes en una forma de dosificación individual. La desviación estándar relativa (RSD) se calcula como la desviación estándar de la muestra, dividida entre la media, 100 veces como es sabido en la técnica (es decir, la RSD es la desviación estándar expresada como un porcentaje de la media). La RSD en el espesor de la cubierta provee una indicación de la variación en el espesor de la cubierta en una forma de dosificación individual. En ciertas modalidades opcionales de la invención, la desviación estándar relativa en el espesor de la cubierta es menor de aproximadamente 40%, por ejemplo, menor de aproximadamente 30%, o menor de aproximadamente 20%.

Las formas de dosificación de la invención proveen liberación inmediata de uno o más ingredientes activos contenidos en las mismas. El ingrediente o los ingredientes activos pueden encontrarse dentro del núcleo, la cubierta, o porciones o combinaciones de los mismos. En una modalidad, por

lo menos un ingrediente activo está contenido en el núcleo.

En modalidades en las cuales se desea que el ingrediente activo sea absorbido en la circulación sistémica de un animal, el ingrediente o los ingredientes activos son de preferencia capaces de disolución tras el contacto con un fluido tal como agua, fluido gástrico, fluido intestinal, o similares. En una modalidad, las características de disolución de por lo menos un ingrediente activo cumplen con las especificaciones de la USP para tabletas de liberación inmediata que contienen al ingrediente activo. Por ejemplo, para tabletas de acetaminofén, la USP 24 especifica que en regulador de pH de fosfato a pH 5.8, usando dos aparatos de la USP (paletas) a 50 rpm, por lo menos 80% del acetaminofén contenido en la forma de dosificación es liberado de la misma dentro de 30 minutos después de la dosificación, y para tabletas de ibuprofeno, la USP 25 especifica que en regulador de pH de fosfato a pH 7.2, usando dos aparatos de la USP (paletas) a 50 rpm, por lo menos 80% del ibuprofeno contenido en la forma de dosificación es liberado de la misma dentro de 60 minutos después de la dosificación. Véase USP 24, versión 2000, 19-20 y 856 (1999). En otra modalidad, por lo menos aproximadamente 70% del ingrediente activo puede detectarse en un medio de disolución adecuado después de 60 minutos de agitación en condiciones adecuadas.

Por consiguiente, la cubierta, o una porción de la misma, es fácilmente soluble en fluidos gastrointestinales. En una modalidad preferida en la cual la cubierta comprende una primera y segunda porciones de cubierta,

por lo menos la primera porción de cubierta comprende aberturas en la misma, y es fácilmente soluble en fluidos gastrointestinales. En dichas modalidades, dicha cubierta o porción de cubierta se romperá o disolverá de preferencia dentro de 30 minutos en 900 ml de agua o HCl a 0.1 N, o solución
5 de regulador de pH de fosfato a 37°C con agitación mediante un aparato de disolución tipo 2 de la USP (método de paletas) a 50 ó 100 rpm.

La cubierta o porción de cubierta comprende de preferencia materiales que exhiben disolución rápida en fluidos gastrointestinales. Por ejemplo, dicha cubierta o porción de cubierta puede comprender materiales
10 fácilmente solubles seleccionados de formadores de película hinchables en agua o solubles en agua, espesantes hinchables en agua o solubles en agua o carbohidratos cristalizables y no cristalizables. En ciertas modalidades, los formadores de película hinchables en agua o solubles en agua que son adecuados, pueden seleccionarse de derivados de celulosa hinchables en
15 agua, almidones termoplásticos, polialquilenglicoles, óxidos de polialquileo y azúcar vítrea amorfa, y combinaciones de los mismos. En algunas otras de dichas modalidades, los formadores de película adecuados pueden seleccionarse de polímeros solubles en agua formadores de película tales como, por ejemplo, polímeros de vinilo solubles en agua, polícarbohidratos
20 solubles en agua y copolímeros solubles en agua; proteínas formadoras de película, y combinaciones de los mismos. En algunas otras de dichas modalidades, los espesantes adecuados pueden seleccionarse de hidrocoloides o polímeros gelificantes; almidones gelificantes y carbohidratos

cristalizables. En algunas otras de dichas modalidades, los carbohidratos no cristalizables adecuados pueden seleccionarse de povidex, hidrolizados de almidón y alcoholes de azúcar no cristalizables. En una modalidad, la cubierta comprende de preferencia por lo menos aproximadamente 50%, de preferencia por lo menos aproximadamente 80%, más preferiblemente por lo menos aproximadamente 90% de un material seleccionado de formadores de película, polímeros gelificantes, materiales hidrofóbicos de bajo punto de fusión, azúcares no cristalizables o alcoholes de azúcar, y mezclas de los mismos. En otra modalidad, la cubierta comprende por lo menos aproximadamente 50%, de preferencia por lo menos aproximadamente 80%, más preferiblemente por lo menos aproximadamente 90%, de un material seleccionado de formadores de película, polímeros gelificantes, materiales hidrofóbicos de bajo punto de fusión, y mezclas de los mismos.

En otra modalidad particular, la cubierta comprende menos de aproximadamente 50%, de preferencia menos de aproximadamente 25%, más preferiblemente menos de aproximadamente 5%, de un azúcar cristizable.

En otra modalidad, la forma de dosificación está sustancialmente libre (es decir, menos de 1% en peso, de preferencia menos de aproximadamente 0.1% en peso, con base en el peso de la cubierta) de agentes de control de carga. Como se usa en la presente, el término "agentes de control de carga" se refiere a un material que tiene una función de control de carga, tales como los que se usan para deposición electrostática de recubrimientos sobre sustratos. Dichos agentes de control de carga incluyen

salicilatos de metal, por ejemplo, salicilato de zinc, salicilato de magnesio y salicilato de calcio; sales de amonio cuaternario; cloruro de benzalconio; cloruro de bencetonio; bromuro de trimetil tetradecil amonio (cetrimida); y ciclodextrinas y sus aductos.

5 En ciertas modalidades opcionales, la cubierta misma o un recubrimiento exterior sobre la misma, puede contener ingrediente activo. En una modalidad particular, dicho ingrediente activo será liberado de inmediato de la forma de dosificación tras el contacto con medios líquidos adecuados. En otra modalidad, la cubierta comprende una primera porción de cubierta y
10 una segunda porción de cubierta. Un recubrimiento exterior reside sobre la segunda porción de cubierta, mientras que la primera porción de cubierta comprende aberturas en la misma. El ingrediente activo puede ser liberado de inmediato, o en una forma controlada, por ejemplo, sostenida, prolongada o extendida, o en una forma de acción retardada, por ejemplo, pulsátil o
15 repetida, de la forma de dosificación tras el contacto con medios líquidos adecuados. En modalidades en donde el ingrediente activo es liberado inmediatamente del recubrimiento exterior, el recubrimiento exterior es también de preferencia fácilmente soluble en fluidos gastrointestinales, como se describió anteriormente.

20 La cubierta puede aplicarse al núcleo mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante pulverización, inmersión, cubierta con un manto o moldeo. Métodos de recubrimiento por pulverización adecuados se describen, por ejemplo, en las patentes de E.U.A. Nos. 3,185,626, 4,683,256,

4,543,370, 4,643,894, 4,828,841, 4,725,441, 4,802,924, 5,630,871 y
6,274,162, cuya descripción se incorpora en la presente como referencia.
Métodos de inmersión adecuados se describen en las patentes de E.U.A. Nos.
4,820,524, 5,538,125; 5,228,916; 5,436,026; y 5,679,406, cuya descripción se
5 incorpora en la presente como referencia. Métodos de cubierta con un manto
adecuados se describen en las patentes de E.U.A. Nos. 5,146,730 y
5,459,983. Métodos de moldeo adecuados se describen en la presente.

En ciertas modalidades opcionales de la invención, el núcleo, la
cubierta, o ambos, se preparan mediante moldeo. En particular, el núcleo, la
10 cubierta, o ambos, pueden producirse mediante moldeo basado en solvente o
libre de solvente. En dichas modalidades, el núcleo o la cubierta se produce a
partir de un material fluido que comprende opcionalmente un ingrediente
activo. El material fluido puede ser cualquier material comestible que sea
fluido a una temperatura entre aproximadamente 37°C y 250°C, y que sea
15 sólido, semisólido, o pueda formar un gel a una temperatura entre
aproximadamente -10°C y aproximadamente 35°C. Cuando se encuentra en
el estado fluido, el material fluido puede comprender un componente disperso,
disuelto o fundido, y opcionalmente un solvente tal como, por ejemplo, agua o
solventes orgánicos, o combinaciones de los mismos. El solvente puede
20 removerse parcialmente o sustancialmente mediante secado.

En una modalidad, el moldeo basado en solvente o libre de
solvente se realiza mediante moldeo de termofraguado usando el método y
aparato que se describen en la solicitud de patente copendiente de E.U.A. No.

de serie 09/966,450, páginas 57-63, o mediante moldeo por inyección de ciclo
cero usando los métodos y aparatos que se describen en la solicitud de
patente copendiente de E.U.A. No. de serie 10/677,984, presentada en
octubre 2 de 2003, cuyas descripciones se incorporan en la presente como
5 referencia. En estas modalidades, un núcleo o cubierta se forma inyectando la
forma fluida en una cámara de moldeo. El material fluido comprende de
preferencia un material de termofraguado a una temperatura arriba de su
punto de fusión, pero abajo de la temperatura de descomposición de cualquier
ingrediente activo contenido en el mismo. El material de partida se enfría y se
10 solidifica en la cámara de moldeo en una forma moldeada (es decir, teniendo
la forma del molde).

De conformidad con estos métodos, el material fluido puede
comprender partículas sólidas suspendidas en una matriz fundida, por
ejemplo, una matriz de polímero. El material fluido puede estar completamente
15 fundido o en forma de una pasta. El material fluido puede comprender un
ingrediente activo disuelto en un material fundido. El material fluido puede
comprender partículas sólidas dispersas en un vehículo fluido. En forma
alternativa, el material fluido puede producirse disolviendo un sólido en un
solvente, y dicho solvente se evapora después del paso de moldeo.

20 En otra modalidad, el moldeo basado en solvente o libre de
solvente se lleva a cabo mediante moldeo de ciclo térmico usando el método y
aparato que se describen en la solicitud de patente copendiente de E.U.A. No.
de serie 09/966,497, páginas 27-51, o mediante moldeo por inyección de ciclo

cero usando los métodos y aparatos que se describen en la solicitud de patente copendiente de E.U.A. No. de serie 10/677,984, presentada en octubre 2 de 2003, cuyas descripciones se incorporan en la presente como referencia. El moldeo adecuado se lleva a cabo inyectando un material fluido en una cámara de moldeo. El material fluido puede comprender el ingrediente activo y un material termoplástico, a una temperatura arriba de la temperatura de fraguado del material termoplástico, pero abajo de la temperatura de descomposición del ingrediente activo. El material fluido se enfría y se solidifica en la cámara de moldeo en una forma moldeada (es decir, teniendo la forma del molde).

En el método y aparato de moldeo de ciclo térmico de la solicitud de patente de E.U.A. No. de serie 09/966,497, se usa un módulo de moldeo de ciclo térmico que tiene la configuración general mostrada en la figura 3 en la misma. El módulo de moldeo de ciclo térmico 200 comprende un rotor 202 alrededor del cual está dispuesta una pluralidad de unidades de molde 204. El módulo de moldeo de ciclo térmico incluye un depósito 206 (véase la figura 4) para contener material fluido. Además, el módulo de moldeo de ciclo térmico se provee con un sistema de control de temperatura para calentar y enfriar rápidamente las unidades de molde. Las figuras 55 y 56 describen el sistema de control de temperatura 600.

Las unidades de molde pueden comprender ensambles de moldes centrales 212, ensambles de moldes superiores 214, y ensambles de moldes inferiores 210, como se muestra en las figuras 26 a 28, los cuales se

acoplan para formar cavidades de molde que tienen una forma deseada, por ejemplo, de un núcleo o una cubierta que rodea a uno o más núcleos. Conforme el rotor 202 gira, los ensambles de moldes superiores y centrales opuestos o los ensambles de moldes inferiores y centrales se cierran. El material fluido, que se calienta hasta un estado fluido en el depósito 206, se inyecta en las cavidades de molde resultantes. La temperatura del material fluido disminuye entonces, endureciendo el material fluido. Los ensambles de moldes se abren y expulsan el producto acabado.

En una modalidad opcional de la invención, la cubierta se aplica a la forma de dosificación usando un aparato de moldeo de ciclo térmico del tipo general mostrado en las figuras 28A-28C de la solicitud de E.U.A. copendiente No. de serie 09/966,497, que comprende ensambles de moldes centrales girables 212, ensambles de moldes inferiores 210 y ensambles de moldes superiores 214. Se alimentan continuamente núcleos a los ensambles de moldes. El material fluido de la cubierta, que se calienta hasta un estado fluido en el depósito 206, se inyecta en las cavidades de molde creadas por los ensambles de moldes cerrados que contienen a los núcleos. La temperatura del material fluido de la cubierta se reduce entonces, endureciéndolo alrededor de los núcleos. Los ensambles de moldes se abren y expulsan las formas de dosificación acabadas. El recubrimiento de la cubierta se lleva a cabo en dos pasos, cada mitad de las formas de dosificación siendo recubierta por separado como se muestra en el diagrama de flujo de la figura 28B de la solicitud de E.U.A. copendiente No. de serie

09/966,939, mediante la rotación del ensamble de moldes central.

En otra modalidad opcional de la invención, la cubierta se aplica a la forma de dosificación usando un aparato de moldeo de ciclo cero del tipo general mostrado en la solicitud de E.U.A. copendiente número de serie 10/677/984, que comprende ensambles de moldes centrales girables 212, ensambles de moldes inferiores 210 y ensambles de moldes superiores 214. Se alimentan continuamente núcleos a los ensambles de moldes. Material fluido de la cubierta, el cual es calentado hasta un estado fluido en el depósito 206, es inyectado en las cavidades de molde creadas por los ensambles de moldes cerrados que contienen a los núcleos. El material fluido se endurece alrededor de los núcleos. Los ensambles de moldes se abren y expulsan las formas de dosificación acabadas. El recubrimiento de la cubierta se lleva a cabo de preferencia en dos pasos, cada mitad de las formas de dosificación siendo recubierta por separado mediante rotación del ensamble de moldes central.

En una modalidad, puede usarse el módulo de compresión de la solicitud de patente de E.U.A. copendiente No. de serie 09/966,509, pp. 16-27 para producir el núcleo, y la cubierta se aplica al núcleo usando un módulo de moldeo de ciclo térmico como se describió anteriormente. Puede usarse un dispositivo de transferencia como se describe en la solicitud de patente de E.U.A. No. de serie 09/966,414, pp. 51-57, cuya descripción se incorpora en la presente como referencia, para transferir los núcleos del módulo de compresión al módulo de moldeo de ciclo térmico. Dicho dispositivo de

transferencia puede tener la estructura mostrada como 300 en la figura 3 de la solicitud de E.U.A. copendiente No. de serie 09/966,939. Comprende una pluralidad de unidades de transferencia 304 unidas en forma de voladizo a una correa 312 como se muestra en las figuras 68 y 69 de la solicitud de

5 E.U.A. copendiente No. de serie 09/966,939. El dispositivo de transferencia gira y opera en sincronía con el módulo de compresión y el módulo de moldeo de ciclo térmico al cual está acoplado. Las unidades de transferencia 304 comprenden retenes 330 para sostener los núcleos conforme viajan alrededor del dispositivo de transferencia.

10 Materiales termoplásticos adecuados para su uso en, o como el material fluido, incluyen polímeros solubles en agua e insolubles en agua que son generalmente lineales, no entrelazados, ni unidos fuertemente por puentes de hidrógeno a cadenas poliméricas adyacentes. El material termoplástico puede ser materiales individuales, o puede ser mezclas de

15 materiales con solvente o plastificador. Ejemplos de materiales termoplásticos adecuados incluyen los que comprenden derivados de celulosa hinchables en agua, derivados de celulosa insolubles en agua, polímeros de vinilo termoplásticos, almidones termoplásticos, polialquilenglicoles termoplásticos, óxidos de polialquileo termoplásticos y azúcar vítrea amorfa, y similares, y

20 derivados, copolímeros y combinaciones de los mismos. Ejemplos de derivados de celulosa termoplásticos hinchables en agua que son adecuados incluyen hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), y sus combinaciones con agua u otros solventes y/o

plastificadores adecuados. Ejemplos de derivados de celulosa insolubles en agua termoplásticos adecuados, incluyen acetato de celulosa (CA), etilcelulosa (EC), butirato-acetato de celulosa (CAB), propionato de celulosa, y sus combinaciones con solventes orgánicos y/o plastificadores adecuados.

- 5 Ejemplos de polímeros de vinilo termoplásticos adecuados incluyen alcohol polivinílico (PVA) y polivinilpirrolidona (PVP). Ejemplos de almidones termoplásticos adecuados se describen, por ejemplo, en la patente de E.U.A. No. 5,427,614. Ejemplos de polialquilenglicoles termoplásticos adecuados incluyen polietilenglicol. Ejemplos de óxidos de polialquileo termoplásticos
- 10 adecuados incluyen óxido de polietileno que tiene un peso molecular de aproximadamente 100,000 a aproximadamente 900,000 Daltons. Otros materiales termoplásticos adecuados incluyen azúcar en la forma de un vidrio amorfo, tal como la que se usa para fabricar formas de caramelo macizo.

- Debe notarse que, cuando se usa para producir la cubierta, el
- 15 material fluido debe ser un material fácilmente soluble en fluidos gastrointestinales, como se describió anteriormente.

- En aquellas modalidades en las cuales la cubierta se prepara usando un procedimiento de moldeo libre de solvente, la cubierta comprende típicamente por lo menos aproximadamente 30 por ciento, por ejemplo, por lo
- 20 menos aproximadamente 45 por ciento en peso de un vehículo termorreversible. La cubierta puede comprender además opcionalmente hasta aproximadamente 30 por ciento en peso total de varios plastificadores, adyuvantes y excipientes.

En aquellas modalidades en las cuales la cubierta se prepara usando un procedimiento de moldeo basado en solvente, la cubierta comprende típicamente por lo menos aproximadamente 10 por ciento en peso, por ejemplo, por lo menos aproximadamente 12 por ciento en peso o por lo menos aproximadamente 15 por ciento en peso o por lo menos aproximadamente 20 por ciento en peso o por lo menos aproximadamente 25 por ciento en peso de un formador de película. La cubierta puede comprender de nuevo además opcionalmente también hasta aproximadamente 30 por ciento en peso total de varios plastificadores, adyuvantes y excipientes.

El peso total de la cubierta es de preferencia de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 400 por ciento del peso total de los núcleos. En modalidades en donde la cubierta se prepara mediante un procedimiento de moldeo libre de solvente, el peso total de la cubierta es típicamente de aproximadamente 50 por ciento a aproximadamente 400 por ciento, por ejemplo, de aproximadamente 75 por ciento a aproximadamente 400 por ciento, o de aproximadamente 100 por ciento a aproximadamente 200 por ciento del peso total de los núcleos. En modalidades en donde la cubierta se prepara mediante un procedimiento de moldeo basado en solvente, el peso total de la cubierta es típicamente de aproximadamente 20 por ciento a aproximadamente 100 por ciento del peso total de los núcleos.

En modalidades en las cuales la cubierta se aplica al núcleo mediante moldeo, por lo menos una porción de la cubierta rodea al núcleo, de

modo que la superficie interior de la cubierta reside sustancialmente conformacionalmente sobre la superficie exterior del núcleo. Como se usa en la presente, el término "sustancialmente conformacionalmente" significará que la superficie interior de la cubierta tiene picos y valles o hendiduras y salientes
5 que corresponden sustancialmente inversamente a los picos y valles de la superficie exterior del núcleo. En algunas de dichas modalidades, las hendiduras y salientes tienen típicamente una longitud, ancho, altura o profundidad en una dimensión mayor de 10 micras, por decir, mayor de 20 micras, y menor de aproximadamente 30,000 micras, de preferencia menor de
10 aproximadamente 2000 micras.

En aquellas modalidades en las cuales se usa moldeo libre de solvente, el material fluido puede comprender un vehículo termorreversible. Vehículos termorreversibles adecuados para producir un núcleo, la cubierta o ambos mediante moldeo, son materiales termoplásticos que tienen
15 típicamente un punto de fusión menor de aproximadamente 110°C, más preferiblemente entre aproximadamente 20° y aproximadamente 100°C.

Ejemplos de vehículos termorreversibles adecuados para moldeo libre de solvente, incluyen polialquilenglicoles termoplásticos, óxidos de polialquileo termoplásticos, materiales hidrofóbicos de bajo punto de fusión,
20 polímeros termoplásticos, almidones termoplásticos, y similares. Vehículos termorreversibles preferidos incluyen polietilenglicol y óxido de polietileno. Polialquilenglicoles termoplásticos adecuados para su uso como vehículos termorreversibles, incluyen polietilenglicol que tiene un peso molecular de

aproximadamente 100 a aproximadamente 20,000, por ejemplo, de aproximadamente 100 a aproximadamente 8,000 Daltons. Oxidos de polialquileno termoplásticos adecuados, incluyen óxido de polietileno que tiene un peso molecular de aproximadamente 100,000 a aproximadamente 900,000
5 Daltons.

Materiales hidrofóbicos de bajo punto de fusión adecuados para su uso como vehículos termorreversibles, incluyen grasas, ésteres de ácido graso, fosfolípidos y ceras los cuales son sólidos a temperatura ambiente, mezclas que contienen grasas tales como chocolate; y similares. Ejemplos de
10 grasas adecuadas incluyen aceites vegetales hidrogenados tales como, por ejemplo, manteca de cacao, aceite de grano de palma hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de girasol hidrogenado y aceite de soya hidrogenado; y ácidos grasos libres y sus sales. Ejemplos de ésteres de ácido graso adecuados incluyen ésteres de ácido graso de sacarosa,
15 monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, triestearato de glicerilo, trilauroilato de glicerilo, miristato de glicerilo, GlycoWax-932, glicéridos de lauroil macrogol-32 y glicéridos de estearoil macrogol-32.

Ejemplos de fosfolípidos adecuados incluyen fosfatidilcolina,
20 fosfatidilserina, fosfatidilinositol y ácido fosfatídico. Ejemplos de ceras adecuadas que son sólidas a temperatura ambiente incluyen cera de carnauba, cera de esperma de ballena, cera de abejas, cera de candelilla, cera de laca, cera microcristalina y cera de parafina.

Polímeros termoplásticos adecuados para su uso como vehículos termorreversibles, incluyen derivados de celulosa hinchables en agua termoplásticos, polímeros insolubles en agua termoplásticos, polímeros de vinilo termoplásticos, almidones termoplásticos y resinas termoplásticas, y

5 combinaciones de los mismos.

Derivados de celulosa hinchables en agua termoplásticos adecuados incluyen hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), carboximetilcelulosa (CMC), . hidroxipropilcelulosa entrelazada, hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxibutilcelulosa (HBC), hidroxietilcelulosa

10 (HEC), hidroxipropiletilcelulosa, hidroxipropilbutilcelulosa, hidroxipropiletilcelulosa, y sales, derivados, copolímeros y combinaciones de los mismos.

Polímeros insolubles en agua termoplásticos adecuados incluyen etilcelulosa, alcoholes polivinílicos, acetato de polivinilo, policaprolactonas,

15 acetato de celulosa y sus derivados, acrilatos, metacrilatos, copolímeros de ácido acrílico, y similares, y derivados, copolímeros y combinaciones de los mismos.

Polímeros de vinilo termoplásticos adecuados incluyen acetato de polivinilo, alcohol polivinílico y polivinilpirrolidona (PVP). Ejemplos de

20 almidones termoplásticos adecuados para su uso como vehículos termorreversibles se describen, por ejemplo, en la patente de E.U.A. No. 5,427,614. Ejemplos de resinas termoplásticas adecuadas para su uso como vehículos termorreversibles, incluyen damarinas, mastique, colofonia, laca,

sandáracas, y éster de glicerol de colofonia. En una modalidad, el vehículo termorreversible para producir un núcleo mediante moldeo, se selecciona de polialquilenglicoles, óxidos de polialquileño, y combinaciones de los mismos.

En modalidades en las cuales la cubierta comprende un
5 ingrediente activo que se usa para tener liberación inmediata de la forma de dosificación, la cubierta se prepara de preferencia mediante moldeo libre de solvente. En dichas modalidades, un vehículo termorreversible se usa en el material fluido para producir la cubierta, dicho vehículo termorreversible
seleccionado de preferencia de polietilenglicol con un peso molecular
10 promedio en peso de aproximadamente 1450 a aproximadamente 20000, óxido de polietileno con un peso molecular promedio en peso de aproximadamente 100,000 a aproximadamente 900,000, y similares.

En una modalidad de la invención, la cubierta se aplica al núcleo mediante cubierta con un manto. En los métodos de cubierta con un manto, se
15 aplican películas moldeadas a lados opuestos de un núcleo, es decir, una tableta comprimida, usando moldes giratorios, y se sellan juntas en una forma esencialmente de borde a borde en una línea de sellado que se extiende alrededor del núcleo en un sitio deseado. Se posicionan los moldes, de modo que las superficies estén en relación de apoyo con alguna otra, formando de
20 esta manera un agarre entre las mismas. Cada uno de los moldes tiene una serie de depresiones de acoplamiento sobre su superficie circunferencial. Conforme el molde gira, las películas se unen y se fusionan entre sí en el agarre entre los moldes, en donde un par de depresiones de acoplamiento

forma una cavidad en la cual un núcleo se deja caer mediante un mecanismo de alimentación dosificada. Conforme el molde continúa girando, el núcleo empuja las películas en el interior de las depresiones en los moldes, y el núcleo es de esta manera envuelto y cubierto con un manto con seguridad por las películas, mientras las películas continúan siendo unidas alrededor del núcleo por los moldes. Simultáneamente con la fusión de las películas alrededor del núcleo, el núcleo cubierto con un manto es cortado por compresión de las películas por los moldes giratorios, después de lo cual se separa de las películas en la forma de una forma de dosificación individual cubierta con un manto.

Métodos y aparatos de cubierta con un manto útiles se describen, por ejemplo, en las patentes de E.U.A. Nos. 5,146,730 y 5,459,983, cuya descripción se incorpora en la presente como referencia. Con relación a la patente 5,146,730 y la figura 13 en particular, películas moldeadas 36 y 37 se forman sobre tambores de moldeo giratorios 42 y 43, los cuales son enfriados por un refrigerante. Las películas son alimentadas a través de una serie de tambores giratorios a moldes 38 y 39 en forma de tambor, los cuales giran sincrónicamente con algún otro. Los moldes 38 y 39 están dispuestos simétricamente respecto a algún otro alrededor de un plano central funcional 54 del aparato de cubierta con un manto general. Las películas 36 y 37 entran en contacto entre sí en el agarre entre los moldes 38 y 39. Ahí, los núcleos son cubiertos con un manto con el recubrimiento, y las dos películas se sellan juntas y se cortan.

Específicamente, se crea una tela conforme las películas 36 y 37 convergen y son comprimidas juntas. Las películas se adhieren entre sí. Después de que emergen entre los moldes 38 y 39, la tela que contiene a los núcleos cubiertos con un manto pasa entre un par de rodillos de enderezar 63.

- 5 La tela es estirada, y los núcleos cubiertos con un manto se separan y caen por sí mismos en receptáculos de producto 65.

Con relación a la figura 20 de la patente 5,146,730, cada molde 38, 39 tiene una pluralidad de depresiones 108, las cuales cooperan con depresiones correspondientes en el otro molde. Las cavidades de estas
10 depresiones están configuradas para recibir un sólo núcleo. Las cavidades son definidas por costillas 109 que se cierran juntas para cortar los núcleos cubiertos con un manto de la tela. Dientes 115 sobre los bordes de los moldes 38, 39, sujetan las películas 36, 37.

- Los núcleos cubiertos con un manto pueden lavarse y secarse, y
15 opcionalmente procesarse además, si se desea.

En otra modalidad, la cubierta es aplicada de nuevo al núcleo mediante cubierta con un manto; sin embargo, las películas que se usan para producir la cubierta comprenden cada una porciones visualmente distintas, por ejemplo, rayas. Las películas se aplican mediante el método de cubierta con
20 un manto descrito en la solicitud de E.U.A. copendiente comúnmente asignada, números de serie 10/146471, presentada en mayo 15 de 2002, y 10/146722, presentada en mayo 15 de 2002. Con relación en general a las figuras 9 a 11 en la misma, el aparato de moldeo 30 de la película para este

método de cubierta con un manto, comprende un tambor de moldeo 34, cuya superficie exterior 36 es enfriada para solidificar por lo menos parcialmente materiales de recubrimiento que entran en contacto con el mismo. Un extrusor de ranura 38 de cámaras múltiples deposita la película sobre el tambor de moldeo 34. El extrusor 38 comprende divisiones 58, 60, 62 que dividen el interior 44 en cuatro cámaras 64, 66, 68, 70. Las cámaras 64, 66, 68, 70 pueden contener cada una, materiales de recubrimiento visualmente diferentes, es decir, materiales de recubrimiento de colores diferentes. Cada división tiene un borde de hoja decreciente 94, 96, 98 que controla el flujo del material de recubrimiento sobre el tambor de moldeo 34. Los materiales de recubrimiento se suministran a las cámaras, por ejemplo, desde tubos de alimentación 72, 74. Una hendidura abierta 78 se localiza en el fondo del extrusor de ranura 38. La hendidura 78 comunica con cada cámara 64, 66, 68, 70. El extrusor de ranura es calentado para calentar los materiales de recubrimiento hasta un estado fluido, que dependiendo del material, puede estar en la escala de aproximadamente 40 a 250°C.

Con relación a las figuras 14 a 16 de la solicitud 10/146471, presentada en mayo 15 de 2002, puede usarse un aparato de cubierta con un manto 102 para su uso con películas moldeadas que tienen porciones visualmente distintas similares a las descritas en las patentes de E.U.A. Nos. 5,146,730 y 5,459,983. En particular, las películas moldeadas 32, 32' son movidas en una forma continua, por una serie de rodillos 106, 108, 110, 106', 108', 110' hacia un par de moldes giratorios de coacción 112, 112', los cuales

están posicionados simétricamente en cualquier lado del plano de simetría central 104 del aparato 102. Los moldes giratorios 112, 112' giran sobre sus ejes de rotación AR, AR', respectivamente, formando de esta manera un agarre entre los mismos. El agarre entre los moldes giratorios 112, 112' está en el plano de simetría central 104 mencionado anteriormente, y las películas a rayas 32, 32' se hacen pasar a través de los mismos.

El aparato de cubierta con un manto 102 incluye también medios de dispensación de núcleos 118, los cuales contienen un suministro de núcleos 10 y los dispensan hacia el agarre en una forma sincronizada. Los medios de dispensación de núcleos 118 están alineados también con el plano de simetría central 104. Los medios de dispensación de núcleos 118 orientan y dispensan cada núcleo 10, de modo que el núcleo 10 entra en contacto simultáneamente con las superficies de contacto 32a, 32a' de las películas a rayas convergentes 32, 32' conforme el núcleo 10 entra en el agarre, con su plano de simetría transversal 16 estando en el plano de simetría central 104 del aparato de cubierta con un manto 102, y las transiciones de color 92a, 92a' de las películas 32, 32', respectivamente, estando en el plano de simetría conjugado 18 del núcleo 10. Las películas 32, 32' son estiradas entonces simétricamente alrededor de los lados opuestos de cada núcleo 10.

La figura 15 de la solicitud 10/146471, presentada en mayo 15 de 2002, muestra el posicionamiento adecuado de los núcleos 10 entre las películas a rayas 32, 32' conforme entran en el agarre entre los moldes 112, 112', y respecto a las transiciones de color 92a, 92b, 92c, 92a', 92b', 92c' de

cada película 32, 32'. Todas las transiciones de color 92a, 92b, 92c, 92a', 92b', 92c' están alineadas con el plano de simetría conjugado 16 de un núcleo 10 correspondiente.

Además, el aparato de cubierta con un manto 102 incluye de
5 preferencia medios de registro 120 (mostrados esquemáticamente en la figura 14 de la solicitud 10/146471, presentada en mayo 15 de 2002), para asegurar que las rayas a colores (no mostradas) de las películas 32, 32' estén alineadas adecuadamente con alguna otra antes de pasar entre los moldes giratorios 112, 112'. Los medios de registro 120 aseguran también que las
10 posiciones de los núcleos 10 dispensados sean adecuadas respecto a las transiciones de color 92a, 92b, 92c, 92a', 92b', 92c', de modo que la transición entre los colores en los productos resultantes 122 coincida adecuadamente con alguna otra y el plano de simetría conjugado 18 de cada núcleo 10.

Una vista en perspectiva esquemática aumentada de los moldes
15 giratorios 112, 112' en forma de tambor se provee en la figura 16 de la solicitud 10/146471, presentada en mayo 15 de 2002. Los moldes giratorios 112, 112' son sustancialmente idénticos a algún otro, teniendo cada uno una superficie circunferencial exterior 124, 124' con una serie de depresiones 126, 126' sobre la misma. Cada depresión 126, 126' está dispuesta de modo que
20 su longitud 130, 130' esté alineada paralela al eje de rotación AR, AR' de su molde giratorio respectivo 112, 112'. Cada depresión 126 en un molde 112 coopera con una depresión correspondiente 126' en el otro molde 112'. Además, el número de hileras de depresiones 126, 126' debe corresponder al

número de transiciones de color 92a, 92b, 92c, 92a', 92b', 92c' entre las rayas 84, 86, 88, 90, 84', 86', 88', 90' en las tiras a rayas 32, 32', respectivamente, que pasan entre los moldes 112, 112'.

La orientación de las películas a rayas 32, 32' conforme pasan
5 entre los moldes giratorios 112, 112' es tal que, por ejemplo, rayas rojas 84, 88 de una película 32, coinciden con las rayas rojas 84', 88' de la otra película 32', y rayas amarillas 86, 90, 86', 90' de cada película 32, 32', respectivamente, coinciden asimismo con alguna otra. Los medios de registro 120 del aparato de cubierta con un manto 102 pueden usarse para facilitar la
10 orientación de las películas 32, 32', de modo que se mejoran la coincidencia y alineación de las transiciones de color de cada película.

Conforme los moldes giratorios 112, 112' giran, los núcleos 10 son dispensados hacia el agarre entre los moldes 112, 112', de modo que son orientados con sus longitudes alineadas paralelas a los ejes de rotación AR, AR' de los moldes 112, 112', y cada núcleo 10 es alineado de esta manera
15 adecuadamente para ser recibido entre un par de depresiones de coacción 126, 126'. Los moldes giratorios 112, 112' continúan girando, y las películas 32, 32' son selladas entre sí por los rebordes elevados 128, 128' de las depresiones de coacción 126, 126', alrededor del núcleo 10, formando de esta
20 manera una costura 134 de la película, la cual está en el plano de simetría transversal 16 del núcleo 10. Los rebordes elevados 128, 128' cortan también a través de las películas unidas 32, 32', y la costura 134 de la película alrededor de cada núcleo 10 cubierto con un manto, liberando de esta manera

los productos 122 del núcleo cubierto con un manto, de las películas unidas 32, 32'.

La costura 134 de la película creada puede comprender bordes de película colindantes. También es posible tener una costura 134 de la película, en donde el borde de corte de una película 32 se traslapa ligeramente con el borde de corte de la otra película 32', por una cantidad casi igual al espesor de las películas 32, 32'. En forma alternativa, la costura 134 de la película podría formarse de modo que los bordes de corte de las películas 32, 32' sean alineados con algún otro alrededor del núcleo 10, pero estén separados ligeramente por una distancia que es casi igual al espesor de las películas 32, 32'.

Si se desea estéticamente, las películas 32, 32' pueden alinearse de modo que los productos resultantes 122 tengan una costura 134 de la película, en donde una raya de un color (por ejemplo, una raya roja 84) (o distinción visual) de una película 32 colinde o se traslape con una raya de otro color (por ejemplo, una raya amarilla 90') (o distinción visual) de la otra película 32', para formar un producto 122 que tiene un "diseño de tablero", es decir, teniendo cuatro cuadrantes de colores rojo y amarillo alternos (u otras distinciones visuales).

Las figuras 17 a 19 de la solicitud 10/146471, presentada en mayo 15 de 2002, describen un aparato de moldeo de película alternativo 136 para su uso con procedimientos de cubierta con un manto. El aparato de moldeo de película alternativo 136 incluye medios receptores de la película,

tales como una correa de moldeo de metal convencional 140 que está montada sobre dos tambores giratorios 142, 144, para recibir la película 138 que es moldeada sobre los mismos. Los tambores giratorios 142, 144 giran, haciendo de esta manera que la correa de moldeo 140 se mueva en las direcciones indicadas por las flechas J y K. Una placa de calentamiento 148 puede estar posicionada adyacente a la correa de moldeo 140 para calentar la correa de moldeo 140 antes de moldear la película sobre la misma. Una placa de enfriamiento 150 está posicionada adyacente a la correa de moldeo 140 para enfriar la correa de moldeo 140 después de que la película es moldeada sobre la misma.

El aparato de moldeo de película alternativo 136 incluye además medios de deposición de la película, tales como un extrusor de ranura de cámaras múltiples alterno 146, para depositar la película 138, en una forma semicontinua, sobre la correa de moldeo 138. Como con el extrusor de ranura 38 discutido anteriormente, el extrusor de ranura alterno 146 incluye divisiones interiores 152, 154, 156 que forman cámaras interiores 158, 160, 162, 164 para contener material de recubrimiento visualmente distinto 166, 168 en las mismas. Se provee también una hendidura 170, a través de la cual los materiales de recubrimiento 166, 168 salen de las cámaras 158, 160, 162, 164 y sobre la correa de moldeo 140, creando de esta manera una película a rayas 138.

El extrusor de ranura alterno 146 incluye también medios de suministro, tales como tubos de alimentación 182, 184 para suministrar los

materiales de recubrimiento 166, 168 a cada una de las cámaras 158, 160,
 162, 164, y medios de control de flujo, tales como una compuerta deslizable
 180 para controlar el flujo de los materiales de recubrimiento 166, 168 desde
 las cámaras 158, 160, 162, 164. Cada una de las divisiones interiores 152,
 5 154, 156 del extrusor de ranura alterno 146 tiene medios de control de rayado,
 tales como un borde de hoja decreciente, que controla el flujo de los
 materiales de recubrimiento 166, 168 que salen de las cámaras 158, 160, 162,
 164. Una diferencia notable entre el extrusor de ranura 38 descrito
 anteriormente y el presente extrusor de ranura alterno 146, es que el extrusor
 10 de ranura alterno 146 está conectado a un motor convencional, de modo que
 se mueve alternamente en las direcciones indicadas por la flecha M en la
 figura 18 de la solicitud 10/146471, presentada en mayo 15 de 2002.

Inicialmente, tubos de alimentación 182, 184 suministran
 materiales de recubrimiento 166, 168 de dos colores, tales como rojo y
 15 amarillo, respectivamente, a cámaras alternas 158, 160, 162, 164,
 respectivamente, del extrusor de ranura alterno 146. Dentro de las cámaras
 158, 160, 162, 164, los materiales de recubrimiento 166, 168 llegan a ser o se
 mantienen como líquido y fluido. La placa de enfriamiento 150 solidifica por lo
 menos parcialmente el material de recubrimiento 166, 168 tras el contacto
 20 físico con la superficie de la correa de moldeo 140 que forma la película
 transversalmente a rayas 138.

Después de que los materiales de recubrimiento 166, 168, la
 placa de calentamiento 148 y la placa de enfriamiento 150 han alcanzado sus

temperaturas deseadas, una porción 198 de la correa de moldeo 140 es calentada por la placa de calentamiento 148, y es hecha avanzar entonces por los tambores giratorios 142, 144 hasta una posición bajo el extrusor de ranura alterno 146. La compuerta deslizante 180 se mueve entonces hacia una

5 posición, la cual abre la hendidura 170 hasta el espesor que se desee para la película a rayas 180. Aunque los tambores giratorios 142, 144 y la correa de moldeo 140 continúan siendo estacionarios, los materiales de recubrimiento 166, 168 salen de las cámaras 158, 160, 162, 164 a lo largo de los bordes de hoja decrecientes (no mostrados), a través de la hendidura 170 y sobre la

10 porción calentada 198 de la correa de moldeo 140, la cual mantiene brevemente el material de recubrimiento 166, 168 en un estado fluido sustancialmente líquido.

Simultáneamente con el flujo de los materiales de recubrimiento 166, 168 sobre la correa de moldeo 140, el extrusor de ranura alterno 146 se

15 mueve desde una primera posición 194 hasta una segunda posición 196, en donde es detenido temporalmente. Tan pronto como el extrusor de ranura alterno 146 alcanza su segunda posición 196, la compuerta deslizante 180 se mueve hacia una posición cerrada, bloqueando de esta manera la hendidura 170, y deteniendo temporalmente el flujo de los materiales de recubrimiento

20 166, 168, lo cual da como resultado la formación de un segmento de película 200. El segmento de película 200 tiene rayas rojas 172, 176 y rayas amarillas 174, 178 alternas, orientadas transversalmente, con transiciones de color rectas y consistentes 186, 188, 190 entre las mismas.

Después, los tambores giratorios 142, 144 mueven la correa de moldeo 140, de modo que el segmento de película 200 es movido, y una porción recién calentada de la correa de moldeo 140 es posicionada bajo el extrusor de ranura alterno 140. El primer segmento de película 200 es enfriado, mientras que el segundo segmento de película es moldeado sobre la correa de moldeo 140.

Cuando se desee moldear un segmento de película subsecuente, con el extrusor de ranura alterno 146, ahora en su segunda posición 196, y la correa de moldeo 140 mantenida estacionaria, la compuerta deslizante 180 es movida de nuevo hacia una posición la cual abre la hendidura 170 por una cantidad que es igual al espesor deseado para la película a rayas 138. Conforme los materiales de recubrimiento 166, 168 salen sobre la correa de moldeo 140, el extrusor de ranura alterno 146 se mueve de su segunda posición 196 de regreso a su primera posición 194, en donde es detenido de nuevo temporalmente. Conforme los materiales de recubrimiento 166, 168 están siendo moldeados sobre la correa de moldeo 140, el primer borde del nuevo segmento de película se encontrará y se unirá con el segundo borde 204 del primer segmento de película 200. Después de que el extrusor de ranura alterno 146 regresa a su primera posición 194, la compuerta deslizante 180 se mueve de nuevo hacia su posición cerrada, bloqueando de esta manera la hendidura 170 y deteniendo temporalmente el flujo de los materiales de recubrimiento 166, 168, lo cual da como resultado la creación de un nuevo segmento de película que es unido al primer segmento

de película 200.

Los pasos del procedimiento anterior se repiten continuamente, resultando en un procedimiento de moldeo de la película que es semicontinuo, y el cual produce una cinta continua de película transversalmente a rayas 138.

- 5 La película transversalmente a rayas 138 es removida continuamente de la correa de moldeo 140 por un raspador u otro dispositivo, y alimentada entonces en el aparato de cubierta con un manto de molde giratorio 102 para cubrir con un manto los núcleos 10 como se describió anteriormente. Sin embargo, debido a que el aparato de moldeo de la película alternativo 136
- 10 produce una película 138 que tiene rayas que están orientadas transversalmente, los moldes giratorios 208, 208' tienen depresiones 210, 210' que están orientadas de modo que sus longitudes están alineadas perpendicularmente a los ejes de rotación de sus moldes giratorios respectivos. Además, los medios de dispensación de núcleos usados con el
- 15 mismo orientan y dispensan cada núcleo 10 hacia el agarre entre el primer extremo de los moldes 208, 208', es decir, de modo que uno de los extremos 12, 14 de cada capleta 10 entra en contacto simultáneamente con las películas convergentes 138, 138' conforme el núcleo 10 entra al agarre.

- Las figuras 22 a 30 de la solicitud 10/146471, presentada en
- 20 mayo 15 de 2002, están dirigidas a un aparato de cubierta con un manto alternativo para producir películas con porciones visualmente distintas, el cual incluye el aparato de moldeo de la película alternativo 136 descrito anteriormente. Una película transversalmente a rayas es alimentada, junto con

núcleos, en el aparato de cubierta con un manto alternativo para generar productos de dos colores, cada uno teniendo una costura de la película que sólo circunscribe parcialmente el núcleo, y la cual está en un plano de referencia que es diferente del plano de referencia en el cual está la transición
5 de color del producto.

El aparato de cubierta con un manto alternativo incluye un sistema transportador 220 que comprende una serie de rodillos 222 orientados horizontalmente y pares de rodillos 224, 226, 228 para sostener y transportar la película transversalmente a rayas 138. Medios de dispensación
10 de núcleos 230 están posicionados arriba del sistema transportador 220 y la película 138 con el propósito de dispensar núcleos 10 sobre la película 138 en la orientación requerida con respecto a las transiciones de color 186, 188, 190. Los medios de dispensación de núcleos 230 incluyen alimentadores de tablillas 234, 236 que orientan los núcleos, según se requiera para un
15 posicionamiento adecuado sobre la película 138. Los medios de dispensación de núcleos 230 incluyen además una tablilla de posicionamiento de núcleos 238 y un émbolo 240 del núcleo posicionado arriba de la tablilla de posicionamiento 238.

Se alimentan núcleos 10 desde la tolva 232, a través de los
20 alimentadores de tablillas 234, 236, hacia la tablilla de posicionamiento 238. Los núcleos 10', 10", 10" se alinean, extremo 12 a extremo 14 y, de esta manera, cada núcleo es movido a lo largo de la tablilla de posicionamiento 238 en una forma sustancialmente continua por el núcleo detrás del mismo.

Cuando un núcleo 10' es empujado más allá de las barras de apoyo 248, 250, y deja de ser sostenido por las mismos, y cuando la posición de una transición de color 186 de la película 138 está en el plano de simetría conjugado 18' del núcleo 10', medios de registro 242 envían una señal a un motor, el cual
5 mueve el émbolo 240 hacia arriba y hacia abajo hasta que el núcleo 10' entra en contacto con la película 138 y descansa sobre la misma. Cuando el émbolo 240 alcanza su posición más superior, se detiene momentáneamente hasta que el siguiente núcleo 10' es movido más allá de las barras de apoyo 248, 250 contenidas dentro de la tablilla de posicionamiento 238. Los eventos
10 anteriores se repiten continuamente, en tanto los núcleos 10 sean alimentados y movidos a través de la tablilla de posicionamiento 238.

La porción de inicio del sistema transportador 220, es decir, la porción que se localiza entre el aparato de moldeo de la película alternativo 136 y una distancia corta sobre el lado opuesto de la tablilla de
15 posicionamiento del núcleo 238, comprende rodillos 222 orientados horizontalmente. La película 138 es movida por los rodillos 222 orientados horizontalmente a lo largo de su porción de inicio. La porción restante del sistema transportador 220, el cual se localiza entre una distancia corta más allá de la tablilla de posicionamiento 238 y los moldes giratorios 260, 262,
20 comprende pares de rodillos 224, 226, 228. Como se muestra esquemáticamente en la figura 26 de la solicitud 10/146471, presentada en mayo 15 de 2002, los rodillos individuales de pares secuenciales de rodillos 224, 226, 228, se mueven sobre pivote gradualmente y secuencialmente hacia

arriba desde el plano horizontal, en incrementos de aproximadamente 10 grados para cada par sucesivo de rodillos 224, 226, 228, partiendo cerca de la tablilla de posicionamiento 238. En consecuencia, conforme la película 138 se aproxima a los moldes giratorios 260, 262, la película 138 es plegada longitudinalmente alrededor de los núcleos 10.

Los moldes giratorios 260, 262 giran y cooperan con algún otro para formar un agarre entre los mismos, en el cual los núcleos 10 y la película 138 son alimentados. Asimismo, cada uno de los moldes 260, 262 tiene depresiones 282, 284, dispuestas circunferencialmente en una hilera sobre la superficie de cada molde 260, 262. Las depresiones 282, 284 tienen cada una rebordes elevados para sellar y cortar la película unida 138 alrededor de los núcleos 10, cubriendo de esta manera los núcleos 10 con un manto. Sin embargo, los moldes giratorios 260, 262 se orientan de modo que giran en el plano horizontal, más que en el plano vertical como lo hacen los moldes giratorios 112, 112', 208, 208' discutidos anteriormente. Además, cuando los núcleos 10 son alimentados en el agarre, la película 138 es plegada y unida parcialmente alrededor de los mismos. Además, los núcleos 10 parcialmente cubiertos con un manto son alimentados sucesivamente, es decir, uno por uno, en el agarre entre los moldes 260, 262.

La cubierta puede aplicarse también al núcleo usando un aparato de formación de vacío. La solicitud de patente de E.U.A. copendiente comúnmente asignada, números de serie 10/146471, presentada en mayo 15 de 2002, y 10/146722, presentada en mayo 15 de 2002, describen dichos

aparatos.

Con relación a las figuras 31 a 44 de la solicitud 10/146471, presentada en mayo 15 de 2002, un aparato de formación de vacío 292 incluye una primera pluralidad de placas gruesas porosas individuales 294, un primer sistema transportador 296 y un segundo sistema transportador 298. El primer y segundo sistemas transportadores 296, 298 están dispuestos en serie con algún otro, creando de esta manera una trayectoria individual a lo largo de la cual las placas gruesas porosas 294 se mueven en forma semicontinua. El primer y segundo sistemas transportadores 296, 298 se proveen con fuentes de vacío convencionales que aplican un vacío a cada una de las placas gruesas porosas 294, mientras se mueven a lo largo del aparato.

El aparato de formación de vacío 292 incluye además una segunda pluralidad de placas gruesas porosas individuales 304 y un tercer sistema transportador 306 que mueve las placas gruesas porosas 304 a lo largo de una segunda trayectoria, la cual se muestra mediante la flecha GG en la figura 31. El tercer sistema transportador 306 está posicionado entre el primer y segundo sistemas transportadores 296, 298.

Un mecanismo giratorio 308 está posicionado también entre el primer y segundo sistemas transportadores 296, 298. El mecanismo giratorio 308 mantiene simultáneamente juntas dos de las placas gruesas, es decir, una placa gruesa 294 y una placa gruesa 304 correspondiente, y las hace girar juntas, de modo que la placa gruesa 304, primero arriba, es invertida y

posicionada sobre el fondo.

Cada placa gruesa porosa 294, 304 tiene por lo menos una depresión 310, 312, respectivamente, dimensionada y configurada para recibir temporalmente, pero ajustadamente en la misma, un núcleo 10 que va a ser
5 cubierto con un manto.

Es posible obtener productos cubiertos con un manto de colores múltiples que tengan transiciones de color orientadas en una variedad de diferentes formas usando diferentes combinaciones de las placas gruesas con películas transversalmente y longitudinalmente a rayas. Sin embargo, dentro
10 de un aparato de formación de vacío particular, la orientación de las depresiones 310, 312 en todas las placas gruesas 294, 304 debe ser longitudinal o, en forma alternativa, la orientación de las depresiones 310, 312 en todas las placas gruesas 294, 304 debe ser transversal (o de otra manera alineadas con la orientación de las rayas sobre las películas).

15 El aparato de formación de vacío 292 incluye además un primer par de rodillos 338, 340 que tienen una película 342 montada sobre los mismos. El primer par de rodillos 338, 340 está posicionado cerca del primer sistema transportador 296, de modo que la primera película 342 es suspendida arriba de la primera pluralidad de placas gruesas porosas 294. Un
20 segundo par de rodillos 344, 346 que tiene una segunda película 348 montada sobre los mismos, es posicionado cerca del segundo sistema transportador 298, de modo que la segunda película 348 es también suspendida arriba de la primera pluralidad de placas gruesas porosas 294.

El aparato de formación de vacío 292 incluye también un primer dispositivo de registro 350 posicionado cerca del primer sistema transportador 296 para posicionar adecuadamente la primera película 342 respecto a un núcleo 10 que está posicionado dentro de la depresión 310 de la placa gruesa porosa 294. Un segundo dispositivo de registro 352 está posicionado cerca del segundo sistema transportador 298 para posicionar adecuadamente la segunda película 348 respecto a un núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto que está posicionado dentro de la depresión 310 de otra de las placas gruesas porosas 294.

10 El aparato de formación de vacío 292 incluye también una primera prensa de anillo 354 y un primer cortacinta 356 que están posicionados cerca del primer sistema transportador 296 y que se mueven en una forma alterna. Además, una segunda prensa de anillo 358 y un segundo cortacinta 360 están posicionados cerca del segundo sistema transportador 15 298. La primera y segunda prensas de anillo 354, 358 tienen cada una, una configuración abierta, tal como una forma en O, o una forma oval, como se observa desde arriba, de modo que se forma un pasaje 362, 364, respectivamente, a través de las mismas. Cada una de las prensas de anillo 354, 358 tiene también un borde de contacto 366, 368, respectivamente, 20 configurado para entrar en contacto con la primera y segunda películas 342, 348, respectivamente, sin dañarlas. Cada una de las prensas de anillo 354, 358 está dimensionada y configurada de modo que los bordes de contacto 366, 368 circunscriben un núcleo 10 en los mismos.

El primer y segundo cortacintas 356, 360 tienen cada uno, una depresión 370, 372, respectivamente, que está dimensionada y configurada para recibir en la misma una porción de un núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto que tiene ya un recubrimiento de película aplicado al mismo. El

5 primer cortacinta 356 está orientado para mirar hacia la placa gruesa porosa 294 posicionada bajo el mismo, mientras que el segundo cortacinta 360 está orientado para mirar hacia la placa gruesa porosa 304 posicionada bajo el mismo. El primer y segundo cortacintas 356, 360 se mueven también alternamente.

10 La primera película 342 es montada sobre un primer par de rodillos 338, 340 y estirada entre los mismos, de modo que la primera película 342 es posicionada entre el primer sistema transportador 296 y la primera pluralidad de placas gruesas porosas 294 sobre un lado, y la primera prensa de anillo 354 y la primera cortacinta 356 sobre el otro lado. Asimismo, la

15 segunda película 348 es montada sobre un segundo par de rodillos 344, 346 y estirada entre los mismos, de modo que la segunda película 348 es posicionada entre el segundo sistema transportador 298 y la primera pluralidad de placas gruesas porosas 294 sobre un lado, y la segunda prensa de anillo 360 y la segunda cortacinta 362 sobre el otro lado.

20 Inicialmente, el primer, segundo y tercer sistemas transportadores 296, 298, 306 se ajustan en movimiento, moviendo de esta manera las placas gruesas porosas 294, 304 en las direcciones indicadas por las flechas EE, FF, GG, respectivamente, en la figura 31 de la solicitud

10/146471, presentada en mayo 15 de 2002. El primer sistema transportador 296 mueve una de las placas gruesas porosas 294 hacia una posición que está inmediatamente antes de la primera estación 378. Un núcleo 10 es colocado en la depresión 310 de esta placa gruesa porosa 294, y mantenido
5 firmemente en la depresión 310 por el vacío mencionado anteriormente, el cual es aplicado continuamente a la placa gruesa 294 y las demás sobre el transportador 298, por una primera fuente de vacío 300.

La placa gruesa 294 es movida después por el primer sistema transportador 296 hacia la primera estación 378. El movimiento de la placa
10 gruesa 294 cesa temporalmente cuando el primer dispositivo de registro 350 confirma que el núcleo 10 es posicionado adecuadamente. Aunque la placa gruesa 294 es momentáneamente estacionaria, se sopla aire caliente a través de la primera prensa de anillo 354, ablandando de esta manera la primera película 342 hasta un estado formable. La primera prensa de anillo 354 es
15 movida entonces, de modo que el borde de contacto 366 de la primera prensa de anillo 354 presiona la primera película 342 sobre la superficie de trabajo 314 de la placa gruesa 294 y en contacto con la mitad superior del núcleo 10.

La primera película 342 calentada es jalada simultáneamente sobre el núcleo 10, y de esta manera producida para conformarse a la forma
20 de la mitad superior del núcleo 10 mediante el vacío mencionado anteriormente. Después, la primera prensa de anillo 354 es retraída, y la placa gruesa 294 es movida hacia la segunda estación 380, en donde es detenida temporalmente. Aunque la placa gruesa 294 y el núcleo 10 son

temporalmente estacionarios, se sopla aire frío sobre la primera película 342 y núcleo 10, enfriando y moldeando de esta manera la primera película 342 en conformidad con la mitad superior del núcleo 10.

Con relación a las figuras 36 a 44 de la solicitud 10/146471,
5 presentada en mayo 15 de 2002, después de que ha transcurrido tiempo suficiente para enfriar y moldear la primera película 342 sobre el núcleo 10, la placa gruesa 294 y el núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto son movidos una distancia predeterminada por el primer sistema transportador 296 hacia la tercera estación 382 del aparato de formación de vacío 292 y
10 detenidos ahí temporalmente, de modo que el núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto es alineado con la depresión 370 y el borde de corte 374 de la primera cortacinta 356. La primera cortacinta 356 es movida hasta que el núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto es recibido ajustadamente dentro de la depresión 370 y el borde de corte decreciente 374 entra en
15 contacto y corta a través de la primera película 342 estrechamente alrededor del perímetro del núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto. La primera cortacinta 356 es alejada entonces de la placa gruesa 294.

La placa gruesa 294 y el núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto son movidos después hacia la cuarta estación o estación giratoria 384
20 del aparato de formación de vacío 292 y, de nuevo, detenidos temporalmente, después de lo cual el núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto es transferido hacia una de las placas gruesas 304, de la manera siguiente: El tercer sistema transportador 306 mueve una de las placas gruesas 304 en

posición en la estación giratoria 384, de modo que es invertido respecto a la placa gruesa 294 que lleva el núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto sobre la misma. Después de que la placa gruesa 294 es movida una distancia predeterminada, de modo que el núcleo 10 parcialmente cubierto con un

5 manto es alineado con la depresión 312 de la placa gruesa invertida 304, el primer sistema transportador 296 mantiene la placa gruesa 294 y el núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto temporalmente estacionario en la estación giratoria 384. La placa gruesa 304 es movida entonces hacia el

10 núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto hasta que el núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto es mantenido dentro de las depresiones 310, 312 de las placas gruesas 294, 304 (como se muestra en las figuras 31 y 40 de la solicitud 10/146471, presentada en mayo 15 de 2002). El vacío que se ha aplicado a la placa gruesa porosa 294 es discontinuado, y las placas gruesas 294, 304 son hechas girar con el núcleo 10 parcialmente cubierto con

15 un manto entre las mismas, con lo cual la placa gruesa 294 que sostiene al núcleo 10 es invertida, y la placa gruesa 304 es movida en una posición cara arriba. La placa gruesa 294 ahora invertida, es alejada ahora de la placa gruesa 304 cara arriba, y llega a ser una de las placas gruesas 304 que se mueven a lo largo de la trayectoria mostrada por la flecha GG en la figura 31

20 de la solicitud 10/146471, presentada en mayo 15 de 2002. La placa gruesa 304 cara arriba es movida después sobre el segundo sistema transportador 298, y llega a ser una de las placas gruesas 294 que se mueven a lo largo de la trayectoria mostrada por las flechas EE, FF en la figura 31 de la solicitud

10/146471, presentada en mayo 15 de 2002. Después, se aplica un vacío al núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto, manteniendo de esta manera el núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto dentro de la depresión 310 de la placa gruesa 294, que está moviéndose ahora sobre el segundo sistema transportador 298, de modo que la porción no cubierta del núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto es expuesta.

La placa gruesa 294 y el núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto, son movidos por el segundo sistema transportador 298 hacia la quinta estación 386 del aparato de formación de vacío 292. El movimiento de la placa gruesa 294 cesa temporalmente cuando el segundo dispositivo de registro 352 confirma que el núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto es posicionado adecuadamente respecto a la segunda película 248. Aunque la placa gruesa 294 es momentáneamente estacionaria, se sopla aire caliente a través de la segunda prensa de anillo 358 para ablandar la segunda película 348 hasta un estado formable. La segunda prensa de anillo 358 es movida entonces, de modo que el borde de contacto 368 de la segunda prensa de anillo 358 entra en contacto con, y presiona, la segunda película 348 sobre la superficie de trabajo 314 de la placa gruesa 294 y en contacto con la porción no cubierta del núcleo 10 parcialmente cubierto con un manto.

La segunda película 248 calentada es jalada entonces sobre el núcleo 10 por un vacío aplicado por la segunda fuente de vacío 302, conformando de esta manera la segunda película 248 a la forma de la porción no cubierta del núcleo 10. Después, la segunda prensa de anillo 358 es

retraída, y la placa gruesa 294, que tiene el núcleo 10 cubierto con un manto mantenido en su depresión 310 por el vacío, es ahora movida hacia la sexta estación 388, y detenida ahí temporalmente. Se observa que, como se muestra en la figura 42 de la solicitud 10/146471, presentada en mayo 15 de 2002, la segunda película 348 traslapa parcialmente el borde de corte de la primera película 342 que ya ha sido aplicada al núcleo 10. Mientras que la placa gruesa 294 y el núcleo 10 son temporalmente estacionarios, se sopla ahora aire frío sobre la segunda película 248 y el núcleo 10, enfriando y moldeando de esta manera la segunda película 348 en conformidad con el núcleo 10.

Después de que ha transcurrido tiempo suficiente para enfriar y moldear la segunda película 348 sobre el núcleo 10, la placa gruesa 294 y el núcleo 10 cubierto con un manto son movidos una distancia predeterminada por el segundo sistema transportador 298 hasta la séptima estación 390 del aparato de formación de vacío 292, y detenidos ahí temporalmente, de modo que el núcleo 10 cubierto con un manto es alineado con la depresión 372 y el borde de corte 376 de la segunda cortacinta 360. La segunda cortacinta 360 es movida hasta que el núcleo 10 cubierto con un manto es recibido ajustadamente dentro de la depresión 372 y el borde de corte 376 entra en contacto con, y corta a través de, la segunda película 248, estrechamente alrededor del perímetro del núcleo 10 cubierto con un manto. La segunda cortacinta 360 es alejada entonces de la placa gruesa 294.

La placa gruesa 294 y el núcleo 10 totalmente cubierto con un

manto son alejados por el segundo sistema transportador 298 de la séptima estación 390. Después de que la placa gruesa 294 y el núcleo 10 cubierto con un manto están más allá de la séptima estación 390, el vacío que es aplicado a la placa gruesa 294 cesa, liberando de esta manera el producto 404 cubierto con un manto de la depresión 310.

En forma alternativa, pueden usarse placas gruesas que tengan depresiones que estén cada una circunscritas por un reborde de corte elevado capaz de cortar limpiamente la primera y segunda películas 342, 348. En forma alternativa, en lugar de colocar primero la capleta 10 en la depresión 310 de la primera placa gruesa 294, la primera película 342 podría depositarse a través de una primera placa gruesa, y entonces podría soplarse aire caliente sobre la primera película 342 para ablandarla hasta un estado formable. Entonces, podría aplicarse un vacío a través de la placa gruesa para jalar la primera película 342 en la depresión, y conformarla a la misma. Después, el núcleo 10 podría ser colocado en la depresión 310, y podría soplarse aire frío sobre la placa gruesa 294, la primera película 342 y el núcleo, para moldear la primera película 342 en conformidad con el núcleo 10. La segunda película 348 sería colocada entonces sobre la placa gruesa, arriba del núcleo 10, y podría soplarse aire caliente sobre la segunda película 348, para ablandarla hasta un estado formable. Otra placa gruesa sería movida entonces en contacto con la segunda película 348, presionando la segunda película 348 contra el núcleo 10 y la primera placa gruesa 294, conformando de esta manera la segunda película 348 al contorno del núcleo

10. Se soplaría entonces aire frío sobre la segunda película 348, moldeando de esta manera la segunda película 348 sobre la capleta 10. Por último, los rebordes de corte elevados de la depresión pueden cortar a través de la primera y segunda películas 342, 348, liberando de esta manera productos cubiertos con un manto.

Se observa que las escalas de temperatura del aire caliente y frío, así como las escalas de presión de vacío, están dentro del conocimiento de los expertos en la técnica.

En modalidades en las cuales la cubierta se aplica al núcleo mediante pulverización, inmersión, cubierta con un manto o moldeo, la cubierta se aplica de preferencia al núcleo en la forma de un material fluido. El material fluido puede comprender un componente disuelto, disperso o fundido, y opcionalmente un solvente o componente de vehículo fluido que pueda removerse opcionalmente durante el procesamiento, por ejemplo, mediante secado. Sin importar el método por el cual se aplique, la cubierta acabada, y en consecuencia el material fluido para formar la cubierta, comprende de preferencia un formador de película. Opcionalmente, la cubierta o porción de cubierta fácilmente soluble de la presente invención puede comprender además uno o más espesantes, y varios adyuvantes y/o excipientes, como es sabido en la técnica.

Cualquier formador de película conocido en la técnica es adecuado para su uso en el material fluido. Ejemplos de formadores de película adecuados incluyen, pero no están limitados a, polímeros solubles en

agua formadores de película, proteínas formadoras de película, polímeros insolubles en agua formadores de película y polímeros dependientes del pH formadores de película. En una modalidad, el formador de película puede seleccionarse de acetato de celulosa, copolímero de metacrilato de amonio tipo B, laca, hidroxipropilmetilcelulosa y óxido de polietileno, y combinaciones de los mismos.

Polímeros solubles en agua formadores de película adecuados incluyen polímeros de vinilo solubles en agua, tales como alcohol polivinílico (PVA); polícarbohidratos solubles en agua tales como hidroxipropil almidón, hidroxietil almidón, pululana, metil etil almidón, carboximetil almidón, almidones pregelatinizados y almidones modificados formadores de película; derivados de celulosa hinchables en agua tales como hidroxipropilcelulosa (HPC), hidroxipropilmetilcelulosa (HPMC), metilcelulosa (MC), hidroxietilmetilcelulosa (HEMC), hidroxibutilmetilcelulosa (HBMC), hidroxietilcelulosa (HEEC) e hidroxietilhidroxipropilmetilcelulosa (HEMPMC); copolímeros solubles en agua tales como copolímeros de éster de metacrilato y ácido metacrílico, copolímeros de polietilenglicol y alcohol polivinílico, copolímeros de polivinilpirrolidona y óxido de polietileno; y derivados y combinaciones de los mismos.

Polímeros dependientes del pH formadores de película adecuados, incluyen derivados de celulosa entéricos tales como, por ejemplo, ftalato de hidroxipropilmetilcelulosa, succinato-acetato de hidroxipropilmetilcelulosa, ftalato-acetato de celulosa; resinas naturales, tales

como laca y zeína; derivados de acetato entéricos tales como, por ejemplo, ftalato-acetato de polivinilo, ftalato-acetato de celulosa, acetato de dimetilcelulosa-acetaldehído; y derivados de acrilato entéricos tales como, por ejemplo, polímeros basados en polimetacrilato tales como poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:2, que está disponible comercialmente de Rohm Pharma GmbH bajo el nombre comercial EUDRAGIT S, y poli(ácido metacrílico, metacrilato de metilo) 1:1, que está disponible comercialmente de Rohm Pharma GmbH bajo el nombre comercial EUDRAGIT L, y similares, y derivados, sales, copolímeros y combinaciones de los mismos.

10 Un compuesto de hidroxipropilmetilcelulosa adecuado para su uso como un polímero termoplástico soluble en agua formador de película es "HPMC 2910", que es un éter de celulosa que tiene un grado de sustitución de aproximadamente 1.9 y una sustitución molar de hidroxipropilo de 0.23 y que contiene, con base en el peso total del compuesto, de aproximadamente 29% a aproximadamente 30% de grupos metoxilo, y de aproximadamente 7% a aproximadamente 12% de grupos hidroxipropilo. El HPMC 2910 está disponible comercialmente de The Dow Chemical Company bajo la marca METHOCEL E. METHOCEL E5, que es un grado de HPMC-2910 adecuado para su uso en la presente invención, tiene una viscosidad de aproximadamente 4 a 6 cps (4 a 6 milipascales-segundos) a 20°C en una solución acuosa a 2%, determinada mediante un viscosímetro Ubbelohde. En forma similar, METHOCEL E6, que es otro grado de HPMC-2910 adecuado para su uso en la presente invención, tiene una viscosidad de

aproximadamente 5 a 7 cps (5 a 7 milipascas-segundos) a 20°C en una solución acuosa a 2%, determinada mediante un viscosímetro Ubbelohde. METHOCEL E15, que es otro grado de HPMC-2910 adecuado para su uso en la presente invención, tiene una viscosidad de aproximadamente 15000 cps
5 (15 milipascas-segundos) a 20°C en una solución acuosa a 2%, determinada mediante un viscosímetro Ubbelohde. Como se usa en la presente, "grado de sustitución" significa el número promedio de grupos sustituyentes unidos a un anillo de anhidroglucosa, y "sustitución molar de hidroxipropilo" significa el número de moles de hidroxipropilo por mol de
10 anhidroglucosa.

Un copolímero de polietilenglicol y alcohol polivinílico adecuado, está disponible comercialmente de BASF Corporation bajo la marca KOLLICOAT IR.

Como se usa en la presente, "almidones modificados" incluye
15 almidones que han sido modificados mediante entrelazamiento, modificados químicamente para mejorar la estabilidad u optimizar el rendimiento, o modificados físicamente para mejorar las propiedades de solubilidad u optimizar el rendimiento. Ejemplos de almidones químicamente modificados son bien conocidos en la técnica, e incluyen típicamente los almidones que
20 han sido tratados químicamente para reemplazar algunos de sus grupos hidroxilo con grupos éster o éter. El entrelazamiento, como se usa en la presente, puede ocurrir en almidones modificados cuando dos grupos hidroxilo en moléculas de almidón vecinas se enlazan químicamente. Como

se usa en la presente, "almidones pregelatinizados" o "almidones de uso instantáneo", se refieren a almidones modificados que han sido premojados, y secados después para mejorar su solubilidad en agua fría. Almidones modificados adecuados están disponibles comercialmente de varios
5 proveedores tales como, por ejemplo, A. E. Staley Manufacturing Company, y National Starch & Chemical Company. Un almidón modificado formador de película adecuado incluye los almidones pregelatinizados derivados de maíz ceroso, que están disponibles comercialmente de National Starch & Chemical Company bajo las marcas PURITY GUM y FILMSET, y derivados,
10 copolímeros, y mezclas de los mismos. Dichos almidones de maíz ceroso contienen típicamente, con base en el peso total del almidón, de aproximadamente 0% a aproximadamente 18% de amilosa, y de aproximadamente 100% a aproximadamente 88% de amilopectina.

Otros almidones modificados formadores de película adecuados,
15 incluyen los almidones hidroxipropilados, en los cuales algunos de los grupos hidroxilo del almidón han sido eterificados con grupos hidroxipropilo, usualmente mediante tratamiento con óxido de propileno. Un ejemplo de un almidón de hidroxipropilo adecuado que posee propiedades formadoras de película, está disponible de Grain Processing Company bajo el nombre
20 comercial PURE-COTE B790.

Dextrinas de tapioca adecuadas para su uso como formadores de película, incluyen las disponibles de National Starch & Chemical Company bajo los nombres comerciales CRYSTAL GUM o K-4484, y derivados de las

mismas, tales como almidón alimenticio modificado derivado de tapioca, que está disponible de National Starch and Chemical bajo el nombre comercial PURITY GUM 40, y copolímeros y mezclas del mismo.

Cualquier espesante conocido en la técnica es adecuado para su uso en el material fluido de la presente invención. Ejemplos de dichos espesantes incluyen, pero no están limitados a, hidrocoloides (referidos también en la presente como polímeros gelificantes), arcillas, almidones gelificantes y carbohidratos cristalizables, y derivados, copolímeros y mezclas de los mismos.

Ejemplos de hidrocoloides adecuados (referidos también en la presente como polímeros gelificantes) incluyen sustancias tales como alginatos, agar, goma guar, algarrobo, carragenina, tara, goma arábica, tragacanto, pectina, xantano, gelana, maltodextrina, galactomanano, pustulano, laminarina, escleroglucano, inulina, pectina, whelan, ramsan, zooglan, metilan, quitina, ciclodextrina y quitosán. Ejemplos de arcillas adecuadas incluyen esmectitas tales como bentonita, caolín y laponita; trisilicato de magnesio, silicato de aluminio y magnesio, y similares, y derivados y mezclas de los mismos. Ejemplos de almidones gelificantes adecuados incluyen almidones hidrolizados con ácido, y derivados y mezclas de los mismos. Otros hidrocoloides espesantes adecuados, incluyen soluciones poliméricas de bajo contenido de humedad, tales como mezclas de gelatina y otros hidrocoloides, a contenidos de agua de hasta aproximadamente 30% tales como, por ejemplo, las que se usan para obtener

formas de confituras "gomosas".

Otros espesantes adecuados incluyen carbohidratos cristalizables, y similares, y derivados y combinaciones de los mismos. Carbohidratos cristalizables adecuados incluyen los monosacáridos y los oligosacáridos. De los monosacáridos, se prefieren las aldohexosas, por ejemplo, los isómeros D y L de alosa, altrosa, glucosa, manosa, gulosa, idosa, galactosa, talosa, y las cetohexosas, por ejemplo, los isómeros D y L de fructosa y sorbosa, junto con sus análogos hidrogenados: por ejemplo, se prefieren glucitol (sorbitol) y manitol. De los oligosacáridos, se prefieren los 1,2-disacáridos sacarosa y trehalosa, los 1,4-disacáridos maltosa, lactosa y celobiosa, y los 1,6-disacáridos gentiobiosa y melibiosa, así como el trisacárido rafinosa, junto con la forma isomerizada de sacarosa conocida como isomaltulosa y su análogo hidrogenado isomalto. Se prefieren también otras formas hidrogenadas de disacáridos reductores (tales como maltosa y lactosa), por ejemplo, maltitol y lactitol. Además, se prefieren las formas hidrogenadas de las aldopentosas: por ejemplo, D- y L- ribosa, arabinosa, xilosa y lixosa, y las formas hidrogenadas de las aldotetrosas: por ejemplo, D- y L- eritrosa y treosa, y son ejemplificadas por xilitol y eritritol, respectivamente.

En una modalidad de la invención, el material fluido comprende gelatina como un polímero gelificante. La gelatina es un polímero termogelificante natural. Es una mezcla insípida e incolora de proteínas derivadas de la clase albuminosa que es a menudo soluble en agua caliente.

Se usan comúnmente dos tipos de gelatina - tipo A y tipo B. La gelatina tipo A es un derivado de materias primas tratadas con ácido. La gelatina tipo B es un derivado de materias primas tratadas con álcali. El contenido de humedad de la gelatina, así como su resistencia de gel (bloom), composición y condiciones de procesamiento originales de la gelatina, determinan su temperatura de transición entre líquido y sólido. El bloom es una medida estándar de la resistencia de un gel de gelatina, y se correlaciona estrechamente con el peso molecular. El bloom se define como el peso en gramos que se requiere para mover 4 mm un émbolo de plástico de 1.27 cm de diámetro en un gel de gelatina a 6.67%, que ha sido mantenido a 10°C durante 17 horas. En una modalidad preferida, el material fluido es una solución acuosa que comprende gelatina de piel de cerdo a 20% de bloom 275, gelatina de hueso a 20% de bloom 250, y aproximadamente 60% de agua.

Gomas de xantano adecuadas, incluyen las disponibles de C. P. Kelco Company, bajo los nombres comerciales KELTROL 1000, XANTROL 180 o K9B310.

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

"Almidón hidrolizado con ácido", como se usa en la presente, es un tipo de almidón modificado que resulta de tratar una suspensión de almidón con ácido diluido a una temperatura abajo del punto de gelatinización del almidón. Durante la hidrólisis con ácido, la forma granular del almidón se

mantiene en la suspensión de almidón, y la reacción de hidrólisis concluye mediante neutralización, filtración y secado, una vez que se haya logrado el grado de hidrólisis deseado. Como resultado, se reduce el tamaño molecular promedio de los polímeros de almidón. Los almidones hidrolizados con ácido

5 (conocidos también como "almidones de escaso punto de ebullición"), tienden a tener una viscosidad en caliente mucho menor que el mismo almidón nativo, así como fuerte tendencia a gelificar cuando se enfrían.

La expresión "almidones gelificantes", como se usa en la presente, incluye aquellos almidones que, cuando se combinan con agua y se

10 calientan a una temperatura suficiente para formar una solución, forman después un gel tras enfriamiento a una temperatura abajo del punto de gelificación del almidón. Ejemplos de almidones gelificantes incluyen, pero no están limitados a, almidones hidrolizados con ácido tales como los disponibles de Grain Processing Corporation bajo el nombre comercial PURE-SET B950;

15 difosfato de hidroxipropil almidón, tal como el disponible de Grain Processing Corporation bajo el nombre comercial PURE-GEL B990, y mezclas de los mismos.

Materiales hidrofóbicos adecuados de bajo punto de fusión incluyen grasas, ésteres de ácido graso, fosfolípidos y ceras. Ejemplos de

20 grasas adecuadas incluyen aceites vegetales hidrogenados tales como, por ejemplo, manteca de cacao, aceite de grano de palma hidrogenado, aceite de semilla de algodón hidrogenado, aceite de girasol hidrogenado y aceite de soya hidrogenado; y ácidos grasos libres y sus sales. Ejemplos de ésteres de

ácido graso adecuados incluyen ésteres de ácido graso de sacarosa, monoglicéridos, diglicéridos y triglicéridos, behenato de glicerilo, palmitoestearato de glicerilo, monoestearato de glicerilo, triestearato de glicerilo, trilaurilato de glicerilo, miristato de glicerilo, GlycoWax-932, glicéridos de lauroil macrogol-32 y glicéridos de estearoil macrogol-32. Ejemplos de fosfolípidos adecuados incluyen fosfatidilcolina, fosfatidilserina, fosfatidilinositol y ácido fosfatídico. Ejemplos de ceras adecuadas incluyen cera de carnauba, cera de esperma de ballena, cera de abejas, cera de candelilla, cera de laca, cera microcristalina y cera de parafina; mezclas que contienen grasa tales como chocolate; y similares.

Carbohidratos no cristalizables adecuados, incluyen azúcares no cristalizables tales como polidextrosa, e hidrolizados de almidón, por ejemplo, jarabe de glucosa, jarabe de maíz y jarabe de maíz de alto contenido de fructosa; y alcoholes de azúcar no cristalizables tales como jarabe de maltitol.

Solventes adecuados para uso opcional como componentes del material fluido incluyen agua; solventes orgánicos polares tales como metanol, etanol, isopropanol, acetona, y similares; y solventes orgánicos no polares tales como cloruro de metileno, y similares; y mezclas de los mismos.

El material fluido para fabricar la cubierta mediante pulverización, inmersión, cubierta con un manto o moldeo, puede comprender opcionalmente adyuvantes o excipientes, los cuales pueden comprender hasta aproximadamente 30% en peso del material fluido. Ejemplos de adyuvantes o excipientes adecuados incluyen plastificadores, supresores de pegajosidad,

humectantes, agentes tensioactivos, agentes antiespumantes, colorantes, saborizantes, edulcorantes, opacificadores, y similares. Plastificadores adecuados para producir el núcleo, la cubierta, o una porción de los mismos mediante moldeo incluyen, pero no están limitados a, polietilenglicol; 5 propilenglicol; glicerina; sorbitol; citrato de trietilo; citrato de tributilo; sebacato de dibutilo; aceites vegetales tales como aceite de ricino, aceite de colza, aceite de oliva y aceite de ajonjolí; agentes tensioactivos tales como polisorbatos, lauril sulfato de sodio y dioctil sulfosuccinatos de sodio; monoacetato de glicerol; diacetato de glicerol; triacetato de glicerol; gomas 10 naturales; triacetina; citrato de acetiltributilo; oxalato de dietilo; malato de dietilo; fumarato de dietilo; malonato de dietilo; ftalato de dioctilo; succinato de dibutilo; tributirato de glicerol; aceite de ricino hidrogenado; ácidos grasos; triglicéridos y glicéridos sustituidos; y similares, y/o mezclas de los mismos. En una modalidad, el plastificador es citrato de trietilo. En ciertas modalidades, la 15 cubierta está sustancialmente libre de plastificadores, es decir, contiene menos de aproximadamente 1%, por decir, menos de aproximadamente 0.01% de plastificadores.

Las aberturas pueden hacerse en la cubierta en cualquier forma. Una variedad de métodos para crear aberturas o agujeros en recubrimientos, 20 se conoce en la técnica farmacéutica y otras técnicas, y cualquiera de éstos puede usarse. Como lo apreciarán los expertos en la técnica, diferentes métodos para hacer las aberturas pueden llevar por sí mismos a combinación con diferentes métodos de fabricación de la forma de dosificación y/o

aplicación de la cubierta a la misma. El método para hacer las aberturas depende también de la naturaleza y la composición de la cubierta, y el recubrimiento exterior si está presente. Las aberturas pueden formarse en la cubierta de la presente invención en cualquiera de varios pasos diferentes en el procedimiento, dependiendo en parte del procedimiento usado para aplicar la cubierta al núcleo. Para modalidades en las cuales la cubierta se aplica al núcleo mediante cubierta con un manto, las aberturas pueden formarse durante la formación de la película moldeada, después de la formación de la película moldeada pero antes de la aplicación de la película al núcleo, durante la aplicación de la película al núcleo, o después de la aplicación de la película al núcleo. Para modalidades en las cuales la cubierta se aplica al núcleo mediante inmersión, transferencia, pulverización o moldeo, las aberturas pueden formarse en el material de la cubierta durante la aplicación de la cubierta al núcleo, o después de la aplicación de la cubierta al núcleo.

Por ejemplo, pueden usarse métodos ablativos que usan erosión, fusión o vaporización de la cubierta mediante erosión con chorro de agua, aspersión de arena, molienda, vaporización con arco eléctrico, ruptura dieléctrica, chisporroteo de haz iónico, maquinado abrasivo ultrasónico, chorro de fluido cavitante o evaporación láserica, para hacer las aberturas. Pueden usarse procedimientos mecánicos tales como punzonado, perforación, ranurado, penetración, taladrado, protección seguida de inmersión, o remoción al vacío, para hacer las aberturas. Pueden usarse medios químicos tales como reacciones con ácido, reacciones con base, lavado con solvente,

ataque con ácido con protección, fotograbado con protección, ataque químico húmedo anisotrópico, ataque químico húmedo isotrópico, hidrofobización por la cual puntos de un material no mezclable con agua se imprimen, por ejemplo, sobre un rodillo, o un efecto de máscara quemada, para hacer las

5 aberturas. Pueden usarse métodos que incluyan la aplicación de calor, tales como fusión con un hierro caliente, maquinado láserico, evaporación con arco eléctrico, cavitación o fusión ultrasónica, calentamiento con microondas, métodos de alto contenido de energía tales como métodos de plasma, curación polimérica selectiva infrarroja, o calentamiento por inducción con

10 aditivos ferrosos, para hacer las aberturas. Por último, pueden usarse también métodos aditivos tales como aplicación de un baño, inmersión, lavado con solvente, cubierta del núcleo con un manto de un material tejido, cadenas o cintas, recubrimiento por pulverización con un material protector y remoción del material protector mediante incompatibilidad hidrofóbica o con el solvente,

15 pulverización a través de una hoja protectora usando cintas de material, o formación de filamentos o telas o esteras en la cubierta, para crear aberturas.

En una modalidad de la invención, la cubierta se aplica al núcleo mediante moldeo de ciclo cero o de ciclo térmico, como se describió anteriormente, y las aberturas se forman mediante una o más salientes sobre

20 la superficie interior de por lo menos uno de los ensambles de moldes. Cada saliente, la cual se ajusta para forma y tamaño según se desee, protege un pequeño sitio sobre un núcleo subyacente, dejando atrás una abertura en la cubierta en el sitio de la saliente. Los ensambles de moldes pueden

comprender una pluralidad de salientes que forman una pluralidad de aberturas correspondientes en la cubierta. Las salientes pueden localizarse sobre la superficie interior de sólo un ensamble de moldes, por decir, el ensamble de moldes superior, o pueden localizarse dentro de sólo una porción, es decir, un cuadrante de la superficie interior de un ensamble de moldes, según se desee. O las salientes pueden disponerse para formar diseños, símbolos, palabras, y similares, en la cubierta. Véase las figuras 17a y 17b.

En otra modalidad de la invención, la cubierta se aplica al núcleo mediante cubierta con un manto, usando películas visualmente homogéneas como se describe en las patentes de E.U.A. Nos. 5,146,730 y 5,459,983, o películas que tienen porciones visualmente distintas como se describe en la solicitud de E.U.A. copendiente comúnmente asignada, número de serie 10/146471, presentada en mayo 15 de 2002, y 10/146722, presentada en mayo 15 de 2002. En cualquier caso, las películas moldeadas usadas para el paso de cubierta con un manto se perforan antes, durante o después del procedimiento de cubierta con un manto.

En una modalidad en la cual la cubierta se aplica al núcleo mediante cubierta con un manto, las aberturas pueden formarse durante la formación de la película moldeada mediante el método mecánico de moldear las aberturas en la película usando una superficie de moldeo adecuadamente configurada y texturizada, por ejemplo, rodillo de formación de película enfriado (superficie exterior 36 del tambor de moldeo 34 en la solicitud

10/146471, presentada en mayo 15 de 2002). Texturas adecuadas incluyen superficies con salientes bastante altas, que la película vertida no envolverá las salientes, dejando de esta manera aberturas en la película enfriada. La figura 7 describe dicho rodillo de formación 1010 que tiene una superficie

5 1020 que tiene una textura adecuada que crea huecos, hendiduras o áreas abiertas en la película. Las películas llegan a los rodillos 1040 del molde que contienen ya aberturas.

En una segunda modalidad en la cual la cubierta se aplica al núcleo mediante cubierta con un manto, las aberturas pueden hacerse

10 mecánicamente mediante penetración o punzonado en la película moldeada después de que se forma, y antes de su aplicación al núcleo. Por ejemplo, las figuras 8 y 9 describen aparatos de perforación 1030 localizados entre los rodillos de formación 1010 y los rodillos 1040 del molde. El aparato de perforación hace aberturas mediante perforación o punzonado en la película

15 formada. En otra de dichas modalidades que usan el método de formación de vacío para aplicar la cubierta al núcleo mediante cubierta con un manto, la película se forma a vacío sobre una placa de formación de vacío (es decir, una pluralidad de placas gruesas porosas 294 como se describe en la solicitud presentada en mayo 15 de 2002) en las formas de la cavidad para depositar

20 los núcleos en la depresión, y entonces las aberturas se forman antes de insertar los núcleos. En una de dichas modalidades particulares, la película configurada con depresiones se forma a partir de la placa de formación (es decir, la pluralidad de placas gruesas porosas 294), y viaja hacia un aparato

de perforación. En otra modalidad particular, la película configurada con depresiones permanece en contacto con la placa de formación (es decir, la pluralidad de placas gruesas porosas 294), y las aberturas se forman en la misma mediante métodos ablativos adecuados antes de la inserción de los
5 núcleos. Un método ablativo particularmente adecuado para esta aplicación usa un láser que "quema" las aberturas en la película formada en la forma, tamaño y diseño deseados.

Otra modalidad particular en donde las aberturas se forman en la cubierta antes de su aplicación al núcleo mediante cubierta con un manto, se
10 describe en la figura 10. Este método usa la cubierta de la cápsula (que comprende gelatina, almidón, éteres de celulosa u otros materiales adecuados, como es sabido en la técnica y como se describe en la presente) para cubrir con un manto el núcleo de la forma de dosificación. La cubierta de la cápsula se forma en dos porciones 1210 sumergiendo pasadores de acero
15 en una solución de material de la cubierta en forma fluida, como es sabido en la técnica. El material de la cubierta se solidifica entonces sobre los pasadores de acero. Antes de remover las cubiertas de la cápsula solidificadas de los pasadores de formación, se usan medios adecuados tales como, por ejemplo, un láser, para quemar las aberturas en la cubierta de la cápsula en el tamaño,
20 forma y diseño deseados. Los núcleos 1220 son cubiertos entonces con un manto con las cubiertas 1210 de la cápsula como es sabido en la técnica, por ejemplo, colocando en caliente las mitades de la cubierta de la cápsula en tabletas comprimidas, como se describe en las patentes de E.U.A. Nos.

5,415,868, 6,126,767, 5,464,631, 5,460,824, 5,317,849, 5,511,361, 5,609,010, 5,795,588 y 6,080,426 y en la solicitud del PCT No. WO 97/37629, para producir una forma de dosificación 1230 de la presente invención.

En una tercera modalidad, las aberturas pueden formarse en la cubierta durante la aplicación de la cubierta al núcleo. En dichas modalidades, la cubierta puede aplicarse al núcleo mediante cualquier método adecuado, por ejemplo, cubierta con un manto, inmersión, transferencia, pulverización o moldeo.

Por ejemplo, en una modalidad en donde la cubierta se aplica mediante cubierta con un manto, la superficie de los moldes giratorios 1040 tiene una textura adecuada que crea huecos, hendiduras o áreas abiertas en la cubierta mediante perforación, penetración o punzonado conforme el núcleo está siendo cubierto con un manto con la película moldeada.

Un ejemplo de un método para formar aberturas en la cubierta durante la aplicación de la cubierta al núcleo mediante un procedimiento de inmersión, se describe en la figura 11. En este método, el núcleo es sostenido durante la inmersión por un soporte 1310 equipado con uno o más, de preferencia una pluralidad, de pasadores de protección 1320 que sostienen al núcleo, y protegen las áreas que se dejan sin cubrir por la cubierta. La forma, el tamaño y la disposición de los pasadores de protección 1320, determinan la forma, el tamaño y el diseño de las aberturas en la cubierta.

Otro ejemplo de un método para formar aberturas en la cubierta durante la aplicación de la cubierta al núcleo mediante un procedimiento de

inmersión, se describe en la figura 12. Ahí, el núcleo es sumergido en un material de cubierta espumado 1420. Las burbujas de aire en la espuma se convertirán en aberturas 1430 en la cubierta solidificada acabada. En una modalidad similar, las aberturas se crean durante la aplicación de la cubierta sumergiendo el núcleo en una suspensión sin igual de cera sólida en el material de la cubierta formador de película. La suspensión sin igual se deposita sobre el núcleo junto con el material de la cubierta. El material de la cubierta se solidifica entonces. Después, se aplica calor para fundir la suspensión sin igual de cera, dejando aberturas en la cubierta en el tamaño y la forma de la suspensión sin igual de cera. En otra modalidad, el núcleo se sumerge en un material fluido, por ejemplo, polímero que reacciona y se solidifica tras la activación por radiación ultravioleta, luz o calor. En este método, una fuente de energía altamente específica o dirigida tal como un láser, se usa para solidificar selectivamente la porción de la cubierta destinada para permanecer sobre la tableta. Después de este tratamiento, el fluido restante se drena o se hace salir con el lavado. En una modalidad similar, la superficie del núcleo puede recubrirse con un polvo, después de lo cual puede usarse un láser para fundir selectivamente porciones del polvo, dejando polvo sin fundir en donde se deseen aberturas. El material restante continúa siendo un polvo, y se agita.

Un ejemplo de un método preferido para formar aberturas en la cubierta durante la aplicación de la cubierta al núcleo mediante un método de transferencia similar a la impresión, se describe en la figura 13. La superficie

de una placa de transferencia 1510 tiene una imagen grabada con picos y valles. El material de la cubierta se aplica en forma fluida a la superficie de la placa de transferencia 1510, y llena selectivamente los valles, pero no cubre los picos. Un aplicador de "cojinete de impresión" 1520 selecciona el material de la cubierta en el diseño de la imagen a partir de la placa de transferencia 1510 y deposita, o transfiere, el material de la cubierta en el diseño deseado sobre la superficie del núcleo. Las placas de transferencia ofrecen la ventaja de permitir la aplicación indirecta del diseño a la forma de dosificación. Otro método adecuado para aplicar selectivamente con un baño el material de la cubierta sobre el núcleo, es mediante recubrimiento con polvo, por ejemplo, deposición electrostática, como se describe en la solicitud del PCT No. WO 01/57144. Otro método adecuado para aplicar selectivamente con un baño el material de la cubierta sobre el núcleo, es mediante impresión con chorro de tinta, como se describe en la misma.

En una cuarta modalidad, las aberturas pueden formarse en la cubierta después de que la cubierta se aplica al núcleo. Una de dichas modalidades se describe en la figura 14. Ahí, el núcleo 1610 tiene salientes 1620, la cubierta 1630 se aplica hasta rodear el núcleo completo, y entonces las salientes se muelen, por ejemplo, mediante un par de muelas abrasivas giratorias 1640 que exponen el núcleo no recubierto (es decir, crean aberturas 1650). En otro ejemplo, la cubierta se aplica al núcleo como capas múltiples de una película, por ejemplo, mediante cubierta con un manto. Áreas de la película se queman entonces selectivamente con un láser para crear

aberturas en la superficie de la cubierta en el diseño deseado y teniendo alguna profundidad deseada. En otra de dichas modalidades, se usa un procedimiento de concreción para depositar la cubierta. El material de la cubierta pulverizado se aplica a la superficie del núcleo, y se aplica entonces calor para fundir parcialmente, pero no completamente, las partículas de polvo, creando una superficie porosa de la cubierta.

Otros métodos preferidos para formar aberturas en la cubierta después de su aplicación al núcleo, usan métodos mecánicos tales como punzonado, penetración, taladrado, cuchilla caliente y fusión. Uno de dichos métodos mecánicos se describe en las figuras 15A y 15B. La figura 15A describe el uso de pasadores o cuchillas calientes que funden y/o hacen por perforación las aberturas en la cubierta. La figura 15B describe el taladrado de aberturas en la cubierta. Las puntas de fusión o perforación descritas en las figuras 15A y 15B pueden formar la superficie (o "extremidad activa") de un mecanismo que usa punzones o un mecanismo que usa rodillos.

Otro método mecánico adecuado incluye hacer las aberturas mediante punzonado en la cubierta formada como se describe en las figuras 16a y 16b. En esta modalidad particular, el material de la cubierta punzonado permanece en la cavidad creada por el punzón; sin embargo, una porción de la superficie del núcleo llega a quedar expuesta como parte del interior de la cavidad. Métodos alternativos para formar aberturas en la cubierta después de su aplicación al núcleo, incluyen métodos ablativos tales como aspersión de granos de arena, molienda, vaporización con arco eléctrico, ruptura

dieléctrica, chisporroteo de haz iónico, maquinado abrasivo ultrasónico, chorro de fluido cavitante, evaporación láserica; métodos químicos tales como reacción con ácido o base de aplicación selectiva, fotograbado químico; y métodos térmicos tales como fusión usando pasadores calientes, maquinado
5 láserico, evaporación con arco eléctrico, cavitación o fusión ultrasónica, calentamiento con microondas, y similares. Estos métodos pueden usarse opcionalmente para remover selectivamente el material de la cubierta después de proteger primero el área de la cubierta que se desee permanezca intacta.

Se apreciará que muchos métodos adicionales que incluyen,
10 pero no están limitados a, aquellos en las amplias categorías de métodos ablativos, mecánicos, químicos, térmicos o aditivos, aunque no se ejemplifican específicamente en la presente, son adecuados para formar las aberturas en la cubierta de la presente invención.

Por ejemplo, después de que la película sale de aparato de
15 moldeado pero antes de que sea alimentada al aparato de cubierta con un manto, las hojas de la película pueden someterse a un procedimiento mecánico tal como punzonado, perforación, ranurado, penetración o taladrado para formar una o más aberturas en las hojas de la película. Por ejemplo, pueden formarse hendiduras en la película moldeada o extruida mediante
20 métodos ablativos, mecánicos, químicos, térmicos o aditivos.

El siguiente ejemplo no limitativo ilustra mejor la invención.

EJEMPLO

Parte A: preparación del núcleo de la tableta comprimida

Un núcleo de la tableta comprimida, que comprende 500 mg de acetaminofén como el ingrediente activo, se prepara a partir de los siguientes componentes:

	Ingrediente	mg/núcleo
10	I.- Ingrediente activo y excipientes	
	acetaminofén, USP	500.0
	Celulosa pulverizada, NF	40.0
	Almidón pregelatinizado, NF	10.0
	Almidón glicolato de sodio, NF	10.0
	II.- Agente de granulación	
	Almidón, NF	40.0
	Agua purificada, USP	c.s.
	III. Auxiliares de secado	
	Estearato de magnesio, NF	3.2
	Total	603.2

15 El ingrediente y los excipientes de la parte I se pesan en las proporciones provistas, y se añaden a un tazón de una granuladora de lecho fluidizado tal como una granuladora marca AEROMATIC. El agente de granulación (parte II) se prepara añadiendo el agua purificada a un tanque de procesamiento con aproximadamente 15 gramos de agua por cada gramo de

20 almidón NF. El almidón se mezcla lentamente, y la mezcla se calienta hasta que la temperatura alcance aproximadamente 82 a 84°C. Con los componentes de la parte I en un estado fluidizado calentado y una temperatura de aire de entrada de 75 a 85°C, el agente de granulación se

pulveriza sobre los polvos. Después de que todo el agente de granulación ha sido pulverizado, los polvos granulados se secan hasta un contenido de humedad de aproximadamente 1.4 a 19%, según se determina mediante pérdida en el secado usando, por ejemplo, un analizador marca

5 COMPUTRAC. La granulación desecada se tamiza entonces, por ejemplo, usando un estator de tamiz marca GLATT QUICK número 3, tamiz No. 1.5 mm, 1,000 RPM. La granulación tamizada y desecada se mezcla entonces con los polvos de la parte III usando un mezclador adecuado tal como un mezclador de cubiertas gemelas, de cintas o planetario. La mezcla acabada

10 se carga entonces en la tolva de una máquina tableteadora giratoria, y se comprime en tabletas usando montaje cóncavo profundo redondo que tiene un diámetro de 1.11 cm. El espesor promedio de los núcleos de la tableta resultante es de aproximadamente 0.762 cm. La dureza promedio de los núcleos de la tableta resultante es de aproximadamente 10 Kp. El peso

15 promedio del núcleo de la tableta es de aproximadamente 603.2 mg.

Parte B: preparación del material de la cubierta como película moldeada para cubierta con un manto:

Una primera película moldeada basada en gelatina para cubrir

20 con un manto el núcleo de la parte A, teniendo un espesor en la escala de aproximadamente 0.050 cm, se prepara a partir de los siguientes componentes:

	Gelatina (bloom 150)	45%
	Glicerina	6%
	Sorbitol	2%
	Agua	45%
5	Colorantes	2%

Los colorantes se mezclan con el agua para formar una solución homogénea. Los gránulos de gelatina secos se añaden a la solución de colorante, y se mezclan por aproximadamente 1 minuto para humedecer complemente los gránulos de gelatina. La suspensión de gelatina se coloca en un baño de agua y se calienta a 55°C para fundir y disolver la gelatina. La glicerina y el sorbitol se mezcla entonces. La solución final se mantiene a 55°C durante aproximadamente 10 horas para evacuar el aire. La solución se mezcla entonces a baja velocidad hasta que quede uniforme (aproximadamente 5 a 15 minutos), y se transfiere a un tanque de alimentación con cámara exterior equipado con un mezclador eléctrico tipo propulsor. La solución de gelatina se mantiene a 55°C con mezcla continua durante su uso para formar la película moldeada para fabricar la primera porción de cubierta de la presente invención. La solución de gelatina se vierte entonces sobre un tambor de moldeo (rodillo de formación 1010), cuya superficie se enfría hasta una temperatura de aproximadamente 25°C para formar una película moldeada.

Una segunda película moldeada basada en gelatina que tiene espesor similar, pero un segundo color, se prepara mediante el método

descrito anteriormente.

La primera película moldeada enfriada se alimenta entonces entre dos rodillos que comprenden un aparato de perforación (1030), el cual hace aberturas en la película formada. Las aberturas son redondas, con un diámetro de 750 micras, y están dispuestas en grupos de 7, con una abertu-
5 ra central rodeada por 6 aberturas periféricas. Los grupos de 7 aberturas están separados en la película a intervalos que corresponden a las cavidades en los rodillos 1040 del molde. La segunda película moldeada enfriada se alimenta entre dos rodillos con superficies lisas, manteniéndose de esta manera
10 continua sin aberturas en la misma.

Después, la primera película perforada y la segunda película no perforada se alimentan entre los rodillos 1040 del molde, de un aparato de cubierta con un manto, junto con los núcleos de la tableta de la parte A. La primera y segundas películas se comprimen en contacto con el núcleo de la
15 tableta, y con alguna otra en una interfaz que forma una costura alrededor del cinturón del núcleo de la tableta comprimida. La forma de dosificación resultante tiene una primera porción de cubierta de un primer color que tiene aberturas en la misma, y una segunda porción de cubierta de un segundo color, que no tiene sustancialmente aberturas en la misma.

20

Ejemplo de porosidad

Se obtuvieron muestras comparativas de tabletas comprimidas obtenidas de conformidad con los procedimientos de la invención descritos en

la presente, y tapones de cápsula no de la invención que podrían usarse en cubiertas de gelatina. Las muestras se pusieron a prueba en un porosímetro de mercurio en la forma descrita anteriormente, para determinar su porosidad. Los resultados de una comparación de 10 muestras se muestran a

5 continuación:

10

% de porosidad de la invención	% de porosidad comparativa
27.77	59.95
27.57	58.12
26.62	54.17
27.96	50.23
28.86	53.8
27.64	57.25
26.94	55.32
26.68	55.57
26.66	59.79
27.37	54.19

N _ VEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Una forma de dosificación que contiene por lo menos un
ingrediente activo, que comprende un núcleo y una cubierta que rodea por lo
menos una porción del núcleo, en donde el núcleo tiene una densidad de por
lo menos aproximadamente 0.9 g/cc y un por ciento de porosidad menor de
40%, la cubierta comprendiendo una o más aberturas, la cubierta es
10 fácilmente soluble en fluidos gastrointestinales, y la forma de dosificación
provee liberación inmediata de por lo menos un ingrediente activo tras el
contacto de la forma de dosificación con un medio líquido.
- 2.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación
1, caracterizada además porque la cubierta comprende una pluralidad de
15 aberturas.
- 3.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación
1, caracterizada además porque una o más aberturas entran en contacto con
el núcleo.
- 4.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación
20 2, caracterizada además porque por lo menos una porción de la pluralidad de
aberturas expone el núcleo.
- 5.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación
1, caracterizada además porque el núcleo comprende una tableta comprimida.

6.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada además porque la tableta comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 kp/cm².

7.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 5 1, caracterizada además porque la cubierta se aplica al núcleo mediante inmersión.

8.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la cubierta se aplica al núcleo mediante moldeo.

10 9.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la cubierta se aplica al núcleo mediante cubierta con un manto.

10.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la forma de dosificación provee 15 liberación inmediata de por lo menos un ingrediente activo contenido en el núcleo tras el contacto de la forma de dosificación con un medio líquido.

11.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la cubierta comprende gelatina.

12.- La forma de dosificación de conformidad con la 20 reivindicación 1, caracterizada además porque el espesor promedio de la cubierta está en la escala de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 micras.

13.- La forma de dosificación de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizada además porque la cubierta comprende menos de aproximadamente 50% de carbohidrato cristizable.

14.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la forma de dosificación está
5 sustancialmente libre de agentes de control de carga.

15.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque un sub-recubrimiento rodea sustancialmente al núcleo.

16.- La forma de dosificación de conformidad con la
10 reivindicación 15, caracterizada además porque la primera y segunda porciones de cubierta están en contacto directo con dicho sub-recubrimiento.

17.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el diámetro o ancho de una o más aberturas es de aproximadamente 200 a aproximadamente 2000 micras.

18.- La forma de dosificación de conformidad con la
15 reivindicación 2, caracterizada además porque dicha pluralidad de aberturas está dispuesta en un diseño tal que funcionan como perforaciones, que separa un parche de la cubierta de la forma de dosificación después del contacto de la forma de dosificación con un medio de disolución adecuado.

19.- La forma de dosificación de conformidad con la
20 reivindicación 18, caracterizada además porque la separación del parche expone por lo menos aproximadamente 30% del área de superficie de una cara principal sobre dicha forma de dosificación al medio de disolución.

20.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque la pluralidad de aberturas está en un diseño circular con aberturas que tienen más de un tamaño y/o forma.

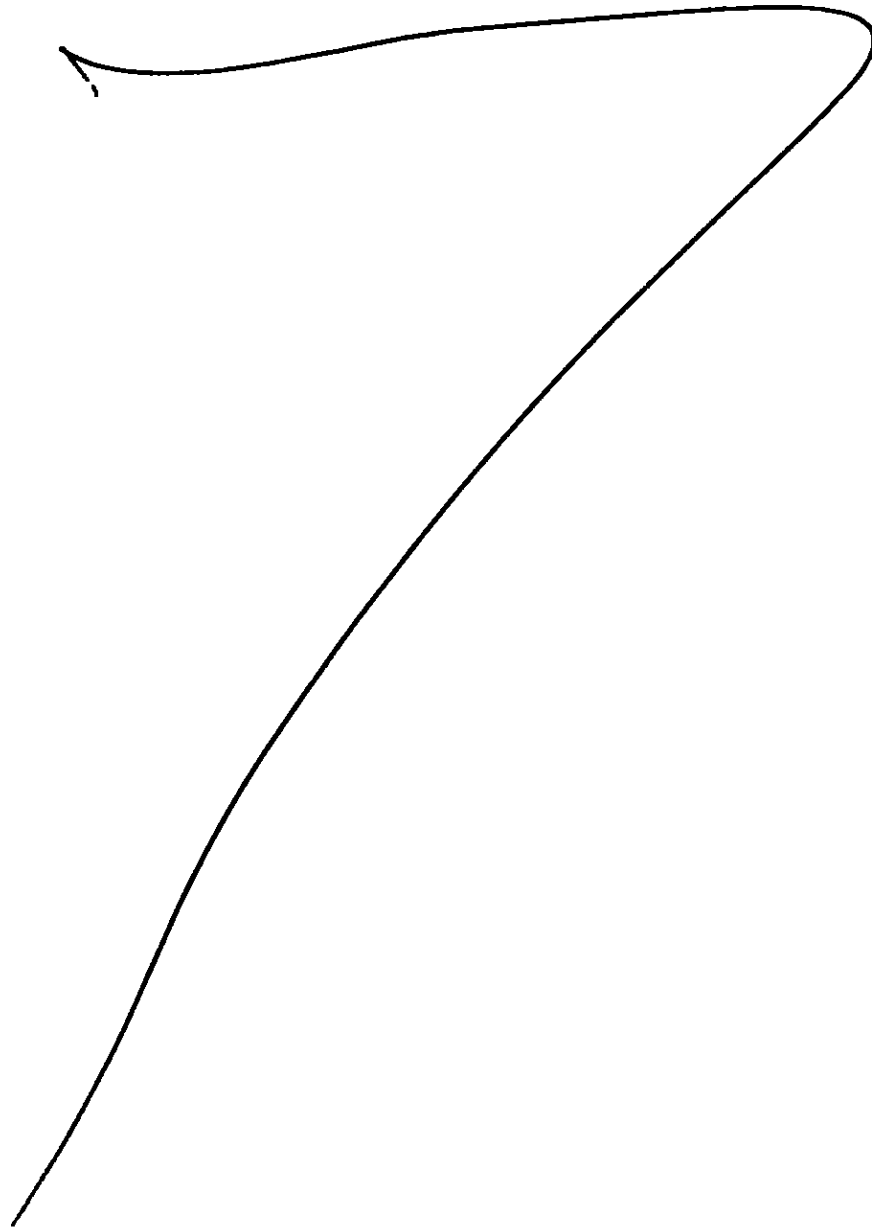


FIG. 1

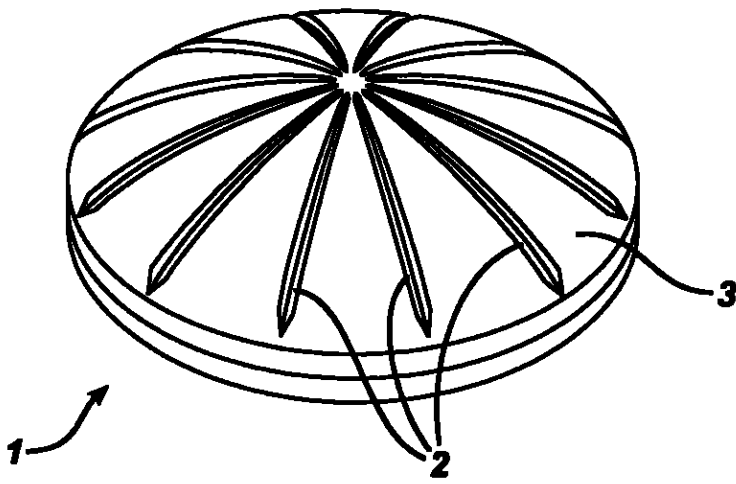


FIG. 2

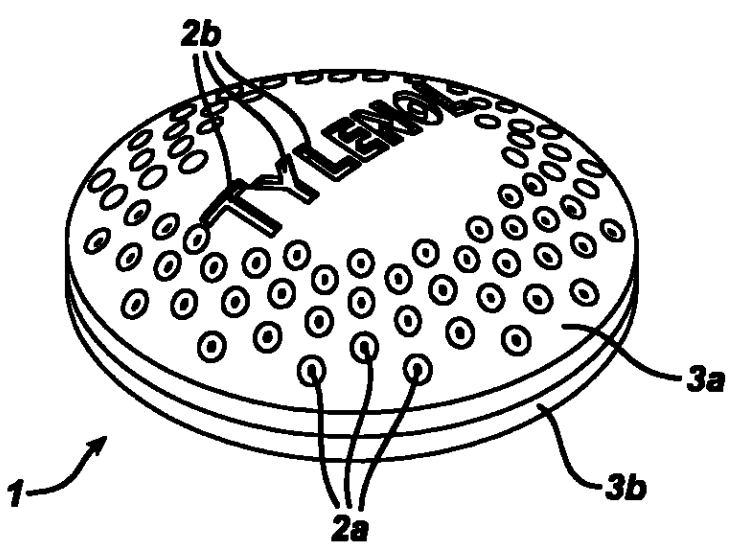


FIG. 3

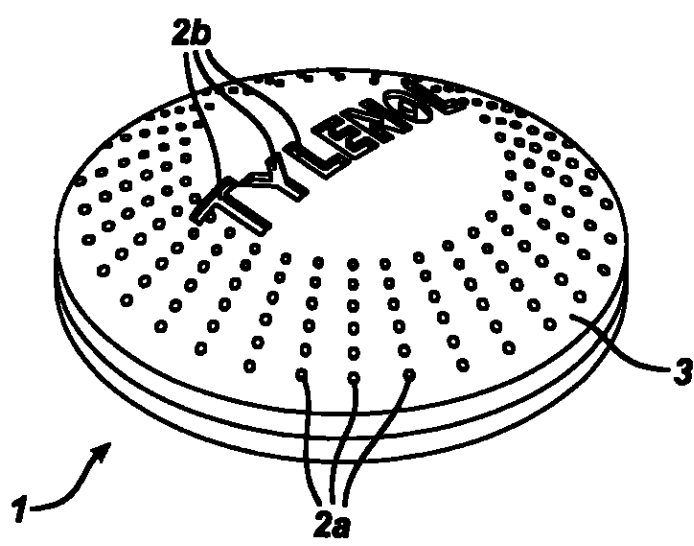


FIG. 4

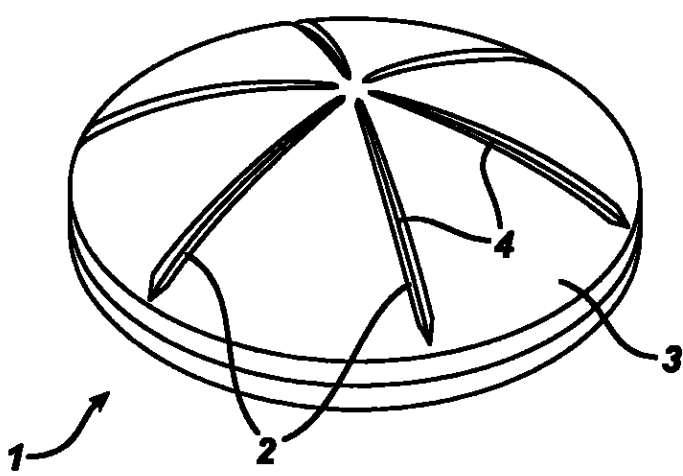


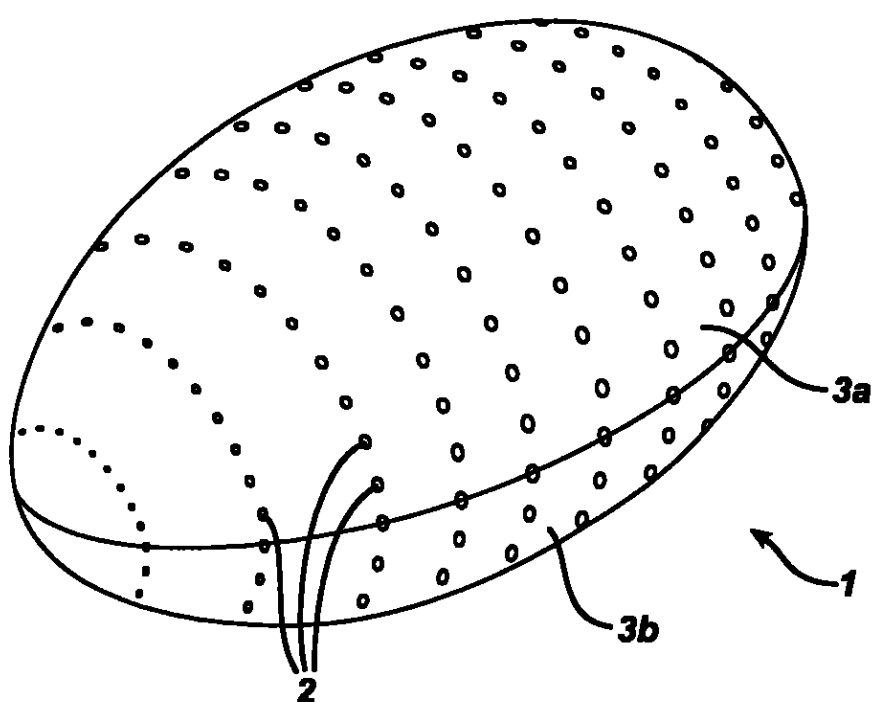
FIG. 5

FIG. 6

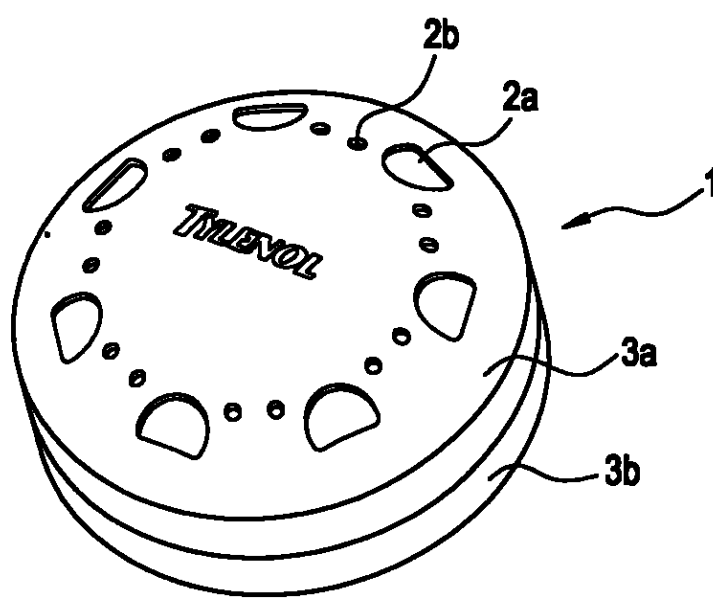


FIG. 7

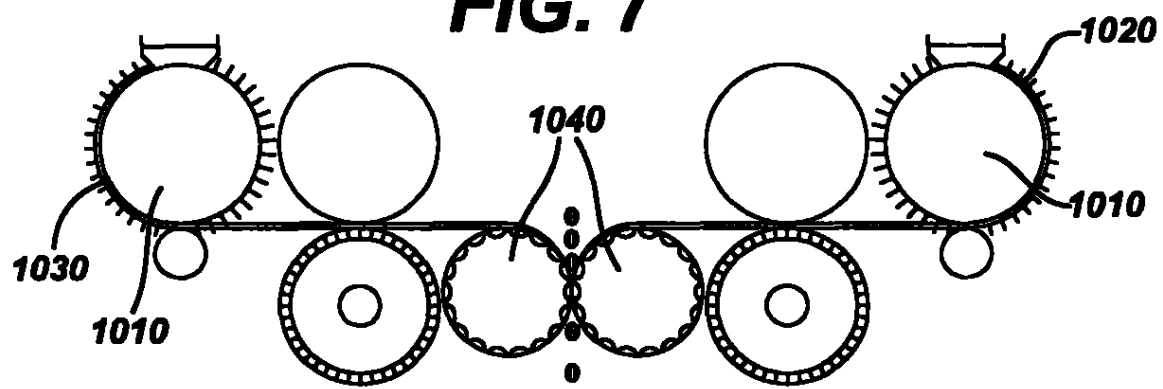


FIG. 8

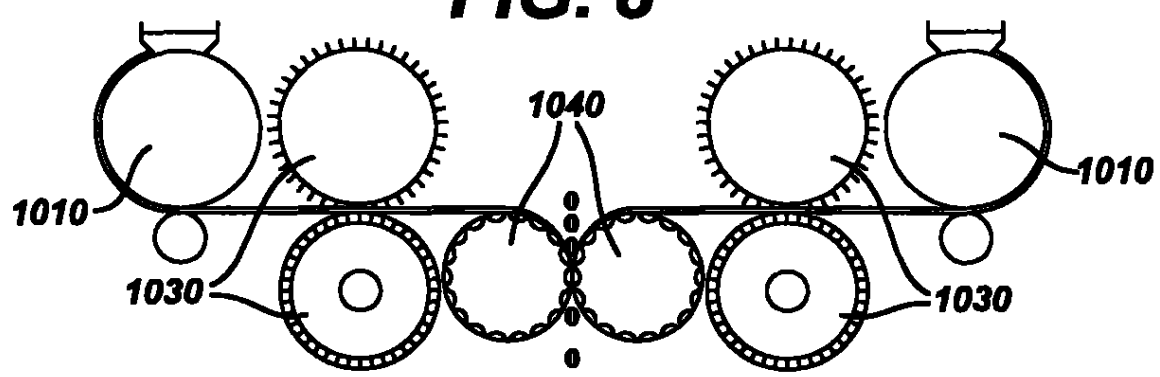


FIG. 9

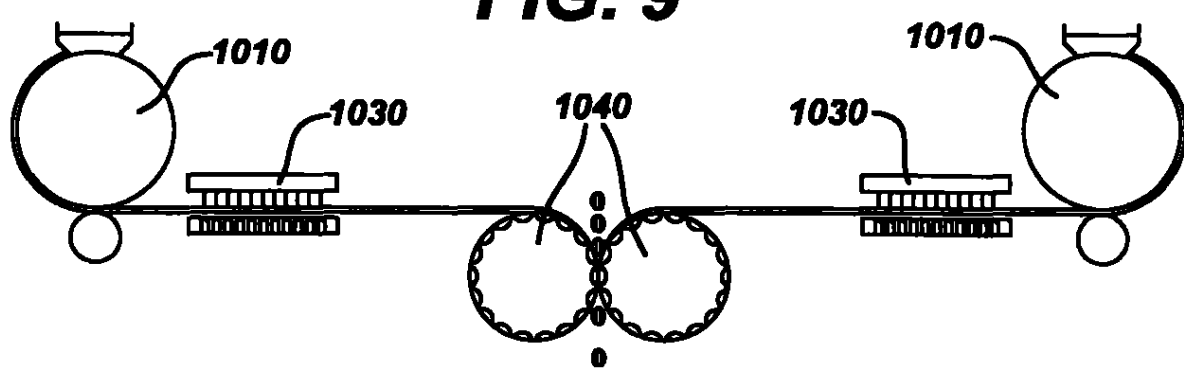


FIG. 10

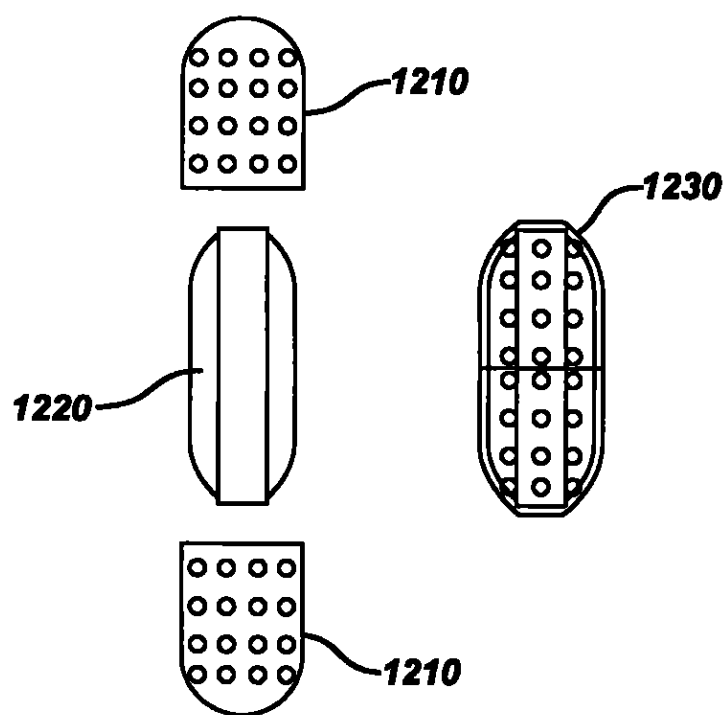


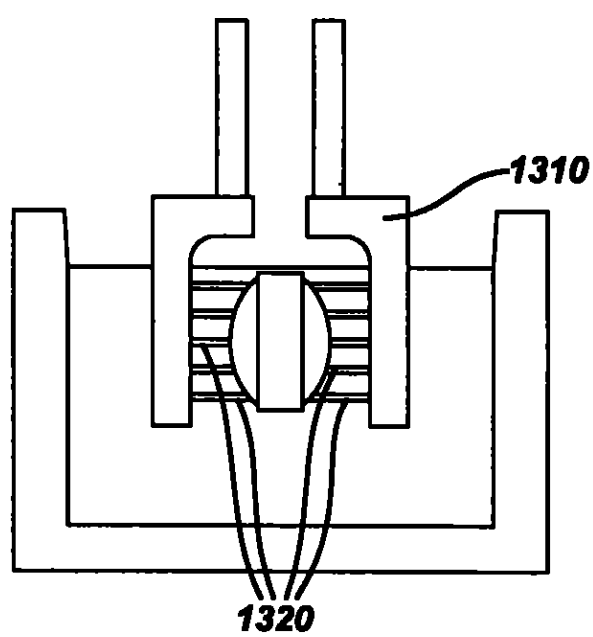
FIG. 11

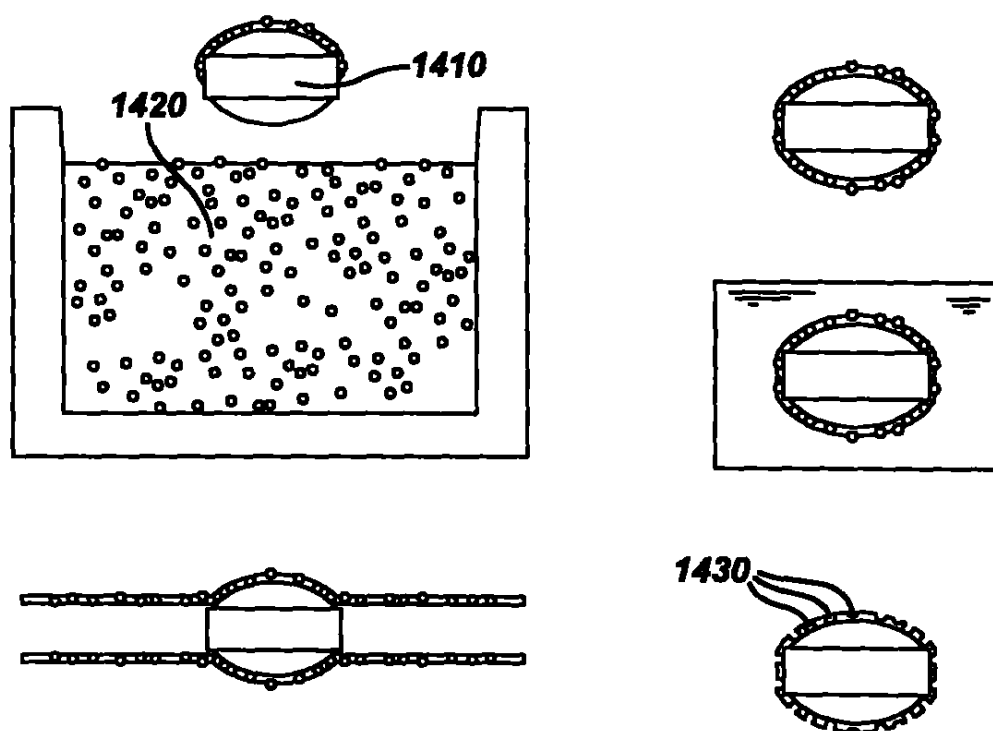
FIG. 12

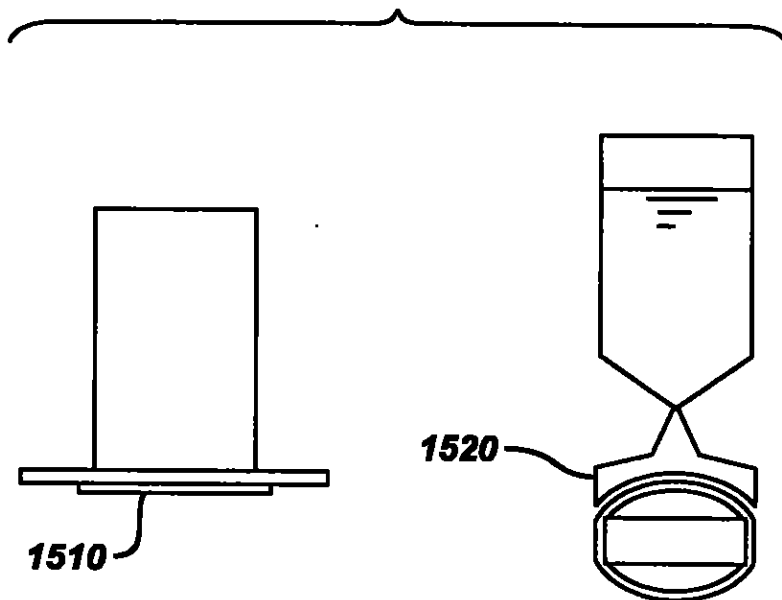
FIG. 13

FIG. 14

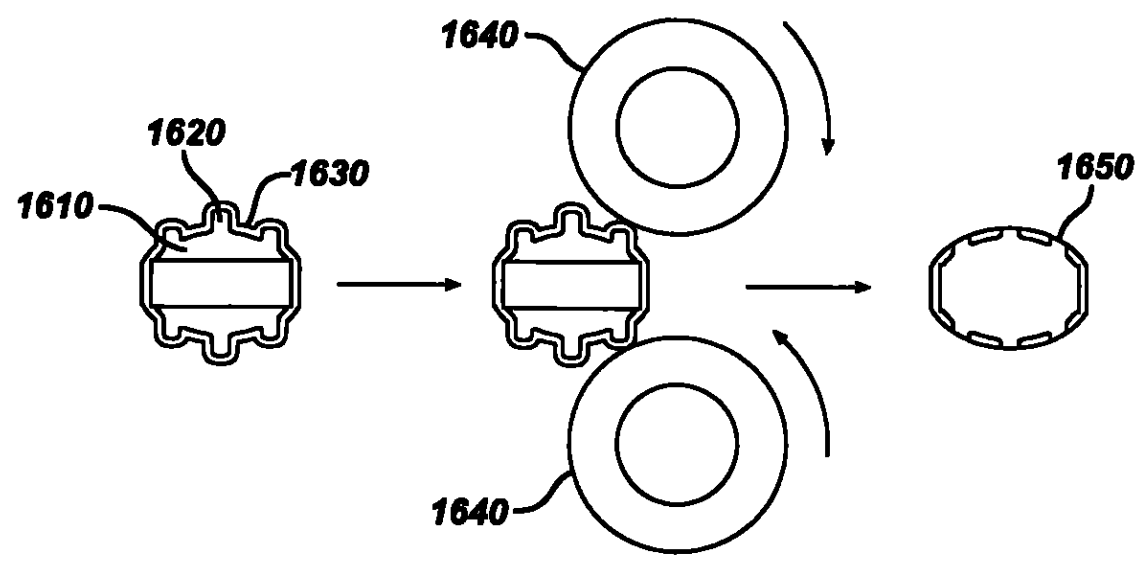


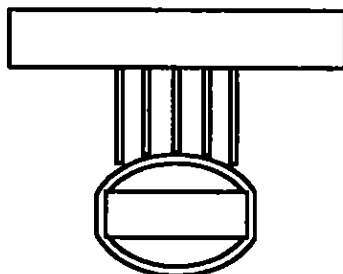
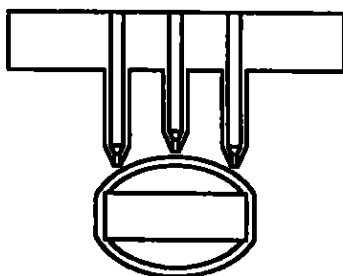
FIG. 15A**FIG. 15B**

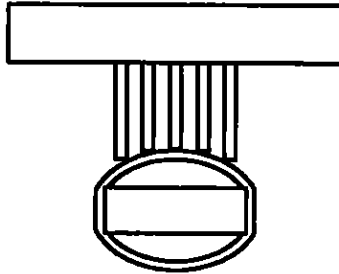
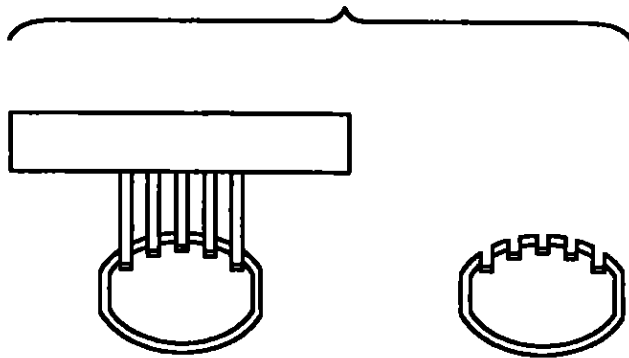
FIG. 16A**FIG. 16B**

FIG. 17A

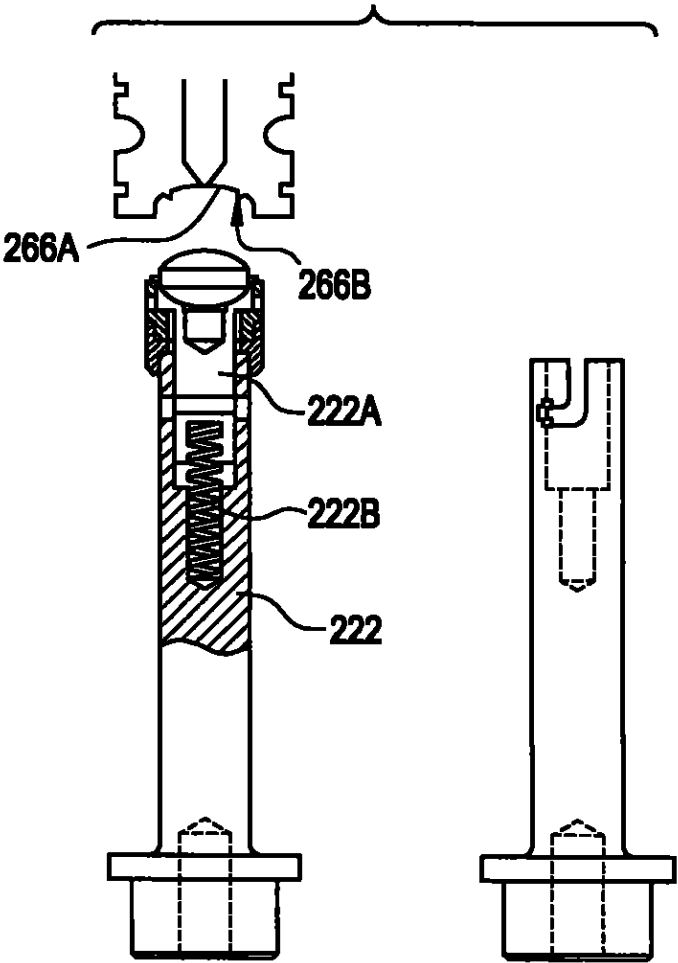
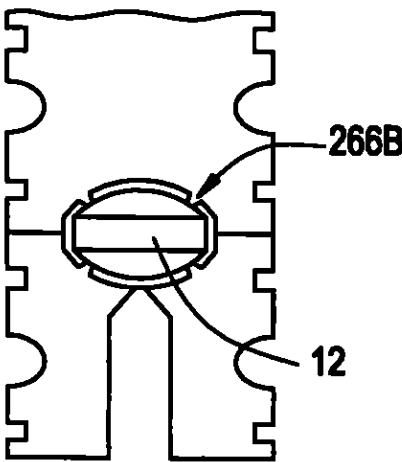


FIG. 17B



Folios 1244 125
tarjetas
Q

126
124

1. Abstract
 2. Introduction
 3. Methods
 4. Results
 5. Discussion
 6. Conclusion
 7. References
 8. Appendix
 9. Table
 10. Figure
 11. Figure
 12. Figure
 13. Figure
 14. Figure
 15. Figure
 16. Figure
 17. Figure
 18. Figure
 19. Figure
 20. Figure
 21. Figure
 22. Figure
 23. Figure
 24. Figure
 25. Figure
 26. Figure
 27. Figure
 28. Figure
 29. Figure
 30. Figure
 31. Figure
 32. Figure
 33. Figure
 34. Figure
 35. Figure
 36. Figure
 37. Figure
 38. Figure
 39. Figure
 40. Figure
 41. Figure
 42. Figure
 43. Figure
 44. Figure
 45. Figure
 46. Figure
 47. Figure
 48. Figure
 49. Figure
 50. Figure
 51. Figure
 52. Figure
 53. Figure
 54. Figure
 55. Figure
 56. Figure
 57. Figure
 58. Figure
 59. Figure
 60. Figure
 61. Figure
 62. Figure
 63. Figure
 64. Figure
 65. Figure
 66. Figure
 67. Figure
 68. Figure
 69. Figure
 70. Figure
 71. Figure
 72. Figure
 73. Figure
 74. Figure
 75. Figure
 76. Figure
 77. Figure
 78. Figure
 79. Figure
 80. Figure
 81. Figure
 82. Figure
 83. Figure
 84. Figure
 85. Figure
 86. Figure
 87. Figure
 88. Figure
 89. Figure
 90. Figure
 91. Figure
 92. Figure
 93. Figure
 94. Figure
 95. Figure
 96. Figure
 97. Figure
 98. Figure
 99. Figure
 100. Figure
 101. Figure
 102. Figure
 103. Figure
 104. Figure
 105. Figure
 106. Figure
 107. Figure
 108. Figure
 109. Figure
 110. Figure
 111. Figure
 112. Figure
 113. Figure
 114. Figure
 115. Figure
 116. Figure
 117. Figure
 118. Figure
 119. Figure
 120. Figure
 121. Figure
 122. Figure
 123. Figure
 124. Figure
 125. Figure
 126. Figure
 127. Figure
 128. Figure
 129. Figure
 130. Figure
 131. Figure
 132. Figure
 133. Figure
 134. Figure
 135. Figure
 136. Figure
 137. Figure
 138. Figure
 139. Figure
 140. Figure
 141. Figure
 142. Figure
 143. Figure
 144. Figure
 145. Figure
 146. Figure
 147. Figure
 148. Figure
 149. Figure
 150. Figure
 151. Figure
 152. Figure
 153. Figure
 154. Figure
 155. Figure
 156. Figure
 157. Figure
 158. Figure
 159. Figure
 160. Figure
 161. Figure
 162. Figure
 163. Figure
 164. Figure
 165. Figure
 166. Figure
 167. Figure
 168. Figure
 169. Figure
 170. Figure
 171. Figure
 172. Figure
 173. Figure
 174. Figure
 175. Figure
 176. Figure
 177. Figure
 178. Figure
 179. Figure
 180. Figure
 181. Figure
 182. Figure
 183. Figure
 184. Figure
 185. Figure
 186. Figure
 187. Figure
 188. Figure
 189. Figure
 190. Figure
 191. Figure
 192. Figure
 193. Figure
 194. Figure
 195. Figure
 196. Figure
 197. Figure
 198. Figure
 199. Figure
 200. Figure
 201. Figure
 202. Figure
 203. Figure
 204. Figure
 205. Figure
 206. Figure
 207. Figure
 208. Figure
 209. Figure
 210. Figure
 211. Figure
 212. Figure
 213. Figure
 214. Figure
 215. Figure
 216. Figure
 217. Figure
 218. Figure
 219. Figure
 220. Figure
 221. Figure
 222. Figure
 223. Figure
 224. Figure
 225. Figure
 226. Figure
 227. Figure
 228. Figure
 229. Figure
 230. Figure
 231. Figure
 232. Figure
 233. Figure
 234. Figure
 235. Figure
 236. Figure
 237. Figure
 238. Figure
 239. Figure
 240. Figure
 241. Figure
 242. Figure
 243. Figure
 244. Figure
 245. Figure
 246. Figure
 247. Figure
 248. Figure
 249. Figure
 250. Figure
 251. Figure
 252. Figure
 253. Figure
 254. Figure
 255. Figure
 256. Figure
 257. Figure
 258. Figure
 259. Figure
 260. Figure
 261. Figure
 262. Figure
 263.

MODELO DE UTILIDAD:

USUARIO . RADICADOR

- [illegible]

INCOMPLETA ()

Abstract

- el

INCOMPLETA () ()

- | | |
|-----|-----|
| () | () |
| () | () |
| () | () |
| () | () |

INCOMPLETA (C) 13 (C)



Fecha:

125

187

INFORME DE PROTOCOLO

Expediente 05-54294

Se certifica que:

Desde fecha 22 de Febrero de 1996,
del folio 84.497 al folio 84.501 del libro de Protocolo N^o
291 , obra el poder N^o 16465 conferido por MCNEIL-
PPC, INC domiciliado(a) en Gradview Road, Skillman, New
Jersey 08558, U.S.A. al doctor Jimena
Escobar Uribe /Ignacio Escobar Uribe /Luís Patiño Leyva
/Mauricio Patiño Bonnet Facultad para
desistir y sustituir si

Revisado 202027

128
126

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y C MERCIO

Bogotá,
2020

Doctor(a)
ESCOBAR URIBE JIMENA
Apoderado(a) y/o Representante de
MCNEIL-PPC, INC

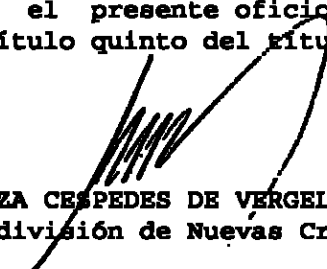
REFERENCIA	Radicación No. 05 54294
	Trámite 2
	Evento 1
	Actuación 430
	Oficio No.. 7769

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, se le comunica que:

1. Debe allegar copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente otorgado por el(los) inventor(s) al(los) solicitante(s) o a su(s) causante(s) (art. 26-k, Dec 486/2000).
2. Para efectos de la publicación en la gaceta se recomienda allegar el extracto diligenciado.

En cumplimiento del artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos (2) 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 No.10 de 2001.


ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 01 SET. 2005
adpal

Se recuerda al interesado que debe presentar, dentro de los dieciséis meses siguientes contados a partir de la fecha de presentación de la solicitud cuya prioridad se invoca, copia de la misma certificada por la autoridad que la expidió y, en los casos en que haya lugar, la traducción simple del capítulo reivindicatorio. El incumplimiento de éste plazo, acarreará la pérdida de la prioridad invocada.



1/08/05

ESCOBAR - URIBE ASOCIADOS

A B O G A D O S

Carrera 11A No. 94 - 76 - Of. 305 - P.O. Box 94948, Bogotá, D.C. - Colombia

Tels: (571) 6162051 - Fax (571) 6161889

www.escobaruribe.com - info@escobaruribe.com

2840/P.

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES

E.

S.

D.

SUPERINDUSTRIA Y COMERCIO

Radicacion : 05854294 00000001

Folios: 99

Fecha (MM): 2025-06-24 15:59:52

150
128

ESTADOS UNIDOS DE AMERICA
A TODOS AQUELLOS A QUIENES EL PRESENTE LLEGUE:

DEPARTAMENTO DE COMERCIO DE LOS ESTADOS
UNIDOS
Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos

3 de junio de 2005

La presente es para certificar que el anexo es una copia fiel de los registros de la Oficina de Patentes y Marcas de los Estados Unidos, de los documentos de la solicitud de patente identificada más adelante, que cumplieron con los requerimientos para concederse una fecha de presentación de acuerdo con 35 USC 111.

Número de Solicitud: 10/860,972

Fecha de Presentación: 4 de junio de 2004

Por la autoridad del
Comisionado de Patentes y Marca

(fdo) N. WILLIAMS
Oficial Certificador
Sello oficial de la Oficina de Patentes y Marcas de los
Estados Unidos de América

NOVEDAD DE LA INVENCION

REIVINDICACIONES

5 1.- Una forma de dosificación que contiene por lo menos un
ingrediente activo, que comprende un núcleo y una cubierta que rodea por lo
menos una porción del núcleo, en donde el núcleo tiene una densidad de por
lo menos aproximadamente 0.9 g/cc y un por ciento de porosidad menor de
40%, la cubierta comprendiendo una o más aberturas, la cubierta es
10 fácilmente soluble en fluidos gastrointestinales, y la forma de dosificación
provee liberación inmediata de por lo menos un ingrediente activo tras el
contacto de la forma de dosificación con un medio líquido.

 2.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación
1, caracterizada además porque la cubierta comprende una pluralidad de
15 aberturas.

 3.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación
1, caracterizada además porque una o más aberturas entran en contacto con
el núcleo.

 4.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación
20 2, caracterizada además porque por lo menos una porción de la pluralidad de
aberturas expone el núcleo.

 5.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación
1, caracterizada además porque el núcleo comprende una tableta comprimida.

6.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 5, caracterizada además porque la tableta comprimida tiene una dureza de aproximadamente 2 a aproximadamente 30 kp/cm².

7.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 5 1, caracterizada además porque la cubierta se aplica al núcleo mediante inmersión.

8.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la cubierta se aplica al núcleo mediante moldeo.

10 9.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la cubierta se aplica al núcleo mediante cubierta con un manto.

10.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la forma de dosificación provee 15 liberación inmediata de por lo menos un ingrediente activo contenido en el núcleo tras el contacto de la forma de dosificación con un medio líquido.

11.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la cubierta comprende gelatina.

12.- La forma de dosificación de conformidad con la 20 reivindicación 1, caracterizada además porque el espesor promedio de la cubierta está en la escala de aproximadamente 100 a aproximadamente 400 micras.

13.- La forma de dosificación de conformidad con la

reivindicación 1, caracterizada además porque la cubierta comprende menos de aproximadamente 50% de carbohidrato cristalizable.

14.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque la forma de dosificación está
5 sustancialmente libre de agentes de control de carga.

15.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque un sub-recubrimiento rodea sustancialmente al núcleo.

16.- La forma de dosificación de conformidad con la
10 reivindicación 15, caracterizada además porque la primera y segunda porciones de cubierta están en contacto directo con dicho sub-recubrimiento.

17.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 1, caracterizada además porque el diámetro o ancho de una o más aberturas es de aproximadamente 200 a aproximadamente 2000 micras.

15 18.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 2, caracterizada además porque dicha pluralidad de aberturas está dispuesta en un diseño tal que funcionan como perforaciones, que separa un parche de la cubierta de la forma de dosificación después del contacto de la forma de dosificación con un medio de disolución adecuado.

20 19.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque la separación del parche expone por lo menos aproximadamente 30% del área de superficie de una cara principal sobre dicha forma de dosificación al medio de disolución.

20.- La forma de dosificación de conformidad con la reivindicación 18, caracterizada además porque la pluralidad de aberturas está en un diseño circular con aberturas que tienen más de un tamaño y/o forma.

125
133

FIG. 1

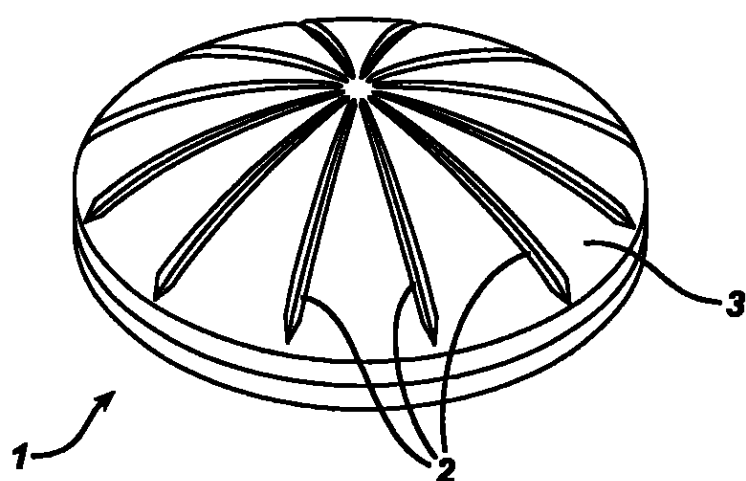
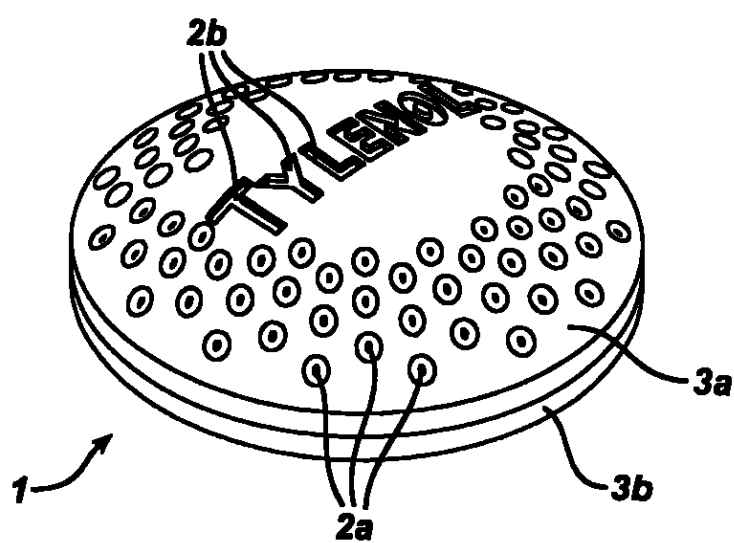


FIG. 2



128
134

FIG. 3

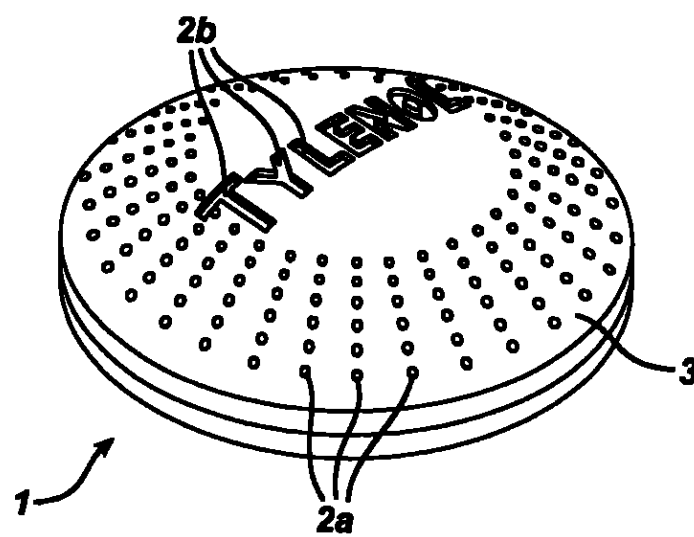


FIG. 4

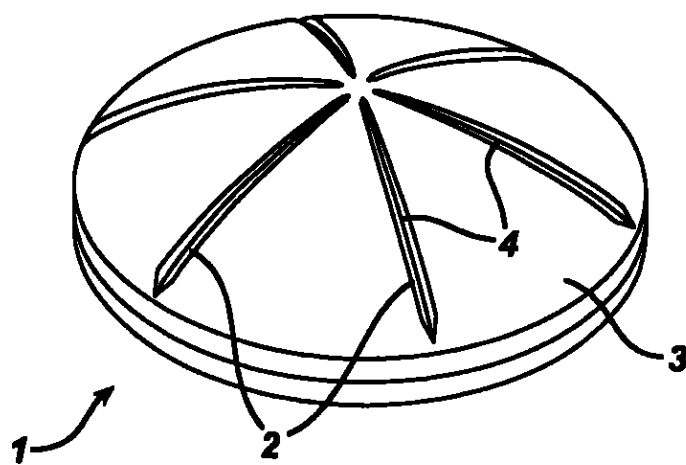


FIG. 5

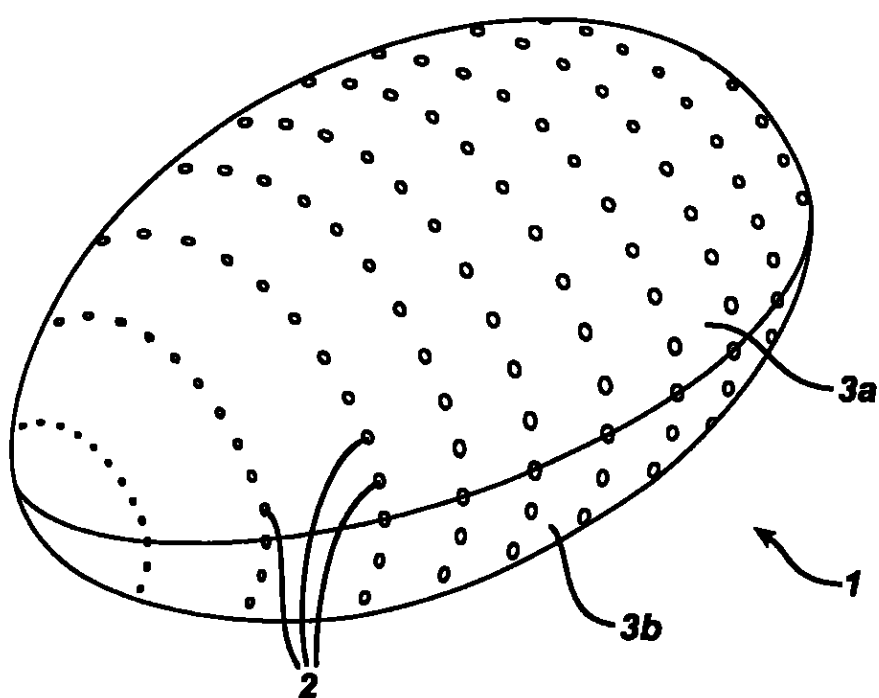
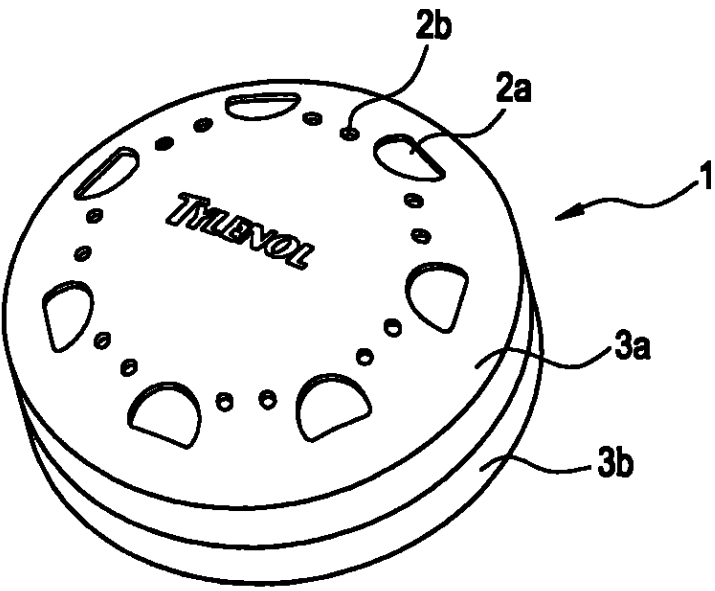


FIG. 6



129
137

FIG. 7

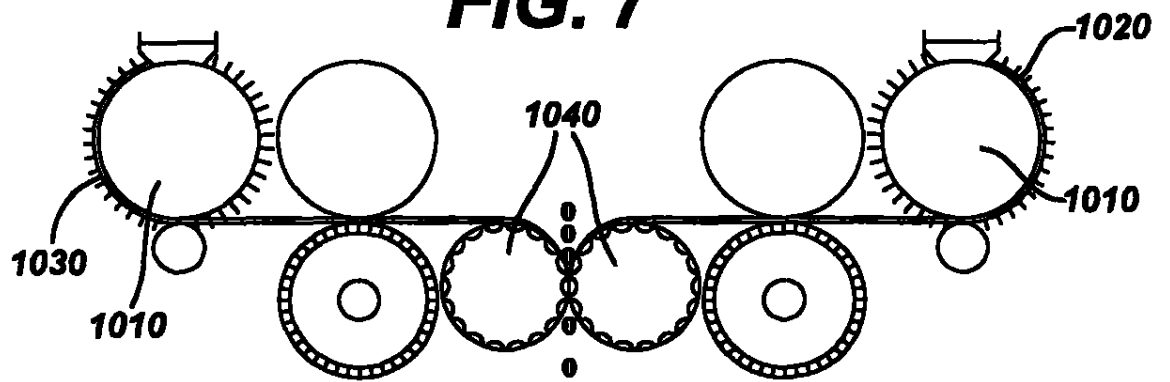


FIG. 8

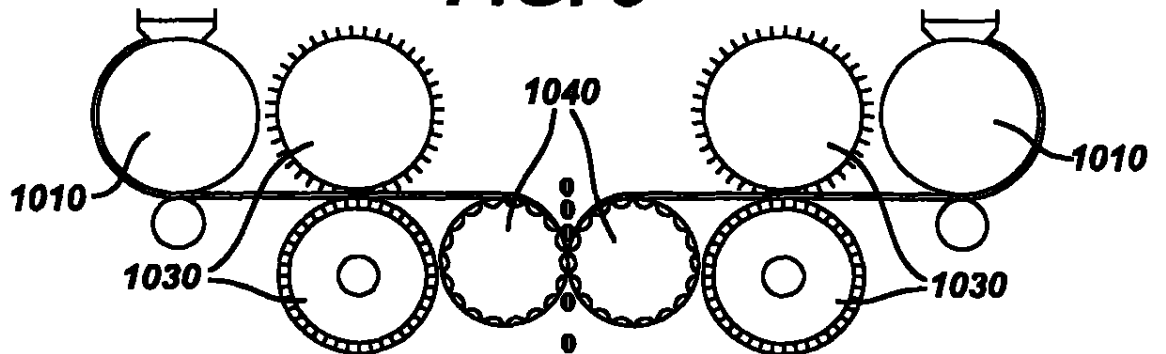


FIG. 9

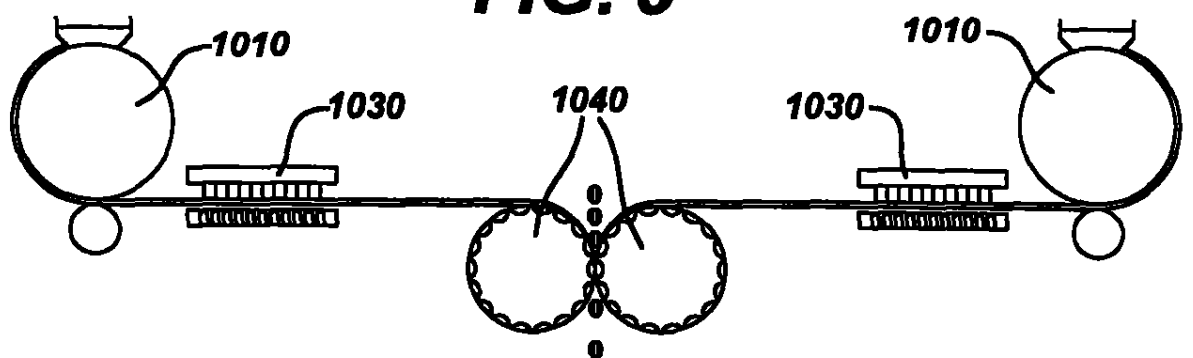


FIG. 10

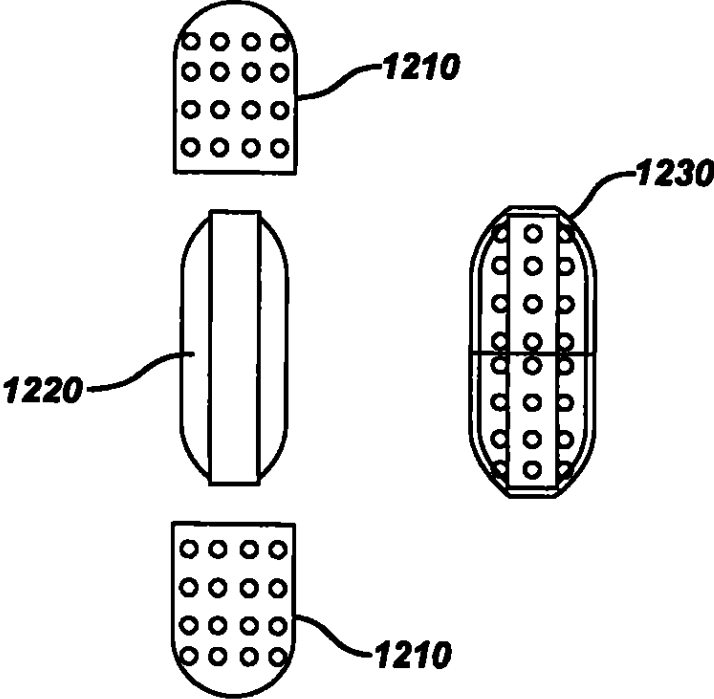


FIG. 11

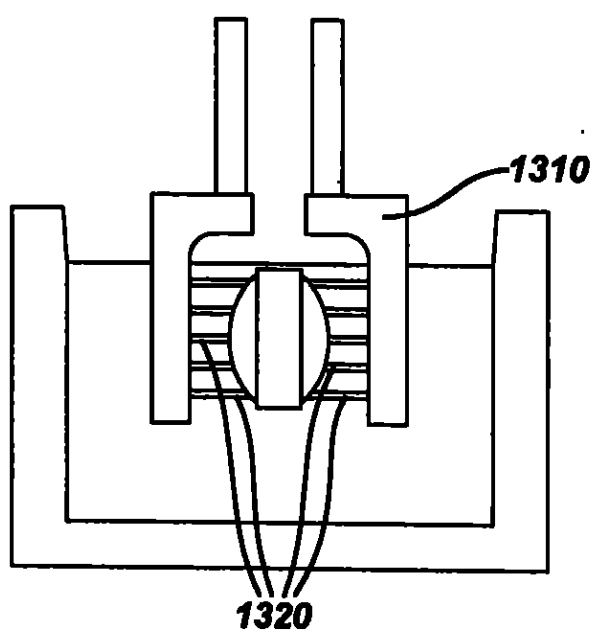


FIG. 12

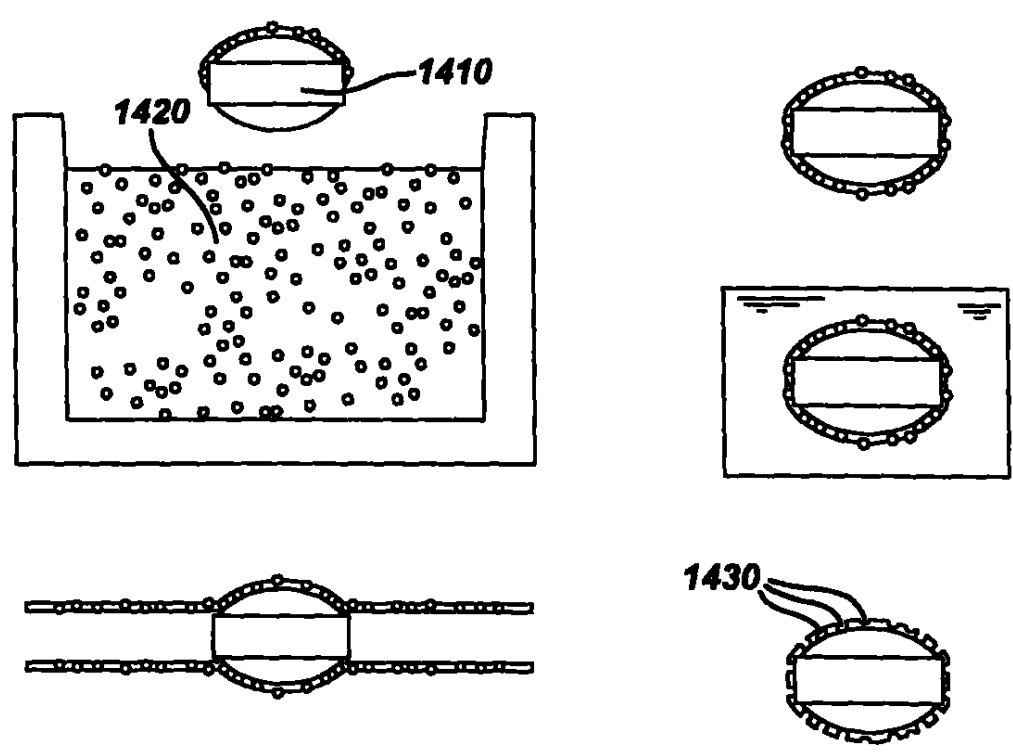


FIG. 13

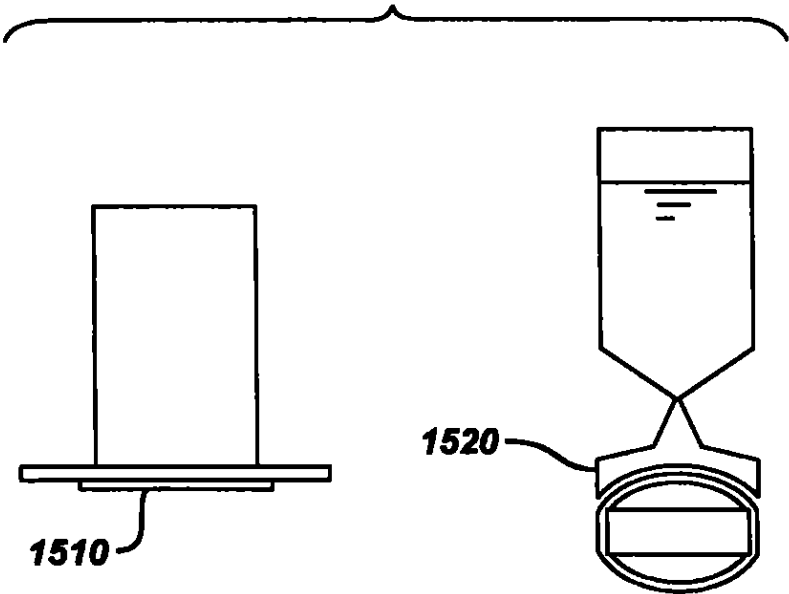


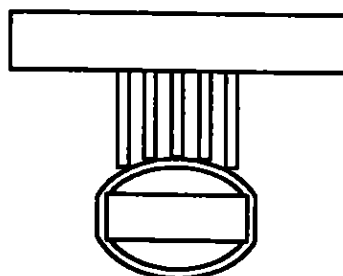
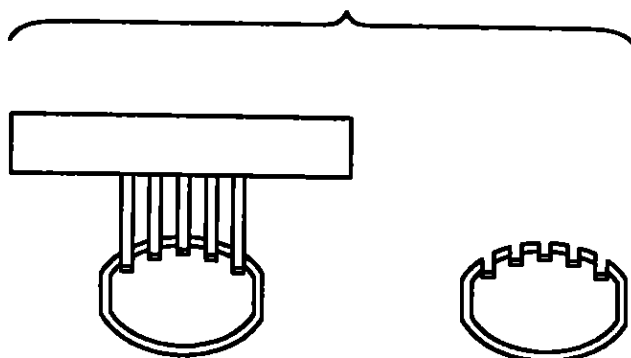
FIG. 16A**FIG. 16B**

FIG. 17A

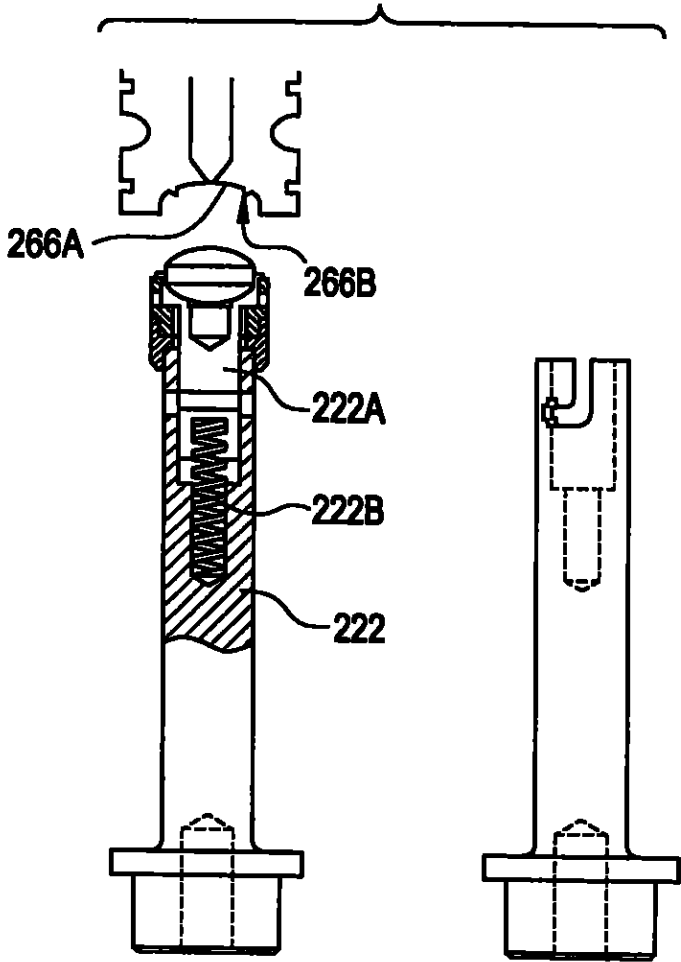


FIG. 17B

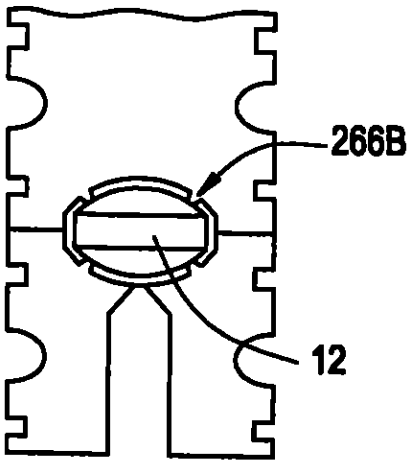


FIG. 14

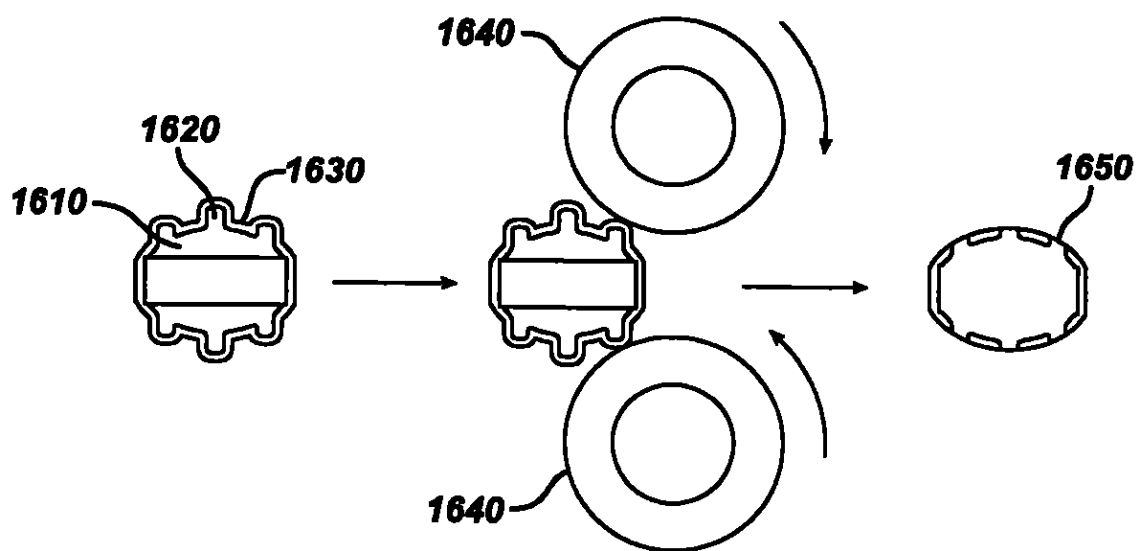


FIG. 15A

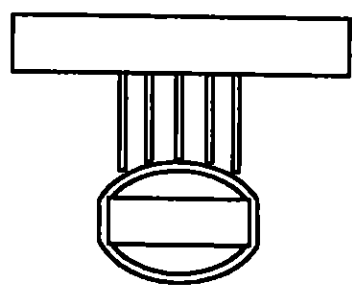
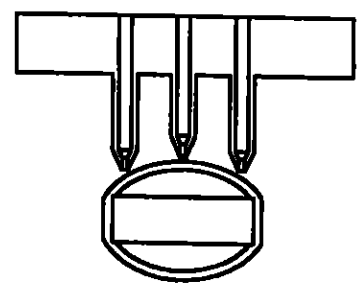


FIG. 15B



146

PA 1328211

THE UNITED STATES OF AMERICA

TO ALL TO WHOM THESE PRESENTS SHALL COME:

UNITED STATES DEPARTMENT OF COMMERCE

United States Patent and Trademark Office

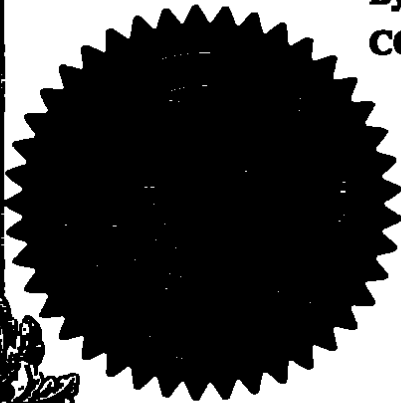
June 03, 2005

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

APPLICATION NUMBER: 10/860,972

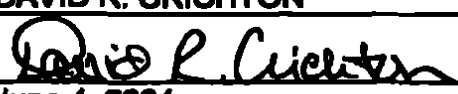
FILING DATE: June 04, 2004

**By Authority of the
COMMISSIONER OF PATENTS AND TRADEMARKS**



N. Williams
N. WILLIAMS

Certifying Officer

Please type a plus sign (+) inside this box ☒ UTILITY PATENT APPLICATION TRANSMITTAL only for new nonprovisional applications under 37 CFR 1.53(a)		Attorney Docket No. MCP-5001CIP2	147 25581 U.S. FTO 10/860972 080404
First Inventor HARRY S. SOWDEN			
Title IMMEDIATE RELEASE DOSAGE FORM COMPRISING SHELL HAVING OPENINGS THEREIN			
Express Mail Label No. EV 313408888 US			
APPLICATION ELEMENTS See MPEP Chapter 600 concerning utility patent application contents.		ADDRESS TO: Mail Stop Patent Application Commissioner for Patents PO Box 1450 Alexandria, VA 22313-1450	
1. ☒ Fee Transmittal Form (e.g., PTO/SB/17) (submit an original and a duplicate for fee processing) 2. ☐ Applicant claims small entity status. 3. ☒ Specification [Total Pages 61] (Preferred arrangement set forth below) - Descriptive Title of the Invention - Cross Reference to Related Applications - Statement Regarding Fed sponsored R&D - Reference to sequence listing, a table, or a computer program listing appendix - Background of the Invention - Brief Summary of the Invention - Brief Description of the Drawings (if filed) - Detailed Description - Claim(s) - Abstract of the Disclosure 4. ☒ Drawing(s) (35 USC 113) [Total Sheets 13] 5. Oath or Declaration [Total Pages 3] a. ☒ Un-executed (original or copy) b. ☐ Copy from a prior application (37 CFR 1.63(d)) (for continuation/divisional with Box 18 completed) i. ☐ DELETION OF INVENTOR(S) Signed statement attached deleting inventor(s) named in the prior application, see 37 CFR 1.63(d)(2) and 1.33(b). 6. ☐ Application Data Sheet. See 37 CFR 1.76		7. ☐ CD-ROM or CD-R in duplicate, large table or Computer Program (Appendix) 8. Nucleotide and/or Amino Acid Sequence Submission (if applicable, all necessary) a. ☐ Computer Readable Form (CRF) b. ☐ Specification Sequence Listing on: i. ☐ CD-ROM or CD-R (2 copies); or ii. ☐ paper c. ☐ Statement verifying identity of above copies ACCOMPANYING APPLICATION PARTS 9. ☐ Assignment Papers (cover sheet & document(s)) 10. ☐ 37 CFR 3.73(b) Statement ☐ Power of Attorney (when there is an assignee) 11. ☐ English Translation Document (if applicable) 12. ☐ Information Disclosure Statement (IDS)/PTO-1449 ☐ Copies of IDS Citations 13. ☐ Preliminary Amendment 14. ☒ Return Receipt Postcard (MPEP 503) (Should be specifically itemized) 15. ☐ Certified Copy of Priority Document(s) (if foreign priority is claimed) 16. ☐ Request and Certifications under 35 U.S.C. 122 (b)(2)(B)(i). Applicant must attach form PTO/SB/35 or its equivalent. 17. ☐ Other	
18. ☒ If a CONTINUING APPLICATION, check appropriate box and supply the requisite information below and in a preliminary amendment, or in an Application Data Sheet under 37 CFR 1.76: ☐ Continuation ☐ Divisional ☒ Continuation-In-Part (CIP) of prior application No.: 10/393,610, filed March 21, 2003. Prior application Information: Examiner Group Art Unit: 1815 For CONTINUATION or DIVISIONAL APPS only: The entire disclosure of the prior application, from which an oath or declaration is supplied under Box 5b, is considered a part of the disclosure of the accompanying continuation or divisional application and is hereby incorporated by reference. The incorporation can only be relied upon when a portion has been inadvertently omitted from the submitted application parts.			
19. CORRESPONDENCE ADDRESS ☒ Customer Number or Bar Code Label 000027777 or ☐ Correspondence Address below Name: Phillip S. Johnson, Esq. Address: Johnson & Johnson One Johnson & Johnson Plaza New Brunswick, NJ 08933-7003 USA			
20. TELEPHONE CONTACT Please direct all telephone calls or telefaxes to David R. Crichton at: Telephone: (732) 524-6131 Fax: (732) 524-2134			
21. SIGNATURE OF APPLICANT, ATTORNEY, OR AGENT REQUIRED			
NAME	DAVID R. CRICHTON Reg. No. 37,300		
SIGNATURE			
DATE	June 4, 2004		

FEE TRANSMITTAL*Complete if Known*

Application Number	
Filing Date	
First Named Inventor	HARRY S. SOWDEN
Group Art Unit	
Examiner Name	
Attorney Docket Number	MCP-5001CIP2

FEE CALCULATION**CLAIMS AS FILED**

(1)	(2)	(3)	(4)	(5)
FOR:	NUMBER FILED	NUMBER EXTRA	RATE	BASIC FEE \$750.00
TOTAL CLAIMS	20 - 20 =	0	x 18.00	\$ 0.00
INDEPENDENT CLAIMS	1 - 3 =	0	x 84.00	\$ 0.00
MULTIPLE DEPENDENT CLAIMS	☒	N/A	\$280.00	\$ 0.00
			TOTAL FEES	\$ 750.00

METHOD OF PAYMENT

- ☒ Please charge Deposit Account No. 10-0750/MCP5001CIP2/DRC in the amount of \$750.00. Three copies of this sheet are enclosed.
- ☒ The Commissioner is hereby authorized to charge any additional fees which may be required in connection with the filing of this communication, or credit any overpayment, to Account No. 10-0750/MCP5001CIP2/DRC. Three copies of this sheet are enclosed.

SUBMITTED BY:*Complete (if applicable)*

Typed or Printed Name	DAVID R. CRICHTON	Reg. No. 37,300
Signature		Deposit Account No. 10-0750/MCP5001CIP2/DR C
Date: June 4, 2004		

**IMMEDIATE RELEASE DOSAGE FORM COMPRISING SHELL
HAVING OPENINGS THEREIN**

CROSS-REFERENCE TO RELATED APPLICATIONS

This is a continuation-in-part of copending application 10/393,610, filed
5 March 21, 2003, which is a continuation-in-part of PCT Application Nos.
PCT/US02/31129, filed September 28, 2002; PCT/US02/31117, filed September 28,
2002; PCT/US02/31062, filed September 28, 2002; PCT/US02/31024, filed
September 28, 2002; and PCT/US02/31163, filed September 28, 2002, which are each
continuations-in-part of USSN 09/966,939, filed September 28, 2001; USSN
10 09/966,509, filed September 28, 2001; USSN 09/966,497, filed September 28, 2001;
USSN 09/967,414, filed September 28, 2001; and USSN 09/966,450, filed September
28, the disclosures of all of the above which is incorporated herein by reference in its
entirety.

Field of the Invention

15 This invention relates to a dosage form providing immediate release of an
active ingredient. The dosage form comprises a solid core and a shell surrounding the
core. The shell has one or more openings therein.

Background of the Invention

20 Certain dosage forms containing apertures or embossments are known. For
instance, "osmotic pump" dosage forms for the administration of pharmaceutically
active ingredients are known in the art. They typically comprise a semi-permeable
wall that surrounds a reservoir that contains drug. The wall is permeable to the
passage of an external fluid, impermeable to the passage of drug, and has a
passageway through the semi-permeable wall for delivering drug from the osmotic
25 system. For example, U.S. Patent No. 4,576,604 discloses an osmotic device
comprising a drug compartment surrounded by a wall (coating) having a passageway
therein. The wall may comprise an immediate release dose of drug, and the inner drug
compartment may comprise a sustained release dose of drug.

U.S. Patent No. 4,449,983 discloses another osmotic device comprising two separately housed drugs that are separately dispensed from the device. The device comprises two compartments, one for each drug, separated by a partition. Each compartment has an orifice for communicating with the exterior of the device.

5 U.S. Patent No. 3,823,816 discloses a water-soluble package provided in the form of a hard shell capsule filled with powder, granules, or the like. The capsule is apertured, and a water-soluble barrier film covers the apertures. The film is more water soluble than the capsule so that when the package contacts water, the film rather than the capsule dissolves first, and consequently exposing the contents for
10 dissolution and/or release by way of the apertures while the capsule is intact.

U.S. Patent No. 5,256,440 relates to an intagliated dosage form comprising one or more circumscribed regions on its surface. The dosage form is spray coated with a latex polymer. When placed in an environment of use, the latex coating within the circumscribed region is reproducibly expelled, leaving a coated core tablet with a
15 predefined aperture, which exposes a discrete portion of the core surface to the environment of use.

One known method of producing gelatin coated dosage forms is via an enrobing process wherein two separate films made of gelatinous material are applied to opposite sides of a tablet by a pair of rotary dies, as disclosed for example, in U.S.
20 Patent Nos. 5,146,730 and 5,459,983. Film formulations for producing gelcaps and geltabs prepared via enrobing methods such as those disclosed in U.S. Patent Nos. 5,146,730 and 5,459,983 typically comprises a water-based gelatin preparation having about 45% gelatin and about 9% plasticizer (glycerin and/or sorbitol) by weight. Glycerin and sorbitol can be used as single plasticizers or in combination with each
25 other. In addition, other sugars and poly-hydroxy compounds can be used as additives and plasticizers. If a tamper-evident gelatin-coated medicine tablet is the desired end product, then the ratio of plasticizer to gelatin in the gelatin formulation should be in the range of about 1:5.

Another conventional method for forming a shell (or coating), on a core (or
30 substrate), is that disclosed in WO 01/57144 which utilizes the principles of

151

electrostatic deposition to form the coating. At least one of the core or the shell preferably incorporates one or more "charge control agents," such as metal salicylates, for example zinc salicylate, magnesium salicylate and calcium salicylate; quaternary ammonium salts; benzalkonium chloride; benzethonium chloride; trimethyl tetradecyl ammonium bromide (cetrimide); and cyclodextrins and their adducts, in an amount
5 from about 1% to about 10% by weight of the shell.

Applicants have now discovered that an immediate release dosage form may be made from a solid core and a shell surrounding the core, wherein the core has a density of at least about 0.9 g/cc and a percent porosity of less than 40%, preferably
10 less than 35%, most preferably 30%. The shell comprises one or more openings therein and is readily soluble in gastrointestinal fluids. The shell is preferably applied to the core by enrobing.

Summary of the Invention

The present invention provides a dosage form containing at least one active
15 ingredient, which comprises a core and a shell surrounding the core, wherein the core has a density of at least about 0.9 g/cc and a percent porosity of less than 40%, preferably less than 35%, most preferably 30%, the shell comprises one or more openings, the shell is readily soluble in gastrointestinal fluids, and the dosage form provides for immediate release of at least one active ingredient upon contact of the
20 dosage form with a liquid medium.

The invention also provides a dosage form comprising a core having an outer surface and a shell having outer and inner surfaces, wherein at least a portion of the shell surrounds the core such that the shell inner surface resides substantially conformally upon the core outer surface, at least a portion of the shell comprises one
25 or more openings therein, one or more of the openings are from about 200 to about 2000 microns in diameter or width, at least a portion of the shell is readily soluble in gastrointestinal fluids, the average shell thickness is in the range from about 100 to about 400 microns, the shell comprises less than about 50% crystallizable sugar, and

the dosage form is substantially free of charge control agents and the dosage form provides for immediate release of at least one active ingredient upon contact of the dosage form with a liquid medium.

Brief Description of the Drawings

5 Figures 1-5 depict dosage forms according to the invention.

Figure 6 depicts one embodiment having openings according to the invention.

Figure 7 depicts a method of producing a dosage form according to the invention using an enrobing process.

10 Figure 8 depicts another method of producing a dosage form according to the invention using an enrobing process.

Figure 9 depicts a further method of producing a dosage form according to the invention using an enrobing process.

Figure 10 depicts a method of producing a dosage form according to the invention using an enrobing process with a capsule comprising openings.

15 Figure 11 depicts a method of producing a dosage form according to the invention using a dipping process.

Figure 12 depicts another method of producing a dosage form according to the invention using a dipping process.

20 Figure 13 depicts a method of producing a dosage form according to the invention using a transfer process.

Figure 14 depicts a method of producing openings in a shell of a dosage form according to the invention using grinding means.

Figures 15a and 15b depict one method of producing openings in a shell of a dosage form according to the invention using hot pins.

153

Figures 16a and 16b depict one method of producing openings in a shell of a dosage form according to the invention using punching means.

Figures 17a and 17b depict a method of producing openings in a shell of a dosage form according to the invention by injection molding.

5 Detailed Description of the Invention

As used herein, the term "dosage form" applies to any solid object, semi-solid, or liquid composition designed to contain a specific pre-determined amount (dose) of a certain ingredient, for example an active ingredient as defined below. Suitable dosage forms may be pharmaceutical drug delivery systems, including those for oral
10 administration, buccal administration, rectal administration, topical or mucosal delivery, or subcutaneous implants, or other implanted drug delivery systems; or compositions for delivering minerals, vitamins and other nutraceuticals, oral care agents, flavorants, and the like. Preferably the dosage forms of the present invention are considered to be solid, however they may contain liquid or semi-solid
15 components. In a particularly preferred embodiment, the dosage form is an orally administered system for delivering a pharmaceutical active ingredient to the gastrointestinal tract of a human.

Suitable active ingredients for use in this invention include for example pharmaceuticals, minerals, vitamins and other nutraceuticals; oral care agents,
20 flavorants and mixtures thereof. Suitable pharmaceuticals include analgesics, anti-inflammatory agents, antiarthritics, anesthetics, antihistamines, antitussives, antibiotics, anti-infective agents, antivirals, anticoagulants, antidepressants, antidiabetic agents, antiemetics, antiflatulents, antifungals, antispasmodics, appetite suppressants, bronchodilators, cardiovascular agents, central nervous system agents,
25 central nervous system stimulants, decongestants, oral contraceptives, diuretics, expectorants, gastrointestinal agents, migraine preparations, motion sickness products, mucolytics, muscle relaxants, osteoporosis preparations, polydimethylsiloxanes, respiratory agents, sleep-aids, urinary tract agents and mixtures thereof.

Suitable oral care agents include breath fresheners, tooth whiteners, antimicrobial agents, tooth mineralizers, tooth decay inhibitors, topical anesthetics, mucoprotectants, and the like.

Suitable flavorants include menthol, peppermint, mint flavors, fruit flavors, chocolate, vanilla, bubblegum flavors, coffee flavors, liqueur flavors and combinations and the like.

Examples of suitable gastrointestinal agents include antacids such as calcium carbonate, magnesium hydroxide, magnesium oxide, magnesium carbonate, aluminum hydroxide, sodium bicarbonate, dihydroxyaluminum sodium carbonate; stimulant laxatives, such as bisacodyl, cascara sagrada, danthron, senna, phenolphthalein, aloe, castor oil, ricinoleic acid, and dehydrocholic acid, and mixtures thereof; H₂ receptor antagonists, such as famotadine, ranitidine, cimetidine, nizatidine; proton pump inhibitors such as omeprazole or lansoprazole; gastrointestinal cytoprotectives, such as sucralfate and misoprostol; gastrointestinal prokinetics, such as prucalopride, antibiotics for *H. pylori*, such as clarithromycin, amoxicillin, tetracycline, and metronidazole; antidiarrheals, such as diphenoxylate and loperamide; glycopyrrolate; antiemetics, such as ondansetron, analgesics, such as mesalamine.

In one embodiment of the invention, the active ingredient may be selected from bisacodyl, famotadine, ranitidine, cimetidine, prucalopride, diphenoxylate, loperamide, lactase, mesalamine, bismuth, antacids, and pharmaceutically acceptable salts, esters, isomers, and mixtures thereof.

In another embodiment, the active ingredient is selected from analgesics, anti-inflammatories, and antipyretics, e.g. non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), including propionic acid derivatives, e.g. ibuprofen, naproxen, ketoprofen and the like; acetic acid derivatives, e.g. indomethacin, diclofenac, sulindac, tolmetin, and the like; fenamic acid derivatives, e.g. mefenamic acid, meclofenamic acid, flufenamic acid, and the like; biphenylcarboxylic acid derivatives, e.g. diflunisal, flufenisal, and the like; and oxicams, e.g. piroxicam, sudoxicam, isoxicam, meloxicam, and the like. In one particular embodiment, the active ingredient is

selected from propionic acid derivative NSAID, e.g. ibuprofen, naproxen, flurbiprofen, fenbufen, fenoprofen, indoprofen, ketoprofen, fluprofen, pirofen, carprofen, oxaprozin, pranoprofen, suprofen, and pharmaceutically acceptable salts, derivatives, and combinations thereof. In another particular embodiment of the invention, the active ingredient may be selected from acetaminophen, acetyl salicylic acid, ibuprofen, naproxen, ketoprofen, flurbiprofen, diclofenac, cyclobenzaprine, meloxicam, rofecoxib, celecoxib, and pharmaceutically acceptable salts, esters, isomers, and mixtures thereof.

In another embodiment of the invention, the active ingredient may be selected from pseudoephedrine, phenylpropanolamine, chlorpheniramine, dextromethorphan, diphenhydramine, astemizole, terfenadine, fexofenadine, loratadine, desloratadine, cetirizine, mixtures thereof and pharmaceutically acceptable salts, esters, isomers, and mixtures thereof.

Examples of suitable polydimethylsiloxanes, which include, but are not limited to dimethicone and simethicone, are those disclosed in United States Patent Nos. 4,906,478, 5,275,822, and 6,103,260, the contents of each is expressly incorporated herein by reference. As used herein, the term "simethicone" refers to the broader class of polydimethylsiloxanes, including but not limited to simethicone and dimethicone.

The active ingredient or ingredients are present in the dosage form in a therapeutically effective amount, which is an amount that produces the desired therapeutic response upon oral administration and can be readily determined by one skilled in the art. In determining such amounts, the particular active ingredient being administered, the bioavailability characteristics of the active ingredient, the dosing regimen, the age and weight of the patient, and other factors must be considered, as known in the art. Typically, the dosage form comprises at least about 1 weight percent, preferably, the dosage form comprises at least about 5 weight percent, e.g. at least about 25 weight percent of a combination of one or more active ingredients. In one preferred embodiment, a core comprises a total of at least about 50 weight

percent, e.g. at least about 70 weight percent, say at least about 80 weight percent (based on the weight of the core) of one or more active ingredients.

The active ingredient or ingredients may be present in the dosage form in any form. For example, the active ingredient may be dispersed at the molecular level, e.g. melted or dissolved, within the dosage form, or may be in the form of particles, which in turn may be coated or uncoated. If the active ingredient is in form of particles, the particles (whether coated or uncoated) typically have an average particle size of about 1-2000 microns. In one preferred embodiment, such particles are crystals having an average particle size of about 1-300 microns. In another preferred embodiment, the particles are granules or pellets having an average particle size of about 50-2000 microns, preferably about 50-1000 microns, most preferably about 100-800 microns.

The core may be any solid form. The core may be prepared by any suitable method, including for example compression or molding. As used herein, "core" refers to a material that is at least partially enveloped or surrounded by another material. Preferably, the core is a self-contained unitary object, such as a tablet or capsule. Typically, the core comprises a solid, for example, the core may be a compressed or molded tablet, hard or soft capsule, suppository, or a confectionery form such as a lozenge, nougat, caramel, fondant, or fat based composition. In certain other embodiments, the core or a portion thereof may be in the form of a semi-solid or a liquid in the finished dosage form. For example the core may comprise a liquid filled capsule, or a semisolid fondant material. In embodiments in which the core comprises a flowable component, such as a plurality of granules or particles, or a liquid, the core preferably additionally comprises an enveloping component, such as a capsule shell, or a coating, for containing the flowable material. In certain particular embodiments in which the core comprises an enveloping component, the shell or shell portions of the present invention are in direct contact with the enveloping component of the core, which separates the shell from the flowable component of the core.

In one embodiment the core is a compressed tablet having a hardness from about 2 to about 30 kp/cm², e.g. from about 6 to about 25 kp/cm². "Hardness" is a term used in the art to describe the diametric breaking strength of either the core or

157

the coated solid dosage form as measured by conventional pharmaceutical hardness testing equipment, such as a Schleuniger Hardness Tester. In order to compare values across different size tablets, the breaking strength must be normalized for the area of the break. This normalized value, expressed in kp/cm^2 , is sometimes referred in the art as tablet tensile strength. A general discussion of tablet hardness testing is found in Leiberman et al., *Pharmaceutical Dosage Forms – Tablets*, Volume 2, 2nd ed., Marcel Dekker Inc., 1990, pp. 213 – 217, 327 – 329.

The core may have one of a variety of different shapes. For example, the core may be shaped as a polyhedron, such as a cube, pyramid, prism, or the like; or may have the geometry of a space figure with some non-flat faces, such as a cone, truncated cone, cylinder, sphere, torus, or the like. In certain embodiments, a core has one or more major faces. For example, in embodiments wherein a core is a compressed tablet, the core surface typically has two opposing major faces formed by contact with the upper and lower punch faces in the compression machine. In such embodiments the core surface typically further comprises a "belly-band" located between the two major faces, and formed by contact with the die walls in the compression machine. A core may also comprise a multilayer tablet.

Exemplary core shapes that may be employed include tablet shapes formed from compression tooling shapes described by "The Elizabeth Companies Tablet Design Training Manual" (Elizabeth Carbide Die Co., Inc., p. 7 (McKeesport, Pa.) (incorporated herein by reference) as follows (the tablet shape corresponds inversely to the shape of the compression tooling):

1. Shallow Concave.
2. Standard Concave.
3. Deep Concave.
4. Extra Deep Concave.
5. Modified Ball Concave.
6. Standard Concave Bisect.
7. Standard Concave Double Bisect.
8. Standard Concave European Bisect.
9. Standard Concave Partial Bisect.
10. Double Radius.
11. Bevel & Concave.
12. Flat Plain.

13. Flat-Faced-Beveled Edge (F.F.B.E.).
14. F.F.B.E. Bisect.
15. F.F.B.E. Double Bisect.
16. Ring.
17. Dimple.
18. Ellipse.
19. Oval.
20. Capsule.
21. Rectangle.
22. Square.
23. Triangle.
24. Hexagon.
25. Pentagon.
26. Octagon.
27. Diamond.
28. Arrowhead.
29. Bullet.
30. Shallow Concave.
31. Standard Concave.
32. Deep Concave.
33. Extra Deep Concave.
34. Modified Ball Concave.
35. Standard Concave Bisect.
36. Standard Concave Double Bisect.
37. Standard Concave European Bisect.
38. Standard Concave Partial Bisect.
39. Double Radius.
40. Bevel & Concave.
41. Flat Plain.
42. Flat-Faced-Beveled Edge (F.F.B.E.).
43. F.F.B.E. Bisect.
44. F.F.B.E. Double Bisect.
45. Ring.
46. Dimple.
47. Ellipse.
48. Oval.
49. Capsule.
50. Rectangle.
51. Square.
52. Triangle.
53. Hexagon.
54. Pentagon.
55. Octagon.
56. Diamond.
57. Arrowhead.
58. Bullet.
59. Barrel.
60. Half Moon.

159

61. Shield.
62. Heart.
63. Almond.
64. House/Home Plate.
65. Parallelogram.
66. Trapezoid.
67. Figure 8/Bar Bell.
68. Bow Tie.
69. Uneven Triangle.

The core typically comprises active ingredient and a variety of excipients, depending on the method by which it is made.

In embodiments in which the core is made by compression, suitable excipients include fillers, binders, disintegrants, lubricants, glidants, and the like, as known in the art. In embodiments in which the core is made by compression and additionally confers modified release of an active ingredient contained therein, such core preferably further comprises a release-modifying compressible excipient.

Suitable fillers for use in making the core by compression include water-soluble compressible carbohydrates such as sugars, which include dextrose, sucrose, maltose, and lactose, sugar-alcohols, which include mannitol, sorbitol, maltitol, xylitol, starch hydrolysates, which include dextrans, and maltodextrins, and the like, water insoluble plastically deforming materials such as microcrystalline cellulose or other cellulosic derivatives, water-insoluble brittle fracture materials such as dicalcium phosphate, tricalcium phosphate and the like and mixtures thereof.

Suitable binders for making the core by compression include dry binders such as polyvinyl pyrrolidone, hydroxypropylmethylcellulose, and the like; wet binders such as water-soluble polymers, including hydrocolloids such as acacia, alginates, agar, guar gum, locust bean, carrageenan, carboxymethylcellulose, tara, gum arabic, tragacanth, pectin, xanthan, gellan, gelatin, maltodextrin, galactomannan, pushtulan, laminarin, scleroglucan, inulin, whelan, rhamnan, zooglan, methylan, chitin, cyclodextrin, chitosan, polyvinyl pyrrolidone, cellulosics, sucrose, starches, and the like; and derivatives and mixtures thereof.

Suitable disintegrants for making the core by compression, include sodium starch glycolate, cross-linked polyvinylpyrrolidone, cross-linked carboxymethylcellulose, starches, microcrystalline cellulose, and the like.

5 Suitable lubricants for making the core by compression include long chain fatty acids and their salts, such as magnesium stearate and stearic acid, talc, glycerides and waxes.

Suitable glidants for making the core by compression, include colloidal silicon dioxide, and the like.

10 In certain embodiments, the core or a portion thereof may optionally comprise release modifying excipients as known in the art, for example as disclosed in commonly assigned, copending U.S. Application Serial No. 10/432488, filed September 28, 2002, the disclosure of which is incorporated by reference herein. Suitable release-modifying compressible excipients for making the core by compression include swellable erodible hydrophilic materials, insoluble edible
15 materials, pH-dependent polymers, and the like.

Suitable pharmaceutically acceptable adjuvants for making the cores by compression include, preservatives; high intensity sweeteners such as aspartame, acesulfame potassium, sucralose, and saccharin; flavorants; colorants; antioxidants; surfactants; wetting agents; and the like and mixtures thereof.

20 In embodiments wherein one or more cores are prepared by compression, a dry blending (i.e. direct compression), or wet granulation process may be employed, as known in the art. In a dry blending (direct compression) method, the active ingredient or ingredients, together with the excipients, are blended in a suitable blender, then transferred directly to a compression machine for pressing into tablets.
25 In a wet granulation method, the active ingredient or ingredients, appropriate excipients, and a solution or dispersion of a wet binder (e.g. an aqueous cooked starch paste, or solution of polyvinyl pyrrolidone) are mixed and granulated. Alternatively a dry binder may be included among the excipients, and the mixture may be granulated with water or other suitable solvent. Suitable apparatuses for wet granulation are

known in the art, including low shear, e.g. planetary mixers; high shear mixers; and fluid beds, including rotary fluid beds. The resulting granulated material is dried, and optionally dry-blended with further ingredients, e.g. adjuvants and/or excipients such as for example lubricants, colorants, and the like. The final dry blend is then suitable for compression. Methods for direct compression and wet granulation processes are known in the art, and are described in detail in, for example, Lachman, et al.; The Theory and Practice of Industrial Pharmacy, Chapter 11 (3rd ed. 1986).

The dry-blended, or wet granulated, powder mixture is typically compacted into tablets using a rotary compression machine as known in the art, such as for example those commercially available from Fette America Inc., Rockaway, NJ, or Manesty Machines LTD, Liverpool, UK. In a rotary compression machine, a metered volume of powder is filled into a die cavity, which rotates as part of a "die table" from the filling position to a compaction position where the powder is compacted between an upper and a lower punch to an ejection position where the resulting tablet is pushed from the die cavity by the lower punch and guided to an ejection chute by a stationary "take-off" bar.

In one optional embodiment, the core may be prepared by the compression methods and apparatus described in copending U.S. Patent Application Serial No. 09/966,509, pages 16-27, the disclosure of which is incorporated herein by reference. Specifically, the core is made using a rotary compression module comprising a fill zone, insertion zone, compression zone, ejection zone, and purge zone in a single apparatus having a double row die construction as shown in Figure 6 of U.S. patent application Serial No. 09/966,509. The dies of the compression module are preferably filled using the assistance of a vacuum, with filters located in or near each die.

Cores made by compression may be single or multi-layer, for example bi-layer, tableta.

The cores have a density of at least about 0.9 g/cc, e.g. at least about 1.0 g/cc and a percent porosity of less than 40%, preferably less than 35%, most preferably 30%. Porosity of a powder is a ratio of void volume to bulk volume. The void volume is the volume of spaces between the particles, while the bulk volume is the total,

162

space occupied. Percent porosity is that ratio expressed as a percentage. These values can be measured using a mercury intrusion porosimeter, such as the Autopore IV 9500 V1.05, available from Micromeritics Corporation, at a mercury filling pressure of 1.32 to 1.33 psia, mercury contact angle of 130 degrees, and surface tension 485 dynes/cm. Exemplary cores include a 385 mg compressed soft tablet with a volume of 0.4 cubic centimeters, and a 586 mg compressed tablet with a volume of about 0.5 cc.

A shell surrounds the cores. The shell comprises one or more openings therein. The opening or openings provide a passageway for communication between the core and the exterior of the dosage form. The openings may extend completely through the thickness of the shell to contact the core, or only partially through the shell.

The shell may be substantially unitary and continuous with the exception of the openings therein, or the shell may comprise multiple portions, e.g. a first shell portion and a second shell portion. In certain embodiments the shell or shell portions are in direct contact with the core. In certain other embodiments, the shell or shell portions are in direct contact with a subcoating, which substantially surrounds the core. In embodiments in which the shell comprises a first and second shell portion, at least a first shell portion comprises openings therein.

In certain embodiments the first shell portion and second shell portion are compositionally different. As used herein, the term "compositionally different" means having features that are readily distinguishable by qualitative or quantitative chemical analysis, physical testing, or visual observation. For example, the first and second shell portions may contain different ingredients, or different levels of the same ingredients, or the first and second shell portions may have different physical or chemical properties, different functional properties, or be visually distinct. Examples of physical or chemical properties that may be different include hydrophilicity, hydrophobicity, hygroscopicity, elasticity, plasticity, tensile strength, crystallinity, and density. Examples of functional properties which may be different include rate and/or extent of dissolution of the material itself or of an active ingredient therefrom, rate of disintegration of the material, permeability to active ingredients, permeability

163

to water or aqueous media, and the like. Examples of visual distinctions include size, shape, topography, or other geometric features, color, hue, opacity, and gloss.

In one embodiment, the dosage form of the invention comprises: a) a core containing an active ingredient; b) an optional subcoating that substantially covers the core; and c) a shell comprising first and second shell portions residing on the surface of the subcoating, the first shell portion comprising one or more openings, and the first shell portion being readily soluble in gastrointestinal fluids. As used herein, "substantially covers" shall mean at least about 95 percent of the surface area of the core is covered by the subcoating. The subcoating can optionally contain colorants, such as dyes, pigments and mixtures thereof, that produce opaque, pearlescent or translucent effects.

The use of subcoatings is well known in the art and disclosed in, for example, United States Patent Nos. 3,185,626, which is incorporated by reference herein. Any composition suitable for film-coating a tablet may be used as a subcoating according to the present invention. Examples of suitable subcoatings are disclosed in United States Patent Nos. 4,683,256, 4,543,370, 4,643,894, 4,828,841, 4,725,441, 4,802,924, 5,630,871, and 6,274,162, which are all incorporated by reference herein. Additional suitable subcoatings include one or more of the following ingredients: cellulose ethers such as hydroxypropylmethylcellulose, hydroxypropylcellulose, and hydroxyethylcellulose; polycarbohydrates such as xanthan gum, starch, and maltodextrin; plasticizers including for example, glycerin, polyethylene glycol, propylene glycol, dibutyl sebacate, triethyl citrate, vegetable oils such as castor oil, surfactants such as Polysorbate-80, sodium lauryl sulfate and dioctyl-sodium sulfosuccinate; polycarbohydrates, pigments, and opacifiers.

In one embodiment, the subcoating comprises from about 2 percent to about 8 percent, e.g. from about 4 percent to about 6 percent of a water-soluble cellulose ether and from about 0.1 percent to about 1 percent, castor oil, as disclosed in detail in United States Patent No. 5,658,589, which is incorporated by reference herein. In another embodiment, the subcoating comprises from about 20 percent to about 50 percent, e.g., from about 25 percent to about 40 percent of HPMC; from about 45 percent to about 75 percent, e.g., from about 50 percent to about 70 percent of

164

maltodextrin; and from about 1 percent to about 10 percent, e.g., from about 5 percent to about 10 percent of PEG 400.

The dried subcoating typically is present in an amount, based upon the dry weight of the core, from about 0 percent to about 5 percent.

5 Figure 1 depicts a dosage form 1 according to the invention comprising a shell 3 having a plurality of openings 2. Openings 2 are shaped as elongated slits, and do not extend all the way through the shell 3 to the core (not shown) under the shell 3.

10 Figure 2 depicts another dosage form according to the invention. The dosage form 1 comprises a core (not shown) covered a shell made of a first shell portion 3a and a second shell portion 3b. Shell portion 3a contains a plurality of openings 2a, 2b. Openings 2a are in the shape of dimples, while openings 2b are in the shape of letters.

15 Figure 3 illustrates another dosage form according to the invention. Dosage form 1 comprises a core (not shown) covered by a shell 3, which comprises openings 2a, 2b. Openings 2a are in the shape of circular holes, while openings 2b are in the shape of letters. Openings 2a preferably pass entirely through shell 3 and thereby expose a portion of the subcoated or uncoated core.

Figure 4 shows another dosage form according to the invention. Dosage form 1 comprises a core 4 surrounded by a shell 3 having openings 2. Core 4 is partially visible at the base of each opening 2 in shell 3.

20 Figure 5 depicts a further dosage form according to the invention. Dosage form 1 comprises a football-shaped core (not shown) covered by a shell comprising a first shell portion 3a and a second shell portion 3b. First shell portion 3a comprises a plurality of small, round openings 2.

25 Figure 6 depicts a dosage form 1 comprising a tablet-shaped core covered by a shell comprising a first shell portion 3a and a second shell portion 3b. First shell portion 3a comprises a plurality of openings 2a and 2b. Openings 2a are generally half-mooned shaped, while openings 2b are substantially smaller and circular.

165

Each opening may have dimensions, e.g., length, width, or diameter, in the range of about 0.1% to about 100%, of the diameter of the dosage form, or of any dimension (e.g. diameter, length, or width) of a major face of the dosage form. The diameter or width of each opening is preferably from about 0.5% to about 5% of the diameter of the dosage form, or of any dimension (e.g. diameter, length, or width) of a major face of the dosage form. In certain embodiments the diameter or width of the openings may range from about 200 to about 2000 microns. The length of the openings may range from about 1% to about 100% of the diameter of the dosage form, or of the diameter of a major face of the dosage form.

In certain particular embodiments, the length or diameter of a major face of the dosage form is from about 10,000 to about 20,000 microns. In one particular embodiment, the length of the openings is from about 100 to about 20,000 microns. The depth of the openings is typically from about 75% to about 100% of the thickness of the shell at the location of the openings.

In certain embodiments, the thickness of the shell at the location of the openings typically ranges from about 20 to about 800 microns, e.g. from about 100 to about 400 microns. In one particular embodiment, the depth of the openings is from about 75 to about 400 microns. If a plurality of openings is present, they are typically spaced from one another by at least about one half, e.g. at least about one, times the smallest dimension of the smallest opening. The openings may have a variety of shapes, or be arranged in a variety of different patterns, and may have similar or different sizes, such as depicted in Figure 6.

In one embodiment, the size of the openings is small enough to prevent the core from being tasted, yet the number of openings is large enough to provide communication between a certain percentage of surface area of the core and the exterior of the dosage form.

In one particular embodiment, the plurality of openings is arranged with respect to one another such that the openings function as perforations, to separate a continuous portion, referred to herein as a "patch", of the shell from the dosage form at some time after contact of the dosage form with a suitable dissolution medium. The

166

plurality of openings can be arranged in any pattern that meets the criterion that when each opening is connected to the next, a continuous line is formed, which encloses a portion of the shell to be separated from the remainder of the shell and dosage form during dissolution. For example, the openings may be arranged in the shape of a circle, oval, square, rectangle, triangle, pentagon, hexagon, heptagon, octagon, trapezoid, diamond, star, and the like. The plurality of openings forming such a pattern may be the same or different in shape and size, and the space between the openings may be similar to, or substantially larger than the width of each opening or the width of the smallest openings.

One embodiment is depicted in Figure 6 wherein the openings are arranged approximately in a circular pattern on the shell portion covering one face of the dosage form. In this example, the plurality of openings are of different shapes and sizes, with the larger openings serving to expedite the influx of water into the dosage form, and the smaller openings serving as additional weak points in the shell, e.g. "perforations", to facilitate the dissolution of the shell material in that area. When the dosage form of Figure 6 is placed in a dissolution medium, the circular "patch" of shell material surrounded by the openings separates from the dosage form, exposing the underlying core to the dissolution medium. This embodiment advantageously minimizes exposure of the core to the environment in the oral cavity (e.g. minimizing taste of the core by the patient), while simultaneously maximizing exposure of the core to the dissolution medium (e.g. gastro-intestinal fluids after ingestion).

The shell thickness at various locations may be measured using a microscope, for example, an environmental scanning electron microscope, model XL 30 ESEM LaB6, Philips Electronic Instruments Company, Mahwah, WI. The shell thickness is measured at 6 different locations on a single dosage form. The relative standard deviation (RSD) is calculated as the sample standard deviation, divided by the mean, times 100 as known in the art (i.e. the RSD is the standard deviation expressed as a percentage of the mean). The RSD in shell thickness provides an indication of the variation in the thickness of the shell on a single dosage form. In certain optional embodiments of the invention, the relative standard deviation in shell thickness is less than about 40%, e.g. less than about 30%, or less than about 20%.

167

The dosage forms of the invention provide immediate release of one or more active ingredients contained therein. The active ingredient or ingredients may be found within the core, the shell, or portions or combinations thereof. In one embodiment, at least one active ingredient is contained in the core.

5 In embodiments in which it is desired for the active ingredient to be absorbed into the systemic circulation of an animal, the active ingredient or ingredients are preferably capable of dissolution upon contact with a fluid such as water, gastric fluid, intestinal fluid or the like. In one embodiment, the dissolution characteristics of at least one active ingredient meet USP specifications for immediate release tablets
10 containing the active ingredient. For example, for acetaminophen tablets, USP 24 specifies that in pH 5.8 phosphate buffer, using USP apparatus 2 (paddles) at 50 rpm, at least 80% of the acetaminophen contained in the dosage form is released therefrom within 30 minutes after dosing, and for ibuprofen tablets, USP 24 specifies that in pH
15 7.2 phosphate buffer, using USP apparatus 2 (paddles) at 50 rpm, at least 80% of the ibuprofen contained in the dosage form is released therefrom within 60 minutes after dosing. See USP 24, 2000 Version, 19 – 20 and 856 (1999). In another embodiment, at least about 70% the active ingredient can be detected in a suitable dissolution medium after 60 minutes of stirring at suitable conditions.

Accordingly, the shell, or a portion thereof, is readily soluble in
20 gastrointestinal fluids. In a preferred embodiment in which the shell comprises a first and second shell portion, at least the first shell portion comprises openings therein, and is readily soluble in gastrointestinal fluids. In such embodiments, such shell or shell portion will preferably be breached or dissolved within 30 minutes in 900 ml water or 0.1 N HCl, or phosphate buffer solution at 37°C with stirring by a USP type
25 2 dissolution apparatus (Paddle method) at 50 or 100 rpm.

The shell or shell portion preferably comprises materials that exhibit rapid dissolution in gastro-intestinal fluids. For example, such shell or shell portion may comprise readily soluble materials selected from water-soluble or water swellable film formers, water-soluble or water swellable thickeners, crystallizable and non-
30 crystallizable carbohydrates. In certain such embodiments, suitable water-soluble or

170,
168

water swellable film formers may be selected from water swellable cellulose derivatives, thermoplastic starches, polyalkylene glycols, polyalkylene oxides, and amorphous sugar glass, and combinations thereof. In certain other such embodiments, suitable film formers may be selected from film forming water soluble polymers such as for example water soluble vinyl polymers, water soluble polycarbohydrates, and water soluble copolymers; film-forming proteins, and combinations thereof. In certain other such embodiments, suitable thickeners may be selected from gelling polymers or hydrocolloids; gelling starches, and crystallizable carbohydrates. In certain other such embodiments, suitable non-crystallizable carbohydrates may be selected from polydextrose, starch hydrolysates, and non-crystallizable sugar alcohols. In one embodiment, the shell preferably comprises at least about 50%, preferably at least about 80%, most preferably at least about 90% of a material selected from film formers, gelling polymers, low-melting hydrophobic materials, non-crystallizable sugars or sugar alcohols, and mixtures thereof. In another embodiment, the shell comprises at least about 50%, preferably at least about 80%, most preferably at least about 90% of a material selected from film formers, gelling polymers, low-melting hydrophobic materials, and mixtures thereof.

In another particular embodiment, the shell comprises less than about 50%, preferably less than about 25%, most preferably less than about 5% of a crystallizable sugar.

In another embodiment, the dosage form is substantially free (i.e. less than 1% by weight, preferably less than about 0.1% by weight, based upon the shell weight) of charge control agents. As used herein, the term "charge control agents" refers to a material having a charge control function, such as those used for electrostatic deposition of coatings onto substrates. Such charge control agents include metal salicylates, for example zinc salicylate, magnesium salicylate and calcium salicylate; quaternary ammonium salts; benzalkonium chloride; benzethonium chloride; trimethyl tetradecyl ammonium bromide (cetrimide); and cyclodextrins and their adducts.

169

In certain optional embodiments, the shell itself or an outer coating thereon may contain active ingredient. In one particular embodiment, such active ingredient will be released immediately from the dosage form upon contact with suitable liquid media. In another embodiment, the shell comprises a first shell portion and a second shell portion. An outer coating resides upon the second shell portion, while the first shell portion comprises openings therein. Active ingredient may be released either immediately, or in a controlled, e.g. sustained, prolonged, extended manner, or in a delayed, e.g. pulsatile, or repeat action manner from the dosage form upon contact with suitable liquid media. In embodiments wherein the active ingredient is released immediately from the outer coating, the outer coating is also preferably readily soluble in gastrointestinal fluids, as described above.

The shell may be applied to the core by any suitable method, for example by spraying, dipping, enrobing, or molding. Suitable spray-coating methods are described in, for example, United States Patent Nos. 3,185,626, 4,683,256, 4,543,370, 4,643,894, 4,828,841, 4,725,441, 4,802,924, 5,630,871, and 6,274,162, the disclosures of which are all incorporated by reference herein. Suitable dipping methods are described in U.S. Patent Nos. 4,820,524, 5,538,125; 5,228,916; 5,436,026; 5,679,406, the disclosures of which are all incorporated by reference herein. Suitable enrobing methods are described in U.S. Patent Nos. 5,146,730 and 5,459,983. Suitable molding methods are described herein.

In certain optional embodiments of the invention, the core, the shell, or both are prepared by molding. In particular, the core, the shell, or both may be made by solvent-based molding or solvent-free molding. In such embodiments, the core or the shell is made from a flowable material optionally comprising active ingredient. The flowable material may be any edible material that is flowable at a temperature between about 37°C and 250°C, and that is solid, semi-solid, or can form a gel at a temperature between about -10°C and about 35°C. When it is in the fluid or flowable state, the flowable material may comprise a dissolved, dispersed, or molten component, and optionally a solvent such as for example water or organic solvents, or combinations thereof. The solvent may be partially or substantially removed by drying.

170

In one embodiment, solvent-based or solvent-free molding is performed via thermal setting molding using the method and apparatus described in copending U.S. patent application Serial No. 09/966,450, pages 57-63, or via zero cycle injection molding using the methods and apparatus described in copending U.S. Patent Application Serial No. 10/677,984, filed October 2, 2003, the disclosures of which are incorporated herein by reference. In these embodiments, a core or shell is formed by injecting flowable form into a molding chamber. The flowable material preferably comprises a thermal setting material at a temperature above its melting point but below the decomposition temperature of any active ingredient contained therein. The starting material is cooled and solidifies in the molding chamber into a shaped form (i.e., having the shape of the mold).

According to these methods, the flowable material may comprise solid particles suspended in a molten matrix, for example a polymer matrix. The flowable material may be completely molten or in the form of a paste. The flowable material may comprise an active ingredient dissolved in a molten material. The flowable material may comprise solid particles dispersed in a fluid carrier. Alternatively, the flowable material may be made by dissolving a solid in a solvent, which solvent is then evaporated after the molding step.

In another embodiment, solvent-based or solvent-free molding is performed by thermal cycle molding using the method and apparatus described in copending U.S. patent application Serial No. 09/966,497, pages 27-51 or via zero cycle injection molding using the methods and apparatus described in copending U.S. Patent Application Serial No. 10/677,984, filed October 2, 2003, the disclosures of which are incorporated herein by reference. Suitable molding is performed by injecting a flowable material into a molding chamber. The flowable material may comprise active ingredient and a thermoplastic material at a temperature above the set temperature of the thermoplastic material but below the decomposition temperature of active ingredient. The flowable material is cooled and solidifies in the molding chamber into a shaped form (i.e., having the shape of the mold).

121

In the thermal cycle molding method and apparatus of U.S. patent application Serial No. 09/966,497 a thermal cycle molding module having the general configuration shown in Figure 3 therein is employed. The thermal cycle molding module 200 comprises a rotor 202 around which a plurality of mold units 204 are disposed. The thermal cycle molding module includes a reservoir 206 (see Figure 4) for holding flowable material. In addition, the thermal cycle molding module is provided with a temperature control system for rapidly heating and cooling the mold units. Figures 55 and 56 depict the temperature control system 600.

The mold units may comprise center mold assemblies 212, upper mold assemblies 214, and lower mold assemblies 210, as shown in Figures 26-28, which mate to form mold cavities having a desired shape, for instance of a core or a shell surrounding one or more cores. As rotor 202 rotates, opposing center and upper mold assemblies or opposing center and lower mold assemblies close. Flowable material, which is heated to a flowable state in reservoir 206, is injected into the resulting mold cavities. The temperature of the flowable material is then decreased, hardening the flowable material. The mold assemblies open and eject the finished product.

In one optional embodiment of the invention, the shell is applied to the dosage form using a thermal cycle molding apparatus of the general type shown in Figures 28A-C of copending U.S. Application Serial No. 09/966,497 comprising rotatable center mold assemblies 212, lower mold assemblies 210 and upper mold assemblies 214. Cores are continuously fed to the mold assemblies. Shell flowable material, which is heated to a flowable state in reservoir 206, is injected into the mold cavities created by the closed mold assemblies holding the cores. The temperature of the shell flowable material is then decreased, hardening it around the cores. The mold assemblies open and eject the finished dosage forms. Shell coating is performed in two steps, each half of the dosage forms being coated separately as shown in the flow diagram of Figure 28B of copending U.S. Application Serial No. 09/966,939 via rotation of the center mold assembly.

In another optional embodiment of the invention, the shell is applied to the dosage form using a zero cycle molding apparatus of the general type shown in

172

compending U.S. Application Serial No. 10/677,984 comprising rotatable center mold assemblies 212, lower mold assemblies 210 and upper mold assemblies 214. Cores are continuously fed to the mold assemblies. Shell flowable material, which is heated to a flowable state in reservoir 206, is injected into the mold cavities created by the closed mold assemblies holding the cores. The flowable material hardens around the cores. The mold assemblies open and eject the finished dosage forms. Shell coating is preferably performed in two steps, each half of the dosage forms being coated separately via rotation of the center mold assembly.

In one embodiment, the compression module of compending U.S. patent application Serial No. 09/966,509, pp. 16-27 may be employed to make the core and the shell is applied to the core using a thermal cycle molding module as described above. A transfer device as described in U.S. patent application Serial No. 09/966,414, pp. 51-57, the disclosure of which is incorporated herein by reference, may be used to transfer the cores from the compression module to the thermal cycle molding module. Such a transfer device may have the structure shown as 300 in Figure 3 of compending U.S. Application Serial No. 09/966,939. It comprises a plurality of transfer units 304 attached in cantilever fashion to a belt 312 as shown in Figures 68 and 69 of compending U.S. Application Serial No. 09/966,939. The transfer device rotates and operates in sync with the compression module and the thermal cycle molding module to which it is coupled. Transfer units 304 comprise retainers 330 for holding cores as they travel around the transfer device.

Suitable thermoplastic materials for use in or as the flowable material include both water-soluble and water insoluble polymers that are generally linear, not crosslinked, and not strongly hydrogen bonded to adjacent polymer chains. The thermoplastic material may be single materials, or may be mixtures of materials with solvent or plasticizer. Examples of suitable thermoplastic materials include those comprising water swellable cellulose derivatives, water insoluble cellulose derivatives, thermoplastic vinyl polymers, thermoplastic starches, thermoplastic polyalkylene glycols, thermoplastic polyalkylene oxides, and amorphous sugar-glass, and the like, and derivatives, copolymers, and combinations thereof. Examples of suitable thermoplastic water swellable cellulose derivatives include hydroxypropyl

173

cellulose (HPC), hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), methyl cellulose (MC), and their combinations with water or other suitable solvents and/or plasticizers.

Examples of suitable thermoplastic water insoluble cellulose derivatives include cellulose acetate (CA), ethyl cellulose (EC), cellulose acetate butyrate (CAB),

5 cellulose propionate, and their combinations with suitable organic solvents and/or plasticizers. Examples of suitable thermoplastic vinyl polymers include polyvinyl alcohol (PVA) and polyvinyl pyrrolidone (PVP). Examples of suitable thermoplastic starches are disclosed for example in U.S. Patent No. 5,427,614. Examples of suitable thermoplastic polyalkylene glycols include polyethylene glycol. Examples of suitable
10 thermoplastic polyalkylene oxides include polyethylene oxide having a molecular weight from about 100,000 to about 900,000 Daltons. Other suitable thermoplastic materials include sugar in the form on an amorphous glass such as that used to make hard candy forms.

It should be noted that, when used to make the shell, the flowable material
15 must be a material readily soluble in gastrointestinal fluids, as described above.

In those embodiments in which the shell is prepared using a solvent-free molding process, the shell typically comprises at least about 30 percent, e.g. at least about 45 percent by weight of a thermal-reversible carrier. The shell may optionally further comprise up to about 30 weight percent total of various plasticizers, adjuvants
20 and excipients.

In those embodiments in which the shell is prepared using a solvent-based molding process, the shell typically comprises at least about 10 weight percent, e.g. at least about 12 weight percent or at least about 15 weight percent or at least about 20 weight percent or at least about 25 weight percent of a film-former. The shell may
25 again also optionally further comprise up to about 30 weight percent total of various plasticizers, adjuvants, and excipients.

The total weight of the shell is preferably about 20 percent to about 400 percent of the total weight of the cores. In embodiments wherein the shell is prepared by a solvent-free molding process, the total weight of the shell is typically from about
30 50 percent to about 400 percent, e.g. from about 75 percent to about 400 percent, or

134

about 100 percent to about 200 percent of the total weight of the cores. In embodiments wherein the shell is prepared by a solvent-based molding process, the total weight of the shell is typically from about 20 percent to about 100 percent of the total weight of the cores.

5 In embodiments in which the shell is applied to the core by molding, at least a portion of the shell surrounds the core such that the shell inner surface resides substantially conformally upon the core outer surface. As used herein, the term "substantially conformally" shall mean that the inner surface of the shell has peaks and valleys or indentations and protrusions corresponding substantially inversely to
10 the peaks and valleys of the outer surface of the core. In certain such embodiments, the indentations and protrusions typically have a length, width, height or depth in one dimension of greater than 10 microns, say greater than 20 microns, and less than about 30,000 microns, preferably less than about 2000 microns.

 In those embodiments in which solvent-free molding is employed, the
15 flowable material may comprise a thermal-reversible carrier. Suitable thermal-reversible carriers for use in making a core, the shell or both by molding are thermoplastic materials typically having a melting point below about 110°C, more preferably between about 20 and about 100°C.

 Examples of suitable thermal-reversible carriers for solvent-free molding
20 include thermoplastic polyalkylene glycols, thermoplastic polyalkylene oxides, low melting hydrophobic materials, thermoplastic polymers, thermoplastic starches, and the like. Preferred thermal-reversible carriers include polyethylene glycol and polyethylene oxide. Suitable thermoplastic polyalkylene glycols for use as thermal-reversible carriers include polyethylene glycol having molecular weight from about
25 100 to about 20,000, e.g. from about 100 to about 8,000 Daltons. Suitable thermoplastic polyalkylene oxides include polyethylene oxide having a molecular weight from about 100,000 to about 900,000 Daltons.

 Suitable low-melting hydrophobic materials for use as thermal-reversible carriers include fats, fatty acid esters, phospholipids, and waxes which are solid at
30 room temperature, fat-containing mixtures such as chocolate; and the like. Examples

173

of suitable fats include hydrogenated vegetable oils such as for example cocoa butter, hydrogenated palm kernel oil, hydrogenated cottonseed oil, hydrogenated sunflower oil, and hydrogenated soybean oil; and free fatty acids and their salts. Examples of suitable fatty acid esters include sucrose fatty acid esters, mono-, di-, and triglycerides, glyceryl behenate, glyceryl palmitostearate, glyceryl monostearate, glyceryl tristearate, glyceryl triaurate, glyceryl myristate, GlycoWax-932, lauroyl macrogol-32 glycerides, and stearoyl macrogol-32 glycerides.

Examples of suitable phospholipids include phosphotidyl choline, phosphotidyl serine, phosphotidyl inositol, and phosphotidic acid. Examples of suitable waxes that are solid at room temperature include carnauba wax, spermaceti wax, beeswax, candelilla wax, shellac wax, microcrystalline wax, and paraffin wax.

Suitable thermoplastic polymers for use as thermal-reversible carriers include thermoplastic water swellable cellulose derivatives, thermoplastic water insoluble polymers, thermoplastic vinyl polymers, thermoplastic starches, and thermoplastic resins, and combinations thereof.

Suitable thermoplastic water swellable cellulose derivatives include hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), methyl cellulose (MC), carboxymethylcellulose (CMC), cross-linked hydroxypropylcellulose, hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxybutylcellulose (HBC), hydroxyethylcellulose (HEC), hydroxypropylethylcellulose, hydroxypropylbutylcellulose, hydroxypropylethylcellulose, and salts, derivatives, copolymers, and combinations thereof.

Suitable thermoplastic water insoluble polymers include ethylcellulose, polyvinyl alcohols, polyvinyl acetate, polycaprolactones, cellulose acetate and its derivatives, acrylates, methacrylates, acrylic acid copolymers, and the like and derivatives, copolymers, and combinations thereof.

Suitable thermoplastic vinyl polymers include polyvinylacetate, polyvinyl alcohol, and polyvinyl pyrrolidone (PVP). Examples of suitable thermoplastic starches for use as thermal-reversible carriers are disclosed for example in U.S. Patent

21
176

No. 5,427,614. Examples of suitable thermoplastic resins for use as thermal-reversible carriers include dammars, mastic, rosin, shellac, sandarac, and glycerol ester of rosin. In one embodiment, the thermal-reversible carrier for making a core by molding is selected from polyalkylene glycols, polyalkylene oxides, and combinations thereof.

5 In embodiments in which the shell comprises an active ingredient intended to have immediate release from the dosage form, the shell is preferably prepared via solvent-free molding. In such embodiments a thermal-reversible carrier is employed in the flowable material to make the shell, said thermal-reversible carrier preferably selected from polyethylene glycol with weight average molecular weight from about
10 1450 to about 20000, polyethylene oxide with weight average molecular weight from about 100,000 to about 900,000, and the like.

In one embodiment of the invention, the shell is applied to the core by enrobing. In enrobing methods, cast films are applied to opposite sides of a core, i.e., a compressed tablet, using rotating dies, and are sealed together in an essentially
15 edge-to-edge manner at a seal line that extends around the core at a desired place. The dies are positioned such that the surfaces are in abutting relationship with one another, thereby forming a nip in between. Each of the dies has a series of matching recesses on its circumferential surface. As the dies rotate, the films are joined and fused together at the nip between the dies where a pair of matching recesses forms a pocket
20 into which a core is dropped by a metered feed mechanism. As the dies continue to rotate, the core urges the films into the interior of the recesses in the dies, and the core is thereby securely enveloped and enrobed by the films, while the films continue to be joined about the core by the dies. Simultaneously with the fusing of the films about the core, the enrobed core is pinch cut from the films by the rotary dies, whereupon it
25 separates from the films in the form of an individual enrobed dosage form:

Useful enrobing methods and apparatuses are described for example in U.S. Patent Nos. 5,146,730 and 5,459,983, the disclosures of which are incorporated herein by reference. Referring to the '730 patent and Figure 13 in particular, cast films 36 and 37 are formed on rotating casting drums 42 and 43, which are cooled by a
30 coolant. The films are fed through a series of rotating drums to drum-like dies 38 and

127

39, which rotate synchronously with one another. Dies 38 and 39 are symmetrically disposed relative to one another about a functional center plane 54 of the overall enrobing apparatus. Films 36 and 37 contact each other at the nip between dies 38 and 39. Here, the cores are enrobed with coating, and the two films are sealed together and cut.

Specifically, a web is created as films 36 and 37 converge and are squeezed together. The films self-adhere together. After emerging from between dies 38 and 39, the web containing the enrobed cores passes between a pair of mangle rolls 63. The web is stretched, and the enrobed cores self separate and drop into product receptacles 65.

Referring to Figure 20 of the '730 patent, each die 38, 39 has a plurality of recesses 108, which cooperate with corresponding recesses in the other die. The cavities of these recesses are shaped to receive a single core. The cavities are defined by ribs 109 that close together to cut the enrobed cores from the web. Teeth 115 on the edges of the dies 38, 39 grip the films 36, 37.

The enrobed cores can be washed and dried, and optionally further processed as desired.

In another embodiment, the shell is again applied to the core by enrobing, however the films used to make the shell each comprise visually distinct portions, for example stripes. The films are applied by the enrobing method described in commonly assigned, copending U.S. Application Serial Nos. 10/146471, filed May 15, 2002 and 10/146722, filed May 15, 2002. Referring generally to Figures 9-11 therein, the film casting apparatus 30 for this method of enrobing comprises a casting drum 34, the exterior surface 36 of which is cooled to at least partially solidify coating materials coming into contact therewith. A multi-chamber slit extruder 38 deposits film onto the casting drum 34. The extruder 38 comprises partitions 58, 60, 62 that divide the interior 44 into four chambers 64, 66, 68, 70. The chambers 64, 66, 68, 70 can each contain visually different coating materials, i.e., different colored coating materials. Each partition has a tapered blade edge 94, 96, 98 to control the flow of coating material onto the casting drum 34. The coating materials are supplied to the

180
178

chambers from for example feeder pipes 72, 74. An open slit 78 is located at the bottom of the slit extruder 38. Slit 78 communicates with each chamber 64, 66, 68, 70. The slit extruder is heated to heat the coating materials to a flowable state, which depending on the material may be in the range of about 40 to 250° C.

5 Referring to Figures 14-16 of the 10/146471, filed May 15, 2002 application, an enrobing apparatus 102 for use with cast films having visually distinct portions similar to that described in U.S. Patent Nos. 5,146,730 and 5,459,983 may be used. In particular, cast films 32, 32' are moved in a continuous manner, by a series of rollers 106, 108, 110, 106', 108', 110' toward a pair of coating rotary dies 112, 112', which
10 are positioned symmetrically on either side of the central plane of symmetry 104 of the apparatus 102. The rotary dies 112, 112' rotate on their axes of rotation AR, AR', respectively, thereby forming a nip in between. The nip between the rotary dies 112, 112' lies in the aforesaid central plane of symmetry 104 and the striped films 32, 32' are passed therethrough.

15 The enrobing apparatus 102 also includes a core dispensing means 118, which holds a supply of cores 10 and dispenses them to the nip in a timed manner. The core dispensing means 118 is also aligned with the central plane of symmetry 104. The core dispensing means 118 orients and dispenses each core 10 such that the core 10 simultaneously contacts the contact surfaces 32a, 32a' of the converging striped films
20 32, 32' as the core 10 enters the nip, with its transverse plane of symmetry 16 lying in the central plane of symmetry 104 of the enrobing apparatus 102, and the color transitions 92a, 92a' of the films 32, 32', respectively, lying in the conjugate plane of symmetry 18 of the core 10. The films 32, 32' are then stretched around the opposite sides of each core 10 symmetrically.

25 Figure 15 of the 10/146471, filed May 15, 2002 application shows the proper positioning of the cores 10 in between the striped films 32, 32' as they enter the nip between the dies 112, 112' and relative to the color transitions 92a, 92b, 92c, 92a', 92b', 92c' of each film 32, 32'. All of the color transitions 92a, 92b, 92c, 92a', 92b', 92c' are aligned with the conjugate plane of symmetry 16 of a corresponding core 10.

179

Furthermore, the enrobing apparatus 102 preferably includes registering means 120 (shown schematically in Figure 14 of 10/146471, filed May 15, 2002 application) for ensuring that the colored stripes (not shown) of the films 32, 32' are properly aligned with one another prior to passage between the rotary dies 112, 112'.

5 The registering means 120 also ensures that the positions of the dispensed cores 10 are appropriate relative to the color transitions 92a, 92b, 92c, 92a', 92b', 92c', such that the transition between the colors on the resulting products 122 are properly matched with one another and the conjugate plane of symmetry 18 of each core 10.

10 An enlarged schematic perspective view of the drum-like rotary dies 112, 112' is provided in Figure 16 of the 10/146471, filed May 15, 2002 application. The rotary dies 112, 112' are substantially identical to one another, each having an exterior circumferential surface 124, 124' with a series of recesses 126, 126' thereon. Each recess 126, 126' is arranged such that its length 130, 130' is aligned parallel to the axis of rotation AR, AR' of its respective rotary die 112, 112'. Each recess 126 on one
15 die 112 cooperates with a corresponding recess 126' on the other die 112'. In addition, the number of rows of recesses 126, 126' should correspond to the number of color transitions 92a, 92b, 92c, 92a', 92b', 92c' between the stripes 84, 86, 88, 90, 84', 86', 88', 90' on the striped films 32, 32', respectively, that pass between the dies 112, 112'.

20 The orientation of the striped films 32, 32' as they pass between the rotary dies 112, 112' is such that, for example, red stripes 84, 88 of one film 32 are matched with the red stripes 84', 88' of the other film 32' and yellow stripes 86, 90, 86', 90' of each film 32, 32', respectively, are similarly matched with one another. The registering means 120 of the enrobing apparatus 102 may be used to facilitate the
25 orientation of the films 32, 32' such that the matching and alignment of the color transitions of each film are improved.

As the rotary dies 112, 112' rotate, the cores 10 are dispensed to the nip between the dies 112, 112' such that they are oriented with their lengths aligned parallel to the axes of rotation AR, AR' of the dies 112, 112' and each core 10 is
30 thereby properly aligned to be received between a pair of coacting recesses 126, 126'.

The rotary dies 112, 112' continue to rotate and the films 32, 32' are sealed to each other by the raised rims 128, 128' of the coating recesses 126, 126', around the core 10 thereby forming a film seam 134, which lies in the transverse plane of symmetry 16 of the core 10. The raised rims 128, 128' also cut through the bonded films 32, 32',
5 at the film seam 134 around each enrobed core 10, thereby releasing the enrobed core products 122, from the bonded films 32, 32'.

The film seam 134 created may comprise abutting film edges. It is also possible to have a film seam 134 wherein the cut edge of one film 32 slightly overlaps the cut edge of the other film 32' by an amount approximately equal to the thickness
10 of the films 32, 32'. Alternatively, the film seam 134 could be formed such that the cut edges of the films 32, 32' are aligned with one another about the core 10, but are spaced apart slightly by a distance that is approximately equal to the thickness of the films 32, 32'.

If aesthetically desired, the films 32, 32' may be aligned such that the resulting
15 products 122 have a film seam 134 wherein a stripe of one color (for example, a red stripe 84) (or visual distinction) of one film 32 abuts or overlaps a stripe of another color (for example, a yellow stripe 90') (or visual distinction) of the other film 32' to form a product 122 having a "checkerboard pattern", i.e., having four quadrants of alternating red and yellow colors (or other visual distinctions).

20 Figures 17-19 of the 10/146471, filed May 15, 2002 application depict an alternative film casting apparatus 136 for use with enrobing processes. The alternative film casting apparatus 136 includes film receiving means, such as a conventional metal casting belt 140 that is mounted onto two rotating drums 142, 144, for receiving the film 138 being cast thereon. The rotating drums 142, 144 rotate, thereby causing
25 the casting belt 140 to move in the directions indicated by the arrows J and K. A warming plate 148 may be positioned adjacent to the casting belt 140 to warm the casting belt 140 prior to casting film thereon. A cooling plate 150 is positioned adjacent to the casting belt 140 to cool the casting belt 140 after film is cast thereon.

The alternative film casting apparatus 136 further includes film depositing
30 means, such as a reciprocating multi-chamber slit extruder 146, for depositing the film

(81)

138, in a semi-continuous manner, onto the casting belt 138. As with the slit extruder 38 discussed above, the reciprocating slit extruder 146 includes interior partitions 152, 154, 156 that form interior chambers 158, 160, 162, 164 for holding visually distinct coating material 166, 168 therein. A slit 170 is also provided, through which the
5 coating materials 166, 168 flow out of the chambers 158, 160, 162, 164 and onto the casting belt 140, thereby creating a striped film 138.

The reciprocating slit extruder 146 also includes supply means, such as feeder pipes 182, 184 for supplying the coating materials 166, 168 to each of the chambers 158, 160, 162, 164 and flow control means, such as a slidable gate 180 for controlling
10 the flow of the coating materials 166, 168 from the chambers 158, 160, 162, 164. Each of the interior partitions 152, 154, 156 of the reciprocating slit extruder 146 has stripe control means, such as a tapered blade edge, to control the flow of the coating materials 166, 168 exiting the chambers 158, 160, 162, 164. One notable difference
15 between the slit extruder 38 described above and the present reciprocating slit extruder 146 is that reciprocating slit extruder 146 is connected to a conventional motor such that it moves reciprocatingly in the directions indicated by arrow M in Figure 18 of the 10/146471, filed May 15, 2002 application.

Initially, feeder pipes 182, 184 supply coating materials 166, 168 of two colors, such as red and yellow, respectively, to alternate chambers 158, 160, 162, 164,
20 respectively, of the reciprocating slit extruder 146. Within chambers 158, 160, 162, 164 the coating materials 166, 168 become or are maintained as liquid and flowable. Cooling plate 150 at least partially solidifies the coating material 166, 168 upon physical contact with the surface of the casting belt 140 to form the transversely striped film 138.

25 After the coating materials 166, 168, the warming plate 148 and the cooling plate 150 have attained their desired temperatures, a portion 198 of the casting belt 140 is warmed by the warming plate 148 and is then advanced by the rotating drums 142, 144 to a position underneath the reciprocating slit extruder 146. The slidable gate 180 is then moved to a position, which opens the slit 170 to the thickness that is
30 desired for the striped film 138. While the rotating drums 142, 144 and the casting

182

belt 140 remain stationary, the coating materials 166, 168 flow out of the chambers 158, 160, 162, 164, along the tapered blade edges (not shown), through the slit 170 and onto the warmed portion 198 of the casting belt 140, which briefly maintains the coating material 166, 168 in a substantially liquid, flowable state.

5 Simultaneously with the flow of the coating materials 166, 168 onto the casting belt 140, the reciprocating slit extruder 146 is moved from a first position 194 to a second position 196, where it is temporarily halted. As soon as the reciprocating slit extruder 146 reaches its second position 196, the slidable gate 180 is moved to a closed position, thereby blocking the slit 170 and temporarily halting the flow of
10 coating materials 166, 168, which results in the formation of a film segment 200. The film segment 200 has alternating, transversely oriented red stripes 172, 176 and yellow stripes 174, 178 with straight and consistent color transitions 186, 188, 190 therebetween.

Next, the rotating drums 142, 144 move the casting belt 140, such that the film
15 segment 200 is moved, and a newly warmed portion of the casting belt 140 is positioned beneath the reciprocating slit extruder 140. The first film segment 200 is cooled while the second film segment is cast onto the casting belt 140.

When it is desired to cast a subsequent film segment, with the reciprocating slit extruder 146, now in its second position 196, and the casting belt 140 held
20 stationary, the slidable gate 180 is again moved to a position which opens the slit 170 by an amount that is equal to the thickness desired for the striped film 138. As coating materials 166, 168 flow out onto the casting belt 140, the reciprocating slit extruder 146 is moved from its second position 196 back to its first position 194, where it is again temporarily halted. As the coating materials 166, 168 are being cast onto the
25 casting belt 140, the first edge of the new film segment will meet and bond with the second edge 204 of the first film segment 200. After the reciprocating slit extruder 146 returns to its first position 194, the slidable gate 180 is again moved to its closed position, thereby blocking the slit 170 and temporarily halting the flow of coating materials 166, 168, which results in the creation of a new film segment that is bonded
30 to the first film segment 200.

183

The foregoing process steps are repeated continuously, resulting in a film casting process that is semi-continuous and which produces a continuous ribbon of transversely striped film 138. The transversely striped film 138 is continuously removed from the casting belt 140 by a scraper or other device and then fed into the rotary die enrobing apparatus 102 for enrobing cores 10 as described above. However, because the alternative film casting apparatus 136 produces film 138 having stripes that are transversely oriented, rotary dies 208, 208' have recesses 210, 210' which are oriented such that their lengths are aligned perpendicularly to the axes of rotation of their respective rotary dies. In addition, the core dispensing means used herewith orients and dispenses each core 10 to the nip between the dies 208, 208' end-first, i.e., such that one of the ends 12, 14 of each caplet 10 simultaneously contacts the converging films 138, 138' as the core 10 enters the nip.

Figures 22-30 of the 10/146471, filed May 15, 2002 application are directed to an alternative enrobing apparatus for making films with visually distinct portions, which includes the alternative film casting apparatus 136 described above. A transversely striped film is fed, along with cores, into the alternative enrobing apparatus to produce bi-colored products, each having a film seam that only partially circumscribes the core and which lies in a reference plane that is different from the reference plane in which the color transition of the product lies.

The alternative enrobing apparatus includes a conveyor system 220 that comprises a series of horizontally-oriented rollers 222 and pairs of rollers, 224, 226, 228 for supporting and conveying the transversely striped film 138. A core dispensing means 230 is positioned above the conveyor system 220 and the film 138 for the purpose of dispensing cores 10 onto the film 138 in the required orientation with respect to the color transitions 186, 188, 190. The core dispensing means 230 includes slat feeders 234, 236 that orient the cores as required for proper positioning onto the film 138. The core dispensing means 230 further includes a core positioning slat 238 and a core plunger 240 positioned above the positioning slat 238.

Cores 10 are fed from hopper 232, through the slat feeders 234, 236, to the positioning slat 238. The cores 10', 10'', 10''' are lined up, end 12 to end 14 and,

thereby, each core is moved along the positioning slot 238 in a substantially continuous manner by the core behind it. When a core 10' is pushed beyond the support rails 248, 250 and is no longer supported thereby, and when the position of a color transition 186 of the film 138 lies in the conjugate plane of symmetry 18' of core 10', a registering means 242 signals a motor, which moves the plunger 240 up and down until the core 10' contacts and rests upon the film 138. When plunger 240 reaches its uppermost position, it momentarily stops until the next core 10'' is moved beyond support rails 248, 250 contained within the positioning slot 238. The foregoing events are repeated continuously as long as cores 10 are fed and moved through the positioning slot 238.

The beginning portion of the conveyor system 220, i.e., the portion that is located between the alternative film casting apparatus 136 and a short distance on the opposite side of the core positioning slot 238, is comprised of horizontally-oriented rollers 222. Film 138 is moved by the horizontally-oriented rollers 222 along this beginning portion. The remaining portion of the conveyor system 220, which is located between a short distance past the positioning slot 238 and the rotary dies 260, 262, is comprised of pairs of rollers 224, 226, 228. As shown schematically in Figure 26 of the 10/146471, filed May 15, 2002 application, the individual rollers of sequential pairs of rollers 224, 226, 228 are gradually and sequentially pivoted upward from the horizontal plane, in increments of about 10 degrees for each successive pair of rollers 224, 226, 228, starting proximate to the positioning slot 238. Accordingly, as the film 138 approaches the rotary dies 260, 262, the film 138 is folded longitudinally about the cores 10.

The rotary dies 260, 262 rotate and cooperate with one another to form a nip therebetween, into which the cores 10 and the film 138 are fed. Likewise, each of the dies 260, 262 have recesses 282, 284, arranged circumferentially in a row on the surface of each die 260, 262. The recesses 282, 284 each have raised rims for sealing and cutting the bonded film 138 about the cores 10, thereby enrobing the cores 10. The rotary dies 260, 262 however, are oriented such that they rotate in the horizontal plane, rather than in the vertical plane as do the previously discussed rotary dies 112, 112', 208, 208'. Furthermore, when the cores 10 are fed into the nip, the film 138 is

folded and partially bonded about them. Furthermore, the partially enrobed cores 10 are fed successively, i.e., one-by-one, into the nip between the dies 260, 262.

The shell may also be applied to the core using a vacuum forming apparatus. Commonly assigned, copending U.S. Patent Application Serial Nos. 10/146471, filed
5 May 15, 2002 and 10/146722, filed May 15, 2002 disclose such apparatuses.

With reference to Figures 31-44 of the 10/146471, filed May 15, 2002 application, a vacuum forming apparatus 292 includes a first plurality of individual porous platens 294, a first conveyor system 296 and a second conveyor system 298. The first and second conveyor systems 296, 298 are arranged in series with one
10 another, thereby creating a single path along which the porous platens 294 are moved in semi-continuous fashion. The first and second conveyor systems 296, 298 are provided with conventional vacuum sources that apply a vacuum to each of the porous platens 294 while they are moved along the apparatus.

The vacuum forming apparatus 292 further includes a second plurality of
15 individual porous platens 304 and a third conveyor system 306 that moves porous platens 304 along a second path, which is shown by the arrow GG in Figure 31. The third conveyor system 306 is positioned between the first and second conveyor systems 296, 298.

A rotating mechanism 308 is also positioned between the first and second
20 conveyor systems 296, 298. The rotating mechanism 308 simultaneously holds together two of platens, i.e., one platen 294 and a corresponding platen 304, and rotates them together, such that the platen 304, first on top, is inverted and positioned on the bottom.

Each porous platen 294, 304 has at least one recess 310, 312, respectively,
25 sized and shaped to temporarily but snugly receive therein a core 10 to be enrobed.

It is possible to achieve multi-colored enrobed products having color transitions oriented in a variety of different ways using different combinations of the platens with transversely and longitudinally striped films. However, within a

186

particular vacuum forming apparatus, the orientation of the recesses 310, 312 in all of the platens 294, 304 must be longitudinal, or, alternatively, the orientation of the recesses 310, 312 in all of the platens 294, 304 must be transverse (or otherwise aligned with the orientation of the stripes on the films).

5 The vacuum forming apparatus 292 further includes a first pair of rollers 338, 340 having a film 342 mounted thereon. The first pair of rollers 338, 340 is positioned proximate to the first conveyor system 296 such that the first film 342 is suspended above the first plurality of porous platens 294. A second pair of rollers 344, 346 having a second film 348 mounted thereon is positioned proximate to the second
10 conveyor system 298 such that the second film 348 is also suspended above the first plurality of porous platens 294

 The vacuum forming apparatus 292 also includes a first registering device 350 positioned proximate to the first conveyor system 296 for properly positioning the first film 342 relative to a core 10 that is positioned within the recess 310 of the
15 porous platen 294. A second registering device 352 is positioned proximate to the second conveyor system 298 for properly positioning the second film 348 relative to a partially enrobed core 10 that is positioned within the recess 310 of another of the porous platens 294.

 The vacuum forming apparatus 292 also includes a first ring press 354 and a
20 first film cutter 356 that are positioned proximate to the first conveyor system 296 and move in a reciprocating fashion. Additionally, a second ring press 358 and a second film cutter 360 are positioned proximate to the second conveyor system 298. The first and second ring presses 354, 358 each have an open configuration, such as an O-shape or an oval shape, as viewed from above, such that there is formed a passageway
25 362, 364, respectively, therethrough. Each of the ring presses 354, 358 also has a contacting edge 366, 368, respectively, configured to contact the first and second films 342, 348, respectively, without damaging them. Each of the ring presses 354, 358 is sized and shaped such that the contacting edges 366, 368 circumscribe a core 10 therein.

187

The first and second film cutters 356, 360 each have a recess 370, 372, respectively, that is sized and shaped to receive therein a portion of a partially enrobed core 10 which already has a film coating applied thereto. The first film cutter 356 is oriented to face the porous platen 294 positioned thereunder, while the second
5 film cutter 360 is oriented to face the porous platen 304 positioned thereunder. The first and second film cutters 356, 360 also move reciprocatingly.

The first film 342 is mounted onto a first pair of rollers 338, 340 and stretched therebetween, such that the first film 342 is positioned between the first conveyor system 296 and the first plurality of porous platens 294 on one side, and the first ring
10 press 354 and the first film cutter 356 on the other side. Similarly, the second film 348 is mounted onto a second pair of rollers 344, 346 and stretched therebetween, such that the second film 348 is positioned between the second conveyor system 298 and the first plurality porous platens 294 on one side, and the second ring press 360 and the second film cutter 362 on the other side.

Initially, the first, second and third conveyor systems 296, 298, 306 are set
15 into motion, thereby moving the porous platens 294, 304 in the directions indicated by the arrows EE, FF, GG, respectively, in Figure 31 of the 10/146471, filed May 15, 2002 application. The first conveyor system 296 moves one of the porous platens 294 to a position that is immediately prior to the first station 378. A core 10 is placed into
20 the recess 310 of this porous platen 294 and held firmly in the recess 310 by the aforementioned vacuum, which is continuously applied to the platen 294 and all others on the conveyor 298, by a first vacuum source 300.

Platen 294 is next moved by the first conveyor system 296 to the first station 378. Movement of the platen 294 ceases temporarily when the first registering device
25 350 confirms that the core 10 is properly positioned. While the platen 294 is momentarily stationary, hot air is blown through the first ring press 354, thereby softening the first film 342 to a formable state. The first ring press 354 is then moved, such that the contacting edge 366 of the first ring press 354 presses the first film 342 onto the working surface 314 of the platen 294 and into contact with the top half of
30 the core 10.

190
188

The heated first film 342 is simultaneously pulled onto the core 10 and thereby made to conform to the shape of the top half of the core 10 by the aforementioned vacuum. Thereafter, the first ring press 354 is retracted and platen 294 is moved to the second station 380, where it is temporarily stopped. While the platen 294 and the core 10 are temporarily stationary, cold air is blown onto the first film 342 and core 10, thereby cooling and molding the first film 342 into conformity with the top half of the core 10.

Referring to Figures 36-44 of the 10/146471, filed May 15, 2002 application, after sufficient time has passed to cool and mold the first film 342 onto the core 10, the platen 294 and partially enrobed core 10 are moved a predetermined distance by the first conveyor system 296 to the third station 382 of the vacuum forming apparatus 292 and temporarily halted there such that the partially enrobed core 10 is aligned with the recess 370 and the cutting edges 374 of the first film cutter 356. The first film cutter 356 is moved until the partially enrobed core 10 is received snugly within the recess 370 and the tapered cutting edge 374 contacts and cuts through the first film 342 closely around the perimeter of the partially enrobed core 10. The first film cutter 356 is then moved away from the platen 294.

The platen 294 and partially enrobed core 10 are next moved to the fourth, or rotating, station 384 of the vacuum forming apparatus 292 and, again, temporarily stopped, whereupon the partially enrobed core 10 is transferred to one of the platens 304, as follows. The third conveyor system 306 moves one of the platens 304 into position at the rotating station 384, such that it is inverted relative to the platen 294 carrying the partially enrobed core 10 thereon. After the platen 294 is moved a predetermined distance, such that the partially enrobed core 10 is aligned with the recess 312 of the inverted platen 304, the first conveyor system 296 holds the platen 294 and partially enrobed core 10 temporarily stationary at the rotating station 384. The platen 304 is then moved toward the partially enrobed core 10 until the partially enrobed core 10 is held within the recesses 310, 312 of both of the platens 294, 304 (as shown in Figures 31 and 40 of the 10/146471, filed May 15, 2002 application). The vacuum being applied to the porous platen 294 is discontinued and the platens 294, 304 are rotated with the partially enrobed core 10 therebetween, whereupon the

platen 294 holding the core 10 is inverted, and the platen 304 is moved into a right-side-up position. The now inverted platen 294 is now moved away from the right-side-up platen 304 and becomes one of the platens 304 moving along the path shown by the arrow GG in Figure 31 of 10/146471, filed May 15, 2002 application. The
5 right-side-up platen 304 is next moved onto the second conveyor system 298 and becomes one of the platens 294 moving along the path shown by the arrows EE, FF in Figure 31 of the 10/146471, filed May 15, 2002 application. Next, a vacuum is applied to partially enrobed core 10, thereby holding the partially enrobed core 10 within the recess 310 of the platen 294, which is now moving on the second conveyor
10 system 298, such that the uncovered portion of the partially enrobed core 10 is exposed.

Platen 294 and partially enrobed core 10 are moved by the second conveyor system 298 to the fifth station 386 of the vacuum forming apparatus 292. Movement of the platen 294 ceases temporarily when the second registering device 352 confirms
15 that the partially enrobed core 10 is properly positioned relative to the second film 248. While the platen 294 is momentarily stationary, hot air is blown through the second ring press 358 to soften the second film 348 to a formable state. The second ring press 358 is then moved such that the contacting edge 368 of the second ring presses 358 contacts and presses the second film 348 onto the working surface 314 of
20 the platen 294 and into contact with the uncovered portion of the partially enrobed core 10.

The heated second film 248 is then pulled onto the core 10 by a vacuum applied by the second vacuum source 302, thereby conforming the second film 248 to the shape of the uncovered portion of the core 10. Thereafter, the second ring press
25 358 is retracted and the platen 294, having the enrobed core 10 held in its recess 310 by the vacuum, is now moved to the sixth station 388 and temporarily stopped there. It is noted that, as shown in Figure 42 of the 10/146471, filed May 15, 2002 application, the second film 348 partially overlaps the cut edge of the first film 342 that has already been applied to the core 10. While the platen 294 and the core 10 are
30 temporarily stationary, cold air is now blown onto the second film 248 and core 10, thereby cooling and molding the second film 348 into conformity with the core 10.

After sufficient time has passed to cool and mold the second film 348 onto the core 10, the platen 294 and the enrobed core 10 are moved a predetermined distance by the second conveyor system 298 to the seventh station 390 of the vacuum forming apparatus 292 and temporarily halted there such that the enrobed core 10 is aligned with the recess 372 and the cutting edge 376 of the second film cutter 360. The second film cutter 360 is moved until the enrobed core 10 is received snugly within the recess 372 and the cutting edge 376 contacts and cuts through the second film 248 closely around the perimeter of the enrobed core 10. The second film cutter 360 is then moved away from the platen 294.

The platen 294 and fully enrobed core 10 are moved by the second conveyor system 298 away from the seventh station 390. After the platen 294 and enrobed core 10 are past the seventh station 390, the vacuum being applied to the platen 294 is ceased, thereby releasing the enrobed product 404 from the recess 310.

Alternatively, platens having recesses that are each circumscribed by a raised cutting ridge capable of cleanly cutting the first and second films 342, 348 may be used. Alternatively, instead of first placing the caplet 10 into the recess 310 of the first platen 294, the first film 342 could be laid across a first platen and then warm air could be blown onto the first film 342 to soften it to a formable state. Then, a vacuum could be applied through the platen to pull the first film 342 into the recess and conform it thereto. Thereafter, the core 10 could be placed into the recess 310 and cool air blown onto the platen 294, first film 342 and core, to mold the first film 342 into conformity with the core 10. The second film 348 would then be placed onto the platen, on top of the core 10, and warm air blown onto the second film 348 to soften it to a formable state. Another platen would then be moved into contact with the second film 348, pressing the second film 348 against the core 10 and the first platen 294, thereby, conforming the second film 348 to the contour of the core 10. Cool air would then be blown onto the second film 348, thereby molding the second film 348 onto the caplet 10. Lastly, the raised cutting edges of the recesses may cut through both of the first and second films 342, 348, thereby releasing enrobed products.

It is noted that the hot and cold air temperature ranges, as well as the vacuum pressure ranges, are within the knowledge of those skilled in the art.

In embodiments in which the shell is applied to the core by spraying, dipping, enrobing, or molding, the shell is preferably applied to the core in the form of a flowable material. The flowable material may comprise a dissolved, dispersed, or molten component, and optionally a solvent or fluid carrier component that may optionally be removed during processing, for example by drying. Regardless of the method by which it is applied, the finished shell, and accordingly the flowable material for making the shell, preferably comprises a film former. Optionally, the shell or readily soluble shell portion of the present invention may further comprise one or more thickeners, and various adjuvants and/or excipients as known in the art.

Any film former known in the art is suitable for use in the flowable material. Examples of suitable film formers include, but are not limited to, film-forming water soluble polymers, film-forming proteins, film-forming water insoluble polymers, and film-forming pH-dependent polymers. In one embodiment, the film former may be selected from cellulose acetate, ammonia methacrylate copolymer type B, shellac, hydroxypropylmethylcellulose, and polyethylene oxide, and combinations thereof.

Suitable film-forming water soluble polymers include water soluble vinyl polymers such as polyvinyl alcohol (PVA); water soluble polycarbohydrates such as hydroxypropyl starch, hydroxyethyl starch, pullulan, methylethyl starch, carboxymethyl starch, pre-gelatinized starches, and film-forming modified starches; water swellable cellulose derivatives such as hydroxypropyl cellulose (HPC), hydroxypropylmethyl cellulose (HPMC), methyl cellulose (MC), hydroxyethyl methylcellulose (HEMC), hydroxybutyl methylcellulose (HBMC), hydroxyethyl ethylcellulose (HEEC), and hydroxyethyl hydroxypropylmethyl cellulose (HEMPMC); water soluble copolymers such as methacrylic acid and methacrylate ester copolymers, polyvinyl alcohol and polyethylene glycol copolymers, polyethylene oxide and polyvinylpyrrolidone copolymers; and derivatives and combinations thereof.

192

Suitable film-forming proteins may be natural or chemically modified, and include gelatin, whey protein, myofibrillar proteins, coagulatable proteins such as albumin, casein, caseinates and casein isolates, soy protein and soy protein isolates, zein; and polymers, derivatives and mixtures thereof.

5 Suitable film-forming water insoluble polymers, include for example ethylcellulose, polyvinyl alcohols, polyvinyl acetate, polycaprolactones, cellulose acetate and its derivatives, acrylates, methacrylates, acrylic acid copolymers; and the like and derivatives, copolymers, and combinations thereof.

10 Suitable film-forming pH-dependent polymers include enteric cellulose derivatives, such as for example hydroxypropyl methylcellulose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, cellulose acetate phthalate; natural resins, such as shellac and zein; enteric acetate derivatives such as for example polyvinyl acetate phthalate, cellulose acetate phthalate, acetaldehyde dimethylcellulose acetate; and enteric acrylate derivatives such as for example
15 polymethacrylate-based polymers such as poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:2, which is commercially available from Rohm Pharma GmbH under the tradename, EUDRAGIT S, and poly(methacrylic acid, methyl methacrylate) 1:1, which is commercially available from Rohm Pharma GmbH under the tradename, EUDRAGIT L, and the like, and derivatives, salts, copolymers, and combinations
20 thereof.

One suitable hydroxypropylmethylcellulose compound for use as a thermoplastic film-forming water soluble polymer is "HPMC 2910", which is a cellulose ether having a degree of substitution of about 1.9 and a hydroxypropyl molar substitution of 0.23, and containing, based upon the total weight of the compound,
25 from about 29% to about 30% methoxyl groups and from about 7% to about 12% hydroxypropyl groups. HPMC 2910 is commercially available from the Dow Chemical Company under the tradename METHOCEL E. METHOCEL E5, which is one grade of HPMC-2910 suitable for use in the present invention, has a viscosity of about 4 to 6 cps (4 to 6 millipascal-seconds) at 20°C in a 2% aqueous solution as
30 determined by a Ubbelohde viscometer. Similarly, METHOCEL E6, which is another

grade of HPMC-2910 suitable for use in the present invention, has a viscosity of about 5 to 7 cps (5 to 7 millipascal-seconds) at 20°C in a 2% aqueous solution as determined by a Ubbelohde viscometer. METHOCEL E15, which is another grade of HPMC-2910 suitable for use in the present invention, has a viscosity of about 15000 cps (15 millipascal-seconds) at 20°C in a 2% aqueous solution as determined by a Ubbelohde viscometer. As used herein, "degree of substitution" means the average number of substituent groups attached to an anhydroglucose ring, and "hydroxypropyl molar substitution" means the number of moles of hydroxypropyl per mole anhydroglucose.

- 10 One suitable polyvinyl alcohol and polyethylene glycol copolymer is commercially available from BASF Corporation under the tradename KOLLICOAT IR.

- As used herein, "modified starches" include starches that have been modified by crosslinking, chemically modified for improved stability or optimized performance, or physically modified for improved solubility properties or optimized performance. Examples of chemically-modified starches are well known in the art and typically include those starches that have been chemically treated to cause replacement of some of its hydroxyl groups with either ester or ether groups. Crosslinking, as used herein, may occur in modified starches when two hydroxyl groups on neighboring starch molecules are chemically linked. As used herein, "pre-gelatinized starches" or "instantized starches" refers to modified starches that have been pre-wetted, then dried to enhance their cold-water solubility. Suitable modified starches are commercially available from several suppliers such as, for example, A.E. Staley Manufacturing Company, and National Starch & Chemical Company. One suitable film forming modified starch includes the pre-gelatinized waxy maize derivative starches that are commercially available from National Starch & Chemical Company under the tradenames PURITY GUM and FILMSET, and derivatives, copolymers, and mixtures thereof. Such waxy maize starches typically contain, based upon the total weight of the starch, from about 0 percent to about 18 percent of amylose and from about 100% to about 88% of amylopectin.

194

Other suitable film forming modified starches include the hydroxypropylated starches, in which some of the hydroxyl groups of the starch have been etherified with hydroxypropyl groups, usually via treatment with propylene oxide. One example of a suitable hydroxypropyl starch that possesses film-forming properties is available from Grain Processing Company under the tradename, PURE-COTE B790.

Suitable tapioca dextrins for use as film formers include those available from National Starch & Chemical Company under the tradenames CRYSTAL GUM or K-4484, and derivatives thereof such as modified food starch derived from tapioca, which is available from National Starch and Chemical under the tradename PURITY GUM 40, and copolymers and mixtures thereof.

Any thickener known in the art is suitable for use in the flowable material of the present invention. Examples of such thickeners include but are not limited to hydrocolloids (also referred to herein as gelling polymers), clays, gelling starches, and crystallizable carbohydrates, and derivatives, copolymers and mixtures thereof.

Examples of suitable hydrocolloids (also referred to herein as gelling polymers) such as alginates, agar, guar gum, locust bean, carrageenan, tara, gum arabic, tragacanth, pectin, xanthan, gellan, maltodextrin, galactomannan, pustulan, laminarin, scleroglucan, gum arabic, inulin, pectin, whelan, rhamnan, zooglan, methylan, chitin, cyclodextrin, chitosan. Examples of suitable clays include smectites such as bentonite, kaolin, and laponite; magnesium trisilicate, magnesium aluminum silicate, and the like, and derivatives and mixtures thereof. Examples of suitable gelling starches include acid hydrolyzed starches, and derivatives and mixtures thereof. Additional suitable thickening hydrocolloids include low-moisture polymer solutions such as mixtures of gelatin and other hydrocolloids at water contents up to about 30%, such as for example those used to make "gummi" confection forms.

Additional suitable thickeners include crystallizable carbohydrates, and the like, and derivatives and combinations thereof. Suitable crystallizable carbohydrates include the monosaccharides and the oligosaccharides. Of the monosaccharides, the aldohexoses e.g., the D and L isomers of allose, altrose, glucose, mannose, gulose, idose, galactose, talose, and the ketohexoses e.g., the D and L isomers of fructose and

195

sorbose along with their hydrogenated analogs: e.g., glucitol (sorbitol), and mannitol are preferred. Of the oligosaccharides, the 1,2-disaccharides sucrose and trehalose, the 1,4-disaccharides maltose, lactose, and cellobiose, and the 1,6-disaccharides gentiobiose and melibiose, as well as the trisaccharide raffinose are preferred along with the isomerized form of sucrose known as isomaltulose and its hydrogenated analog isomalt. Other hydrogenated forms of reducing disaccharides (such as maltose and lactose), for example, maltitol and lactitol are also preferred. Additionally, the hydrogenated forms of the aldopentoses: e.g., D and L ribose, arabinose, xylose, and lyxose and the hydrogenated forms of the aldotetroses: e.g., D and L erythrose and threose are preferred and are exemplified by xylitol and erythritol, respectively.

In one embodiment of the invention, the flowable material comprises gelatin as a gelling polymer. Gelatin is a natural, thermogelling polymer. It is a tasteless and colorless mixture of derived proteins of the albuminous class, which is ordinarily soluble in warm water. Two types of gelatin – Type A and Type B – are commonly used. Type A gelatin is a derivative of acid-treated raw materials. Type B gelatin is a derivative of alkali-treated raw materials. The moisture content of gelatin, as well as its Bloom strength, composition and original gelatin processing conditions, determine its transition temperature between liquid and solid. Bloom is a standard measure of the strength of a gelatin gel, and is roughly correlated with molecular weight. Bloom is defined as the weight in grams required to move a half-inch diameter plastic plunger 4 mm into a 6.67% gelatin gel that has been held at 10°C for 17 hours. In a preferred embodiment, the flowable material is an aqueous solution comprising 20% 275 Bloom pork skin gelatin, 20% 250 Bloom Bone Gelatin, and approximately 60% water.

Suitable xanthan gums include those available from C.P. Kelco Company under the tradenames KELTROL 1000, XANTROL 180, or K9B310.

Suitable clays include smectites such as bentonite, kaolin, and laponite; magnesium trisilicate, magnesium aluminum silicate, and the like, and derivatives and mixtures thereof.

196

"Acid-hydrolyzed starch," as used herein, is one type of modified starch that results from treating a starch suspension with dilute acid at a temperature below the gelatinization point of the starch. During the acid hydrolysis, the granular form of the starch is maintained in the starch suspension, and the hydrolysis reaction is ended by neutralization, filtration and drying once the desired degree of hydrolysis is reached. As a result, the average molecular size of the starch polymers is reduced. Acid-hydrolyzed starches (also known as "thin boiling starches") tend to have a much lower hot viscosity than the same native starch as well as a strong tendency to gel when cooled.

10 "Gelling starches," as used herein, include those starches that, when combined with water and heated to a temperature sufficient to form a solution, thereafter form a gel upon cooling to a temperature below the gelation point of the starch. Examples of gelling starches include, but are not limited to, acid hydrolyzed starches such as that available from Grain Processing Corporation under the tradename PURE-SET B950; 15 hydroxypropyl distarch phosphate such as that available from Grain Processing Corporation under the tradename, PURE-GEL B990, and mixtures thereof.

Suitable low-melting hydrophobic materials include fats, fatty acid esters, phospholipids, and waxes. Examples of suitable fats include hydrogenated vegetable oils such as for example cocoa butter, hydrogenated palm kernel oil, hydrogenated cottonseed oil, hydrogenated sunflower oil, and hydrogenated soybean oil; and free fatty acids and their salts. Examples of suitable fatty acid esters include sucrose fatty acid esters, mono, di, and triglycerides, glyceryl behenate, glyceryl palmitostearate, glyceryl monostearate, glyceryl tristearate, glyceryl triaurylate, glyceryl myristate, GlycoWax-932, lauroyl macrogol-32 glycerides, and stearyl macrogol-32 glycerides. 20 Examples of suitable phospholipids include phosphatidyl choline, phosphatidyl serine, phosphatidyl inositol, and phosphatidic acid. Examples of suitable waxes include carnauba wax, spermaceti wax, beeswax, candelilla wax, shellac wax, microcrystalline wax, and paraffin wax; fat-containing mixtures such as chocolate; and the like. 25

197

Suitable non-crystallizable carbohydrates include non-crystallizable sugars such as polydextrose, and starch hydrolysates, e.g. glucose syrup, corn syrup, and high fructose corn syrup; and non-crystallizable sugar-alcohols such as maltitol syrup.

Suitable solvents for optional use as components of the flowable material include water; polar organic solvents such as methanol, ethanol, isopropanol, acetone, and the like; and non-polar organic solvents such as methylene chloride, and the like; and mixtures thereof.

The flowable material for making the shell by spraying, dipping, enrobing, or molding may optionally comprise adjuvants or excipients, which may comprise up to about 30% by weight of the flowable material. Examples of suitable adjuvants or excipients include plasticizers, detackifiers, humectants, surfactants, anti-foaming agents, colorants, flavorants, sweeteners, opacifiers, and the like. Suitable plasticizers for making the core, the shell, or a portion thereof, by molding include, but not be limited to polyethylene glycol; propylene glycol; glycerin; sorbitol; triethyl citrate; tributyl citrate; dibutyl sebecate; vegetable oils such as castor oil, rape oil, olive oil, and sesame oil; surfactants such as Polysorbates, sodium lauryl sulfates, and dioctyl-sodium sulfosuccinates; mono acetate of glycerol; diacetate of glycerol; triacetate of glycerol; natural gums; triacetin; acetyltributyl citrate; diethyloxalate; diethylmalate; diethyl fumarate; diethylmalonate; dioctylphthalate; dibutylsuccinate; glyceroltributyrate; hydrogenated castor oil; fatty acids; substituted triglycerides and glycerides; and the like and/or mixtures thereof. In one embodiment, the plasticizer is triethyl citrate. In certain embodiments, the shell is substantially free of plasticizers, i.e. contains less than about 1%, say less than about 0.01% of plasticizers.

The openings may be made in the shell in any manner. A variety of methods of creating openings or holes in coatings are known in the pharmaceutical and other arts, and any of these may be used. As will be appreciated by one skilled in the art, different methods of making the openings may lend themselves to combination with different methods of manufacturing the dosage form and/or applying the shell thereto. The method of making the openings also depends on the nature and composition of the shell, and the outer coating if present. The openings may be formed in the shell of

the present invention at any of several different steps in the process, depending partly on the process used to apply the shell to the core. For embodiments in which the shell is applied to the core by enrobing, the openings may be formed during formation of the cast film, after formation of the cast film but prior to application of the film to the core, during application of the film to the core, or after application of the film to the core. For embodiments in which the shell is applied to the core by dipping, transfer, spraying, or molding, the openings may be formed in the shell material during application of the shell to the core, or after application of the shell to the core.

For example, ablative methods employing erosion, melting, or vaporization of the shell by water jet erosion, sand blasting, grinding, arc vaporization, dielectric breakdown, ion beam sputtering, ultrasonic abrasive machining, cavitating fluid jet, or laser evaporation may be used to make the openings. Mechanical processes such as punching, perforating, slitting, piercing, drilling, masking followed by dipping, or vacuum removal may be used to make the openings. Chemical means, such as acid reactions, base reactions, solvent washing, acid etching with masking, photo etching with masking, anisotropic wet chemical etching, isotropic wet chemical etching, hydrophobization whereby dots of a nonwetting material are printed for example on a roller, or a burned mask effect may be used to make the openings. Methods involving the application of heat, such as melting with a hot iron, laser machining, arc evaporation, ultrasonic melting or cavitation, microwave heating, high energy methods such as plasma methods, infrared selective polymer curing, or induction heating with ferrous additives may be used to make the openings. Finally, additive methods such as painting, dipping, solvent washing, enrobing of the core with a woven material, strands or ribbons, spray coating with a masking material and removing the masking material by solvent or hydrophobic incompatibility, spraying through a masking sheet, using ribbons of material, or building up threads or webs or mats in the shell may also be used to create openings.

In one embodiment of the invention, the shell is applied to the core by thermal cycle or zero cycle molding, as described above, and the openings are formed via one or more protrusions on the inside surface of at least one of the mold assemblies. Each protrusion, which is adjusted for shape and size as desired, masks a small location on

an underlying core, leaving behind an opening in the shell at the site of the protrusion. The mold assemblies may comprise a plurality of protrusions to form a plurality of corresponding openings in the shell. The protrusions may be located on the inside surface of only one mold assembly, say the upper mold assembly, or located within
5 only a portion, i.e., one quadrant of the inside surface of one mold assembly, as desired. Or the protrusions may be arranged to form patterns, symbols, words, and the like, in the shell. See Figures 17a and 17b.

In another embodiment of the invention, the shell is applied to the core by enrobing, either using visually homogeneous films as described in U.S. Patent Nos.
10 5,146,730 and 5,459,983, or films having visually distinct portions as described in commonly assigned, copending U.S. Application Serial Nos. 10/146471, filed May 15, 2002 and 10/146722, filed May 15, 2002. In either case, the cast films used for the enrobing step are perforated either before, during, or after the enrobing process.

In one embodiment, in which the shell is applied to the core by enrobing, the
15 openings may be formed during formation of the cast film by the mechanical method of casting the openings into the film using a suitably shaped or textured casting surface, e.g. chilled film forming roll (exterior surface 36 of casting drum 34 in the 10/146471, filed May 15, 2002 application). Suitable textures include surfaces with protrusions tall enough that the poured film will not envelope the protrusions, thus
20 leaving openings in the cooled film. Figure 7 depicts such a forming roll 1010 having a surface 1020 having a suitable texture that creates voids, slits, or open areas in the film. The films arrive at the dye rolls 1040 already containing openings.

In a second embodiment, in which the shell is applied to the core via enrobing, the openings may be mechanically pierced or punched in the cast film after it is
25 formed, and prior to its application to the core. For example, Figures 8 and 9 depict perforating apparatuses 1030 located between the forming rolls 1010 and dye rolls 1040. The perforating apparatus pierces, or punches openings into the formed film. In another such embodiment, utilizing the vacuum forming method of applying the shell to the core via enrobing, the film is vacuum formed on a vacuum forming plate (i.e., a
30 plurality of porous platens 294 as described in the May 15, 2002 application) into the

200

cavity shapes for depositing the cores into the recess, then the openings are formed prior to inserting the cores. In one particular such embodiment, the shaped film with recesses is removed from the forming plate (i.e., the plurality of porous platens 294), and travels to a perforating apparatus. In another particular embodiment, the shaped
5 film with recesses remains in contact with the forming plate (i.e., the plurality of porous platens 294), and openings are formed therein via suitable ablative methods prior to insertion of the cores. One particularly suitable ablative method for this application employs a laser to "burn" the openings into the formed film in the desired shape, size and pattern.

10 Another particular embodiment wherein openings are formed in the shell prior to its application to the core by enrobing is depicted in Figure 10. This method employs a capsule shell (comprising gelatin, starch, cellulose ethers, or other suitable materials as known in the art and described herein) to enrobe the core of the dosage
15 form. The capsule shell is formed in two portions 1210 by dipping steel pins into a solution of shell material in fluid form as known in the art. The shell material is then solidified on the steel pins. Before removal of the solidified capsule shells from the forming pins, suitable means, such as for example a laser, is used to burn the openings in the capsule shell in the desired size, shape, and pattern. The cores 1220 are then
20 enrobed with the capsule shells 1210 as known in the art, for example by shrink-fitting capsule shell halves onto compressed tablets as disclosed in U.S. Patent Nos. 5,415,868, 6,126,767, 5,464,631, 5,460,824, 5,317,849, 5,511,361, 5,609,010, 5,795,588 and 6,080,426, and PCT Appln. No. WO 97/37629 to produce a dosage form 1230 of the present invention.

25 In a third embodiment the openings may be formed in the shell during the application of the shell to the core. In such embodiments, the shell may be applied to the core by any suitable method, e.g. enrobing, dipping, transfer, spraying, or molding.

For example, in one embodiment wherein the shell is applied by enrobing, the surface of the rotary dies 1040 have a suitable texture that creates voids, slits, or open

201

areas in the shell by perforating, piercing, or punching as the core is being enrobed with the cast film.

One example of a method of forming openings in the shell during application of the shell to the core by a dipping process is depicted in Figure 11. In this method, the core is held during dipping by a holder 1310 equipped with one or more, preferably a plurality of masking pins 1320 that hold the core, and mask the areas to be left uncovered by shell. The shape, size and arrangement of the masking pins 1320 determine the shape, size, and pattern of the openings in the shell.

Another example of a method of forming openings in the shell during application of the shell to the core by a dipping process is depicted in Figure 12. Here the core is dipped into a foamed shell material 1420. The air bubbles in the foam will become openings 1430 in the finished solidified shell. In a similar embodiment, the openings are created during application of the shell by dipping the core into a suspension of solid wax non-pareils in film-forming shell material. The non-pareils are deposited onto the core along with the shell material. The shell material is then solidified. Next, heat is applied in order to melt the wax non-pareils, leaving openings in the shell in the size and shape of the wax non-pareils. In another embodiment, the core is dipped into a fluid material, e.g. polymer that reacts and solidifies upon activation by ultraviolet radiation, light, or heat. In this method, a highly specific or targeted energy source such as a laser is used to selectively solidify the portion of shell intended to remain on the tablet. After this treatment, the remaining fluid either drains off or is washed off. In a similar embodiment, the core surface may be coated with a powder, after which a laser can be used to selectively melt portions of the powder, leaving unmelted powder where openings are desired. The remaining material remains a powder and is shaken off.

One example of a preferred method of forming openings in the shell during application of the shell to the core by a transfer method similar to printing is depicted in Figure 13. A transfer plate 1510 surface has an engraved image with peaks and valleys. The shell material is applied in fluid form to the surface of the transfer plate 1510, and selectively fills in the valleys but does not cover the peaks. A "print pad"

applicator 1520 picks up the shell material in the pattern of the image from the transfer plate 1510 and deposits, or transfers, the shell material in the desired pattern onto the surface of the core. Transfer plates offer the advantage of allowing indirect application of the pattern to the dosage form. Another suitable method of painting the shell material selectively onto the core is by powder coating, e.g. electrostatic deposition as disclosed in PCT Appln. No. WO 01/57144. Another suitable method of painting the shell material selectively onto the core is via ink jet printing as disclosed in.

In a fourth embodiment, the openings may be formed in the shell after the shell is applied to the core. One such embodiment is depicted in Figure 14. Here, the core 1610 has protrusions 1620, the shell 1630 is applied to surround the entire core, then the protrusions are ground off, e.g. by a pair of rotating grinding wheels 1640 to expose uncoated core (i.e. create openings 1650). In yet another example, the shell is applied to the core as multiple layers of a film, e.g. by enrobing. Areas of the film are then selectively burned off with a laser to create openings in the shell surface in the desired pattern and having any desired depth. In another such embodiment, a sintering process is used to deposit the shell. Powdered shell material is applied to the core surface, then heat is applied to partially, but not completely, fuse the powder particles, creating a porous shell surface.

Other preferred methods for forming openings in the shell after its application to the core employ mechanical methods such as punching, piercing, drilling, hot knife, and melting. One such mechanical method is depicted in Figure 15. Figure 15A depicts the use of hot pins or knives to melt and/or pierce the openings into the shell. Figure 15B depicts the drilling of openings in the shell. The melting or piercing tips depicted in Figure 15 may form the surface (or "business end") of either a punch mechanism, or a roller mechanism.

Another suitable mechanical method includes punching the openings into the formed shell as depicted in Figure 16. In this particular embodiment, the punched-out shell material remains in the cavity created by the punch, however a portion of the core surface becomes exposed as part of the interior of the cavity. Alternate methods

for forming openings in the shell after its application to the core include ablative methods such as sand/grit blasting, grinding, arc vaporization, dielectric breakdown, ion beam sputtering, ultrasonic abrasive machining, cavitating fluid jet, laser evaporation; chemical methods such as selective application acid or base reaction, chemical photo etching; thermal methods such as melting using hot pins, laser machining, arc evaporation, ultrasonic melting or cavitation, microwave heating, and the like. These methods can optionally be employed to selectively remove shell material after first masking the area of shell intended to remain intact.

It will be appreciated that many additional methods, including but not limited to those in the broad categories of ablative, mechanical, chemical, thermal, or additive, though not specifically exemplified herein, are suitable for forming the openings in the shell of the present invention.

For example, after exiting the film casting apparatus but before being fed to the enrobing apparatus, the film sheets may be subjected to a mechanical process such as punching, perforating, slitting, piercing, or drilling to form one or more openings in the film sheets. For instance, slits may be formed in the cast or extruded film by ablative, mechanical, chemical, thermal, or additive methods.

The following non-limiting example further illustrates the invention.

Example

Part A: Preparation of compressed tablet core:

A compressed tablet core, comprising 500 mg of acetaminophen as the active ingredient, is prepared from the following components:

	<u>Ingredient</u>	<u>Mg/Core</u>
25	I. - Active and Excipients	
	acetaminophen, USP	500.0
	powdered cellulose, NF	40.0
	pregelatinized starch, NF	10.0
	sodium starch glycolate, NF	10.0
30	II. - Granulating Agent	
	starch, NF	40.0

204

	purified water, USP	q.s.
III - Dry Adds		
	magnesium stearate, NF	3.2
	Total	603.2

5

The active and excipients of Part I are weighed in the proportions provided and added to a bowl of a fluid bed granulator such as an AEROMATIC brand granulator. The granulating agent (Part II) is prepared by adding the purified water to a processing tank with approximately 15 grams of water for each gram of starch NF.

- 10 The starch is mixed in slowly, and the mixture is heated until the temperature reaches about 82 to 84° C. With the components of Part I in a heated fluidized state and an inlet air temperature of 75 to 85° C., the granulating agent is sprayed onto the powders. After all the granulating agent has been sprayed, the granulated powders are
- 15 for example a COMPUTRAC brand analyzer. The dried granulation is then sieved, for example, using a GLATT QUICK brand sieve stator No. 3, screen No. 1.5 mm, 1,000 RPM. The sieved and dried granulation is then blended with the powders of Part III using a suitable mixer such as a twin shell, ribbon or planetary mixer. The finished blend is then loaded into the hopper of a rotary tableting machine and
- 20 compressed into tablets using round deep concave tooling having a diameter of 7/16 inches. The average thickness of the resulting tablet cores is approximately 0.3 inches. The average hardness of the resulting tablet cores is approximately 10 Kp. The average tablet core weight is approximately 603.2 mg.

Part B: Preparation of Shell Material as Cast Film for Enrobing:

- 25 A first gelatin based cast film for enrobing the core of part A, having a thickness in the range of approximately 0.02 inches, is prepared from the following components:

	Gelatin (150 Bloom)	45%
	Glycerin	6%
30	Sorbitol	2%
	Water	45%
	Colorants	2%

205

The colorants are mixed with the water to form a homogenous solution. The dry gelatin granules are added to the colorant solution, and mixed for about 1 minute to completely wet the gelatin granules. The gelatin slurry is placed in a water bath and heated to 55°C to melt and dissolve the gelatin. The glycerin and sorbitol are then mixed in. The final solution is held at 55°C for approximately 10 hours to deaerate. The solution is then mixed at low speed until uniform (about 5 to 15 minutes), and transferred to a jacketed feed tank equipped with a propeller-type electric mixer. The gelatin solution is maintained at 55°C with continuous mixing during its use for forming the cast film for making the first shell portion of the present invention. The gelatin solution is then poured onto a casting drum (forming roll 1010), the surface of which is cooled to a temperature of approximately 25°C to form a cast film.

A second gelatin based cast film having similar thickness, but a second color, is prepared by the method described above.

The cooled first cast film is then fed between two rolls comprising a perforating apparatus (1030), which punches openings into the formed film. The openings are round, with a diameter of 750 microns, and are arranged in groups of 7, with one central opening encircled by 6 peripheral openings. The groups of 7 openings are spaced in the film at intervals corresponding to the cavities in the dye rolls 1040. The cooled second cast film is fed between two rolls with smooth surfaces, thus remaining continuous with no openings therein.

Next, the perforated first film and the non-perforated second film are fed between the dye rolls 1040, of an enrobing apparatus, together with the tablet cores of part A. The first and second films are pressed in contact with the tablet core, and with one another at an interface forming a seam around the belly band of the compressed tablet core. The resulting dosage form has a first shell portion of a first color, having openings therein, and a second shell portion of a second color, having substantially no openings therein.

Porosity Example

205

Comparative samples were made of compressed tablets made according to the inventive processes described herein and non-inventive capsule plugs that could be used in gelatin shells. The samples were tested in a mercury porosimeter in the manner described above to determine their porosity. The results of a 10-sample comparison are shown below.

Inventive % Porosity	Comparative % Porosity
27.77	59.95
27.57	58.12
26.62	54.17
27.96	50.23
28.86	53.8
27.64	57.25
26.94	55.32
26.68	55.57
26.66	59.79
27.37	54.19

We Claim:

1. A dosage form containing at least one active ingredient, which comprises a core and a shell surrounding at least a portion of the core, wherein the core has a density of at least about 0.9 g/cc and a percent porosity of less than 40%, the shell comprises one or more openings, the shell is readily soluble in gastrointestinal fluids, and the dosage form provides for immediate release of at least one active ingredient upon contact of the dosage form with a liquid medium.
2. The dosage form of claim 1, wherein the shell comprises a plurality of openings.
3. The dosage form of claim 1, wherein one or more openings contact the core.
4. The dosage form of claim 2, wherein at least a portion of the plurality of openings expose the core.
5. The dosage form of claim 1, wherein the core comprises a compressed tablet.
6. The dosage form of claim 5, wherein the compressed tablet has a hardness from about 2 to about 30 kp/cm².
7. The dosage form of claim 1, wherein the shell is applied to the core by dipping.
8. The dosage form of claim 1, wherein the shell is applied to the core by molding.
9. The dosage form of claim 1, wherein the shell is applied to the core by enrobing.
10. The dosage form of claim 1, wherein the dosage form provides for immediate release of at least one active ingredient contained in the core upon contact of the dosage form with a liquid medium.
11. The dosage form of claim 1, wherein the shell comprises gelatin.

216
280

12. The dosage form of claim 1, wherein the average shell thickness is in the range from about 100 to about 400 microns.

5 13. The dosage form of claim 1, wherein the shell comprises less than about 50% crystallizable carbohydrate.

14. The dosage form of claim 1, wherein the dosage form is substantially free of charge control agents.

10 15. The dosage form of claim 1, wherein a subcoating substantially surrounds the core.

16. The dosage form of claim 15, wherein the first and second shell portions are in direct contact with said subcoating.

15 17. The dosage form of claim 1, wherein the diameter or width of one or more openings is from about 200 to about 2000 microns.

20 18. The dosage form of claim 2, wherein said plurality of openings are arranged in a pattern such that they function as perforations, to separate a patch of the shell from the dosage form after contact of the dosage form with a suitable dissolution medium.

25 19. The dosage form of claim 18, wherein the separation of the patch exposes at least about 30% of the surface area of a major face on said dosage form to the dissolution medium.

20. The dosage form of claim 18, wherein the plurality of openings is in a circular pattern with openings having more than one size and/or shape.

ABSTRACT

The invention provides an immediate release dosage form having a solid core and a shell readily soluble in gastrointestinal fluids. The dosage form also comprises
5 one or more openings in the shell.

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

PTO/SB/01 (10-03)
Approved for use through 10/31/2003. OMB 0351-0032
U.S. Patent and Trademark Office U.S. DEPARTMENT OF COMMERCE

Under the Paperwork Reduction Act of 1995, no person are required to respond to a collection of information unless it contains a valid OMB control number.

DECLARATION AND POWER OF ATTORNEY FOR UTILITY OR DESIGN PATENT APPLICATION (37 CFR 1.83) ☒ Declaration Submitted with Initial Filing ☐ Declaration Submitted after Initial Filing (Surcharge (37 CFR 1.18(e)) required)	Attorney Docket Number	MCP-5001CIP2
	First Named Inventor	HARRY S. SOWDEN, et al.
	COMPLETE IF KNOWN	
	Application Number	
	Filing Date	
	Group Art Unit	
	Examiner Name	

As a below named inventor, I hereby declare that:

My residence, mailing address, and citizenship are as stated below next to my name.
I believe I am the original, first and sole inventor (if only one name is listed below) or an original, first and joint inventor (if plural names are listed below) of the subject matter which is claimed and for which a patent is sought on the invention entitled:

IMMEDIATE RELEASE DOSAGE FORM COMPRISING SHELL HAVING OPENINGS THEREIN
(Title of the invention)

the specification of which

☒ is attached hereto

OR

☐ was filed on (MM/DD/YYYY) as United States Application Number or PCT International Application Number and was amended on (MM/DD/YYYY)

I hereby state that I have reviewed and understand the contents of the above identified specification, including the claims, as amended by any amendment specifically referred to above.

I acknowledge the duty to disclose information which is material to patentability as defined in 37 CFR 1.56, including for continuation-in-part applications, material information which became available between the filing date of the prior application and the national or PCT international filing date of the continuation-in-part application.

I hereby claim foreign priority benefits under 35 U.S.C. 119(a)-(d) or 365(b) of any foreign application(s) for patent or inventor's certificate, or 365(a) of any PCT international application which designated at least one country other than the United States of America, listed below and have also identified below, by checking the box, any foreign application for patent or inventor's certificate, or any PCT international application having a filing date before that of the application on which priority is claimed.

Prior Foreign Application Number(s)	Country	Foreign Filing Date (MM/DD/YYYY)	Priority Not Claimed	Certified Copy Attached?	
				YES	NO
			☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐	☐ ☐ ☐ ☐

☐ Additional foreign application numbers are listed on a supplemental priority data sheet PTO/SB/02B attached hereto:

211

DECLARATION - Utility or Design Patent Application		
I hereby claim the benefit under 35 U.S.C. 119(e) of any United States provisional application(s) listed below.		
Application Number(s)	Filing Date (MM/DD/YYYY)	☐ Additional provisional application numbers are listed on a supplemental priority data sheet PTO/SB/028 attached hereto.
I hereby claim the benefit under Title 35, United States Code, § 120 of any United States application(s) listed below and, insofar as the subject matter of each of the claims of this application is not disclosed in the prior United States application in the manner provided by the first paragraph of Title 35, United States Code, § 112, I acknowledge the duty to disclose material information as defined in Title 37, Code of Federal Regulations, § 1.56(a) which occurred between the filing date of the prior application and the national or PCT International filing date of this application:		
Application Serial No.	Filing Date	Status
US Serial No. 10/383,810 PCT/US02/31129 PCT/US02/31117 PCT/US02/31082 PCT/US02/31024 PCT/US02/31183	3/21/2003 9/28/2002 9/28/2002 9/28/2002 9/28/2002 9/28/2002	Pending Pending Pending Pending Pending Pending
I hereby appoint:		
☒ Practitioners at Customer Number 000027777 --		Place Customer Number Bar Code Label Here
AND		
☐ Practitioner(s) named below: <u>Name</u> <u>Registration Number</u>		
as my/our attorney(s) or agent(s) to prosecute the application identified above, and to transact all business in the United States Patent and Trademark Office connected therewith.		
Address all telephone calls to DAVID R. CRICHTON at telephone number (732) 584-6131.		
Direct all correspondence to: Customer Number ☒ or Bar Code Label 000027777 OR ☐ Correspondence address below		
Name:		
Address:		
Address:		
City:	State:	ZIP
Country	Telephone:	Fax:

212

I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under 18 U.S.C. 1001 and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.			
NAME OF SOLE OR FIRST INVENTOR:		☐ A petition has been filed for this unsigned inventor	
Given Name (first and middle (if any)) HARRY S.		Family Name or Surname SOWDEN	
Inventor's Signature		Date	
Residence: City GLENSIDE	State PA	Country USA	Citizenship USA
Mailing Address 208 WOODS ROAD			
City GLENSIDE	State PA	ZIP 19038	Country USA
I hereby declare that all statements made herein of my own knowledge are true and that all statements made on information and belief are believed to be true; and further that these statements were made with the knowledge that willful false statements and the like so made are punishable by fine or imprisonment, or both, under 18 U.S.C. 1001 and that such willful false statements may jeopardize the validity of the application or any patent issued thereon.			
NAME OF SECOND INVENTOR:		☐ A petition has been filed for this unsigned inventor	
Given Name (first and middle (if any)) GERARD P.		Family Name or Surname MCNALLY	
Inventor's Signature		Date	
Residence: City BERWYN	State PA	Country USA	Citizenship USA
Mailing Address 177 COLDSTREAM DRIVE			
City BERWYN	State PA	ZIP 19312	Country USA

FIG. 1

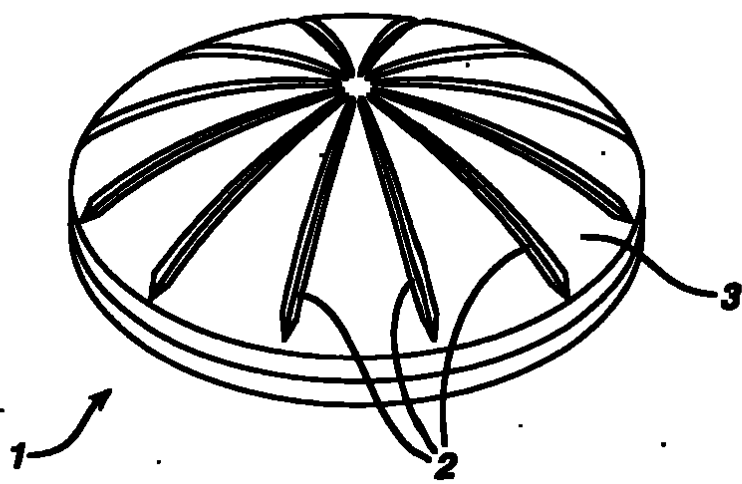
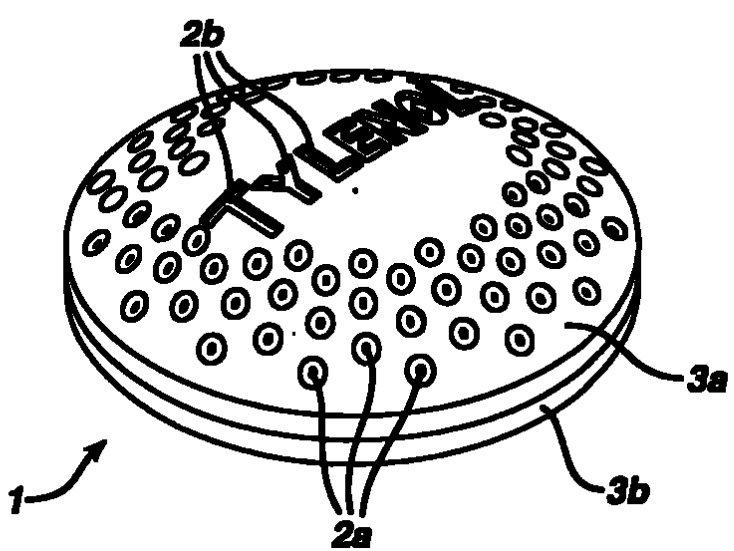


FIG. 2



214

FIG. 3

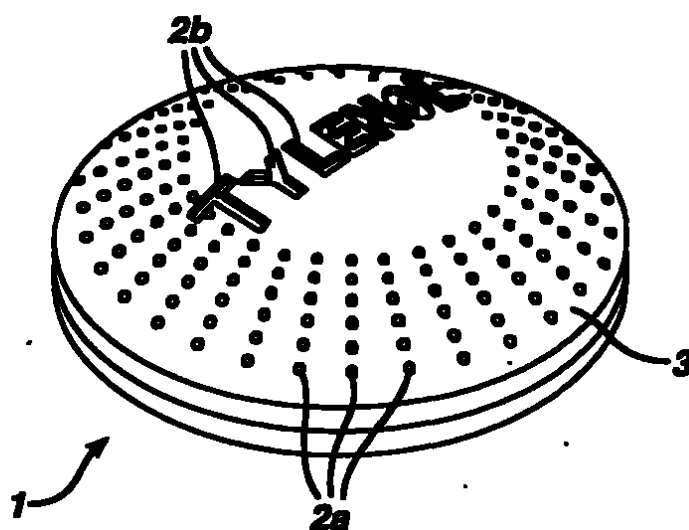


FIG. 4

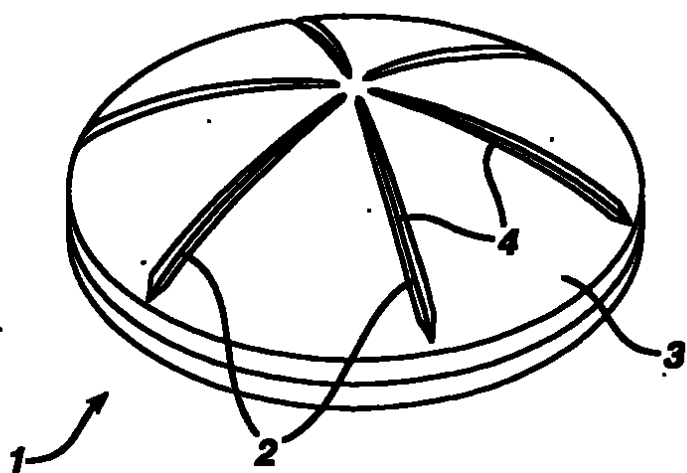
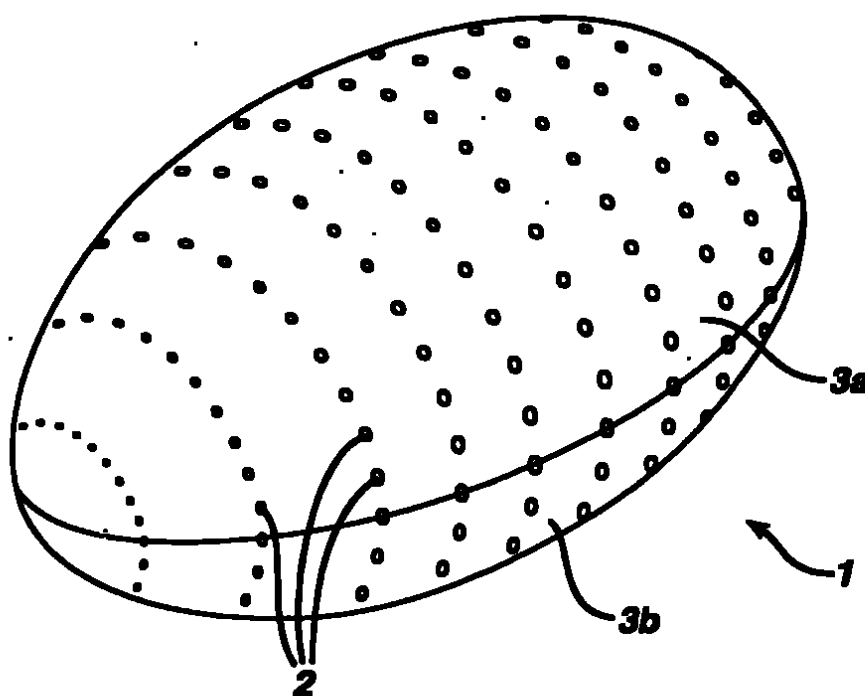


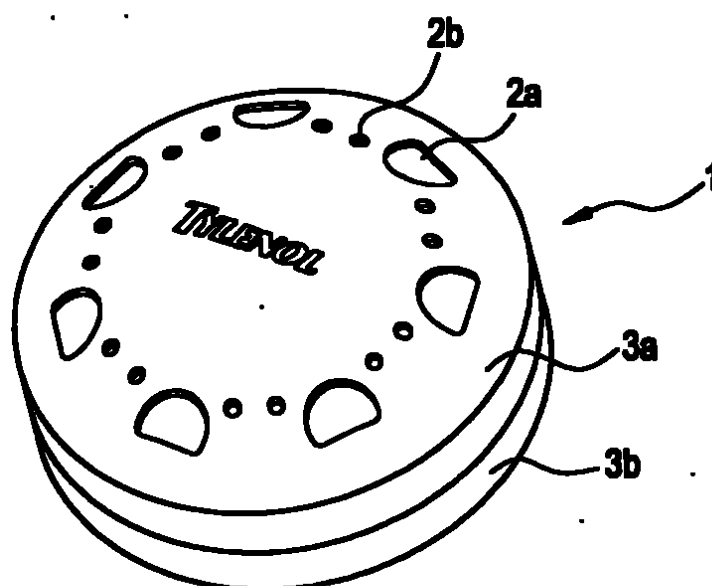
FIG. 5



216

4/13

FIG. 6



217

FIG. 7

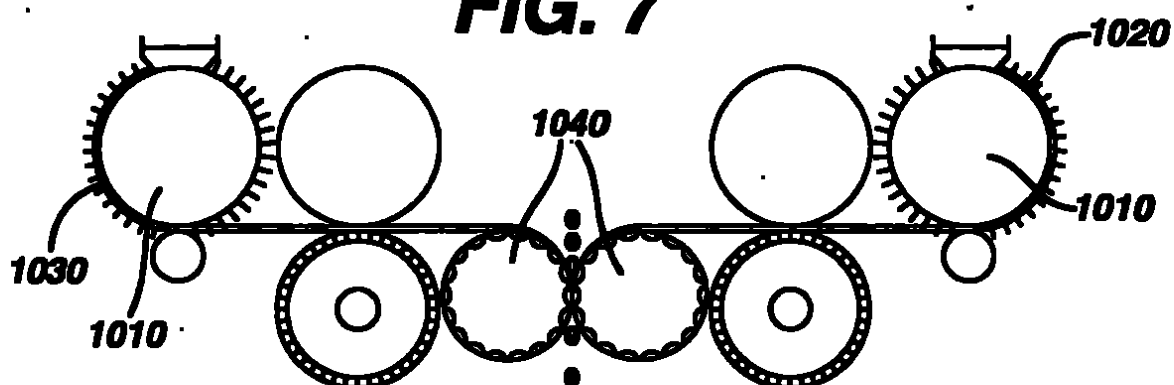


FIG. 8

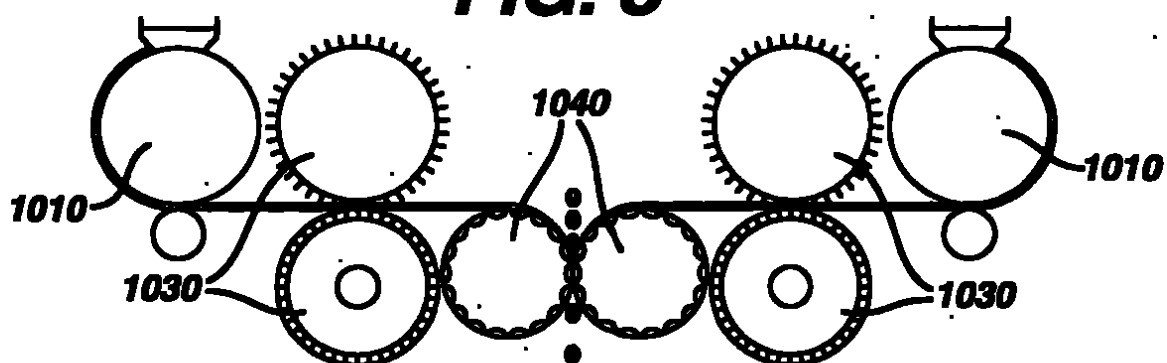
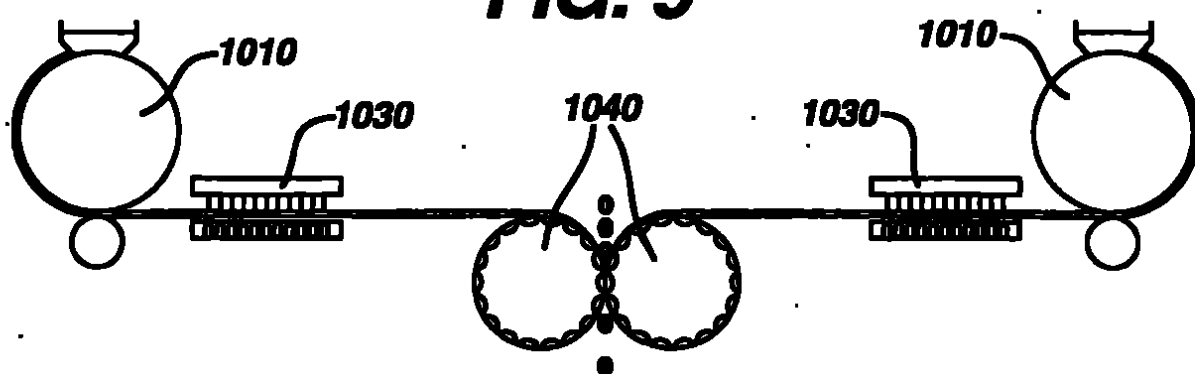
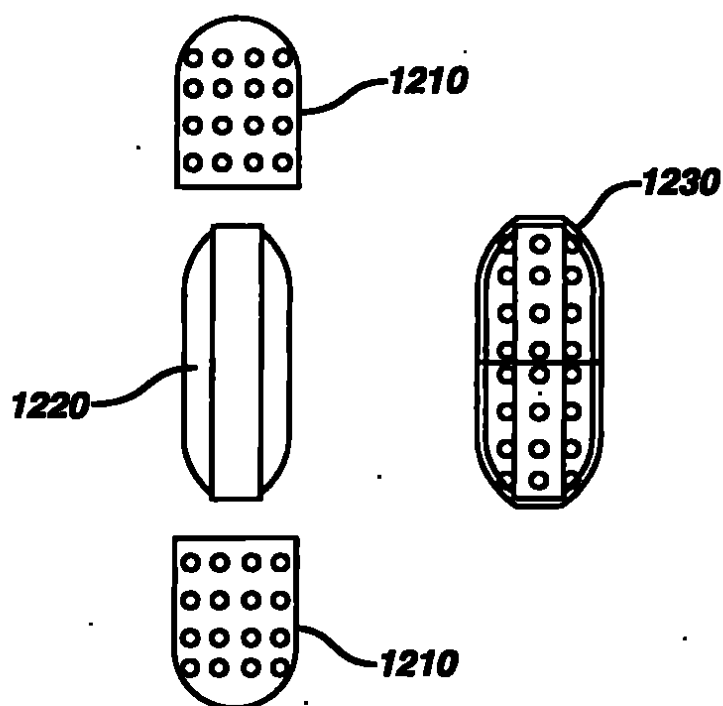


FIG. 9



230
218

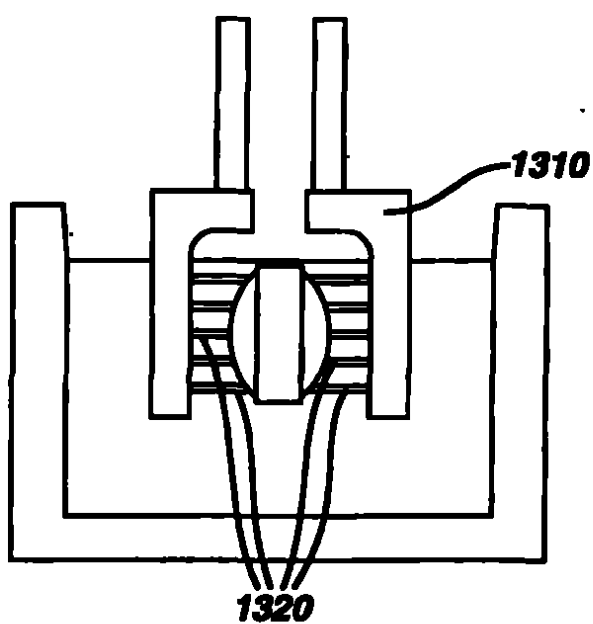
FIG. 10



201
219

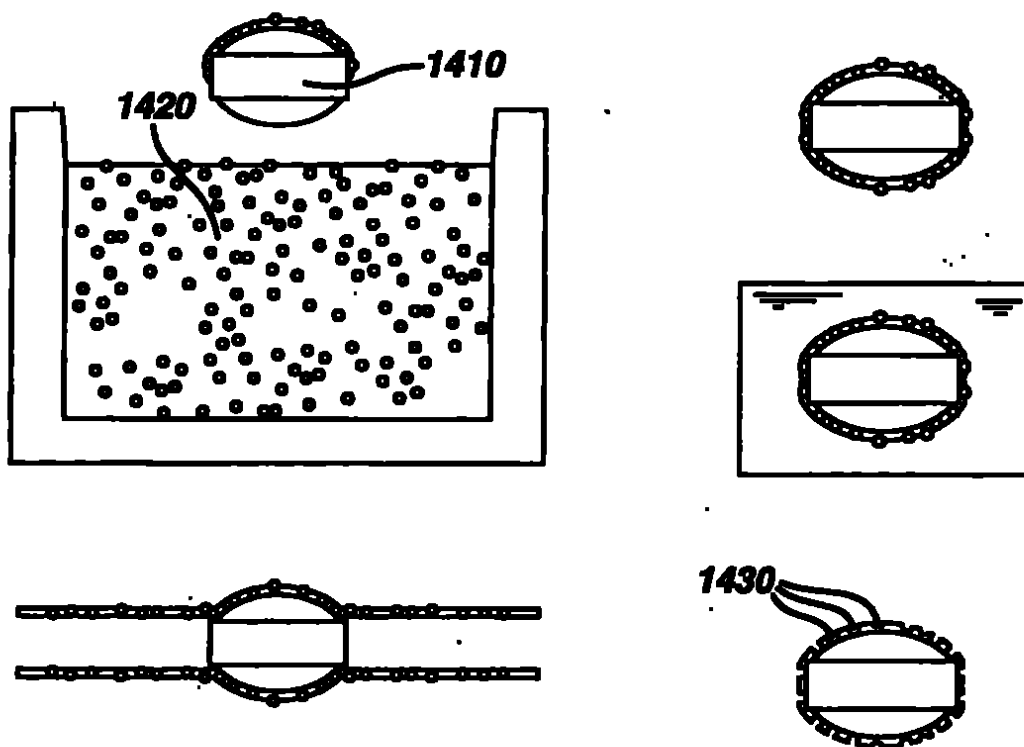
7/13

FIG. 11



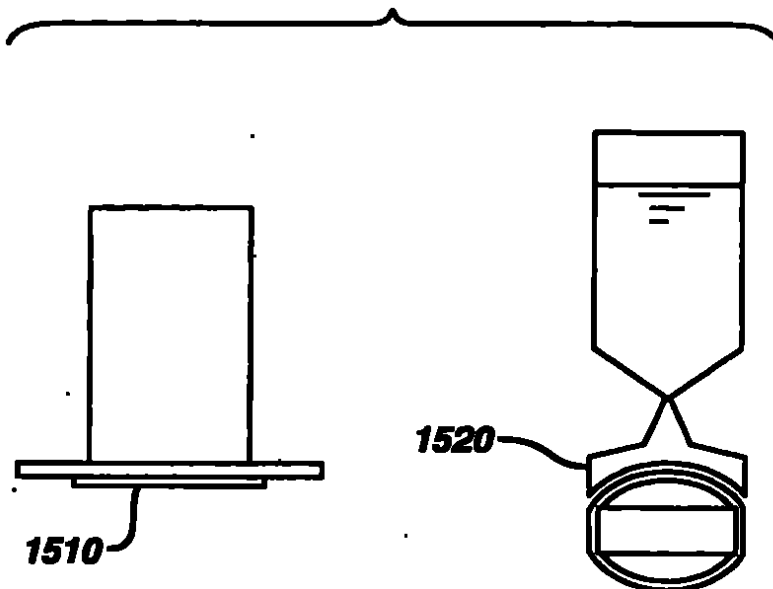
222
220

FIG. 12



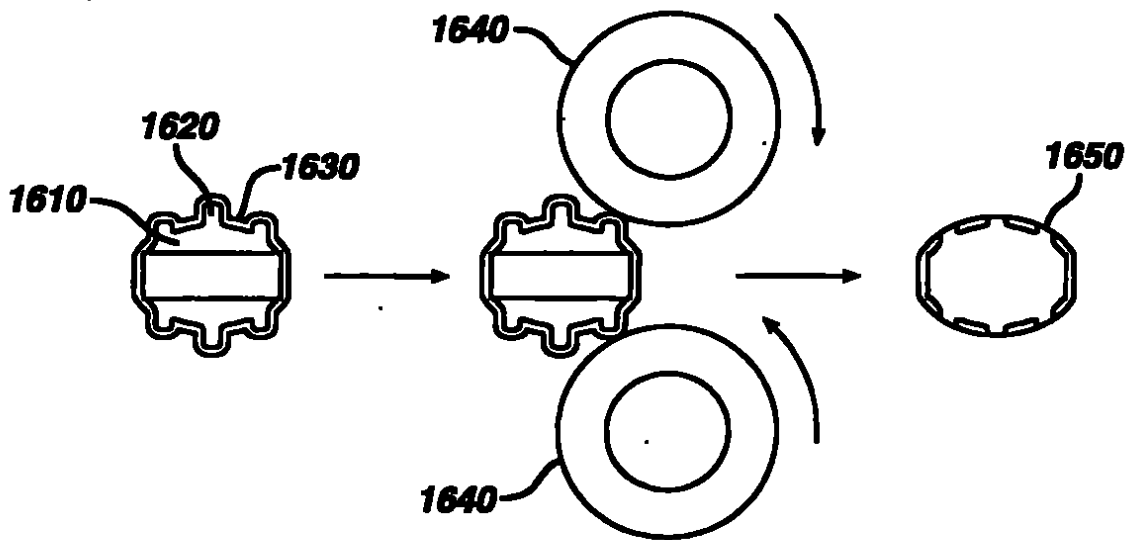
203
221

FIG. 13



222

FIG. 14



26
223

11/13

FIG. 15A

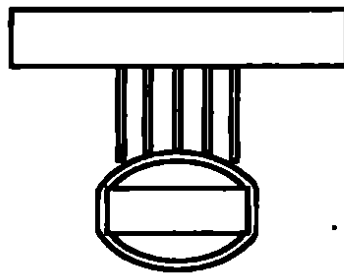
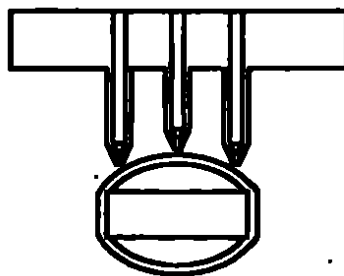


FIG. 15B



226
224

12/13

FIG. 16A

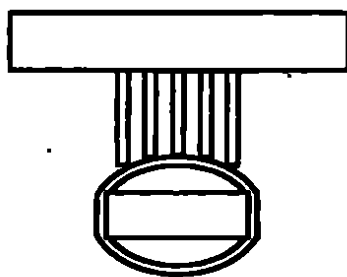
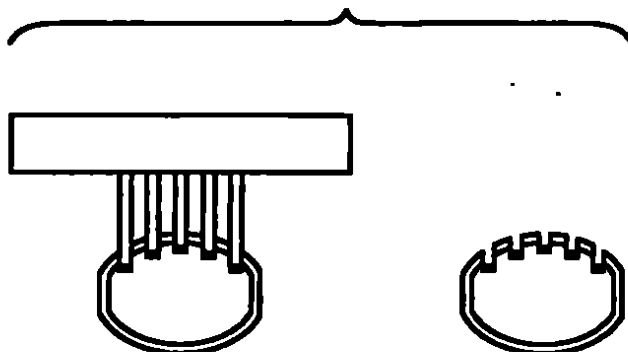


FIG. 16B



227
225

13/13

FIG. 17A

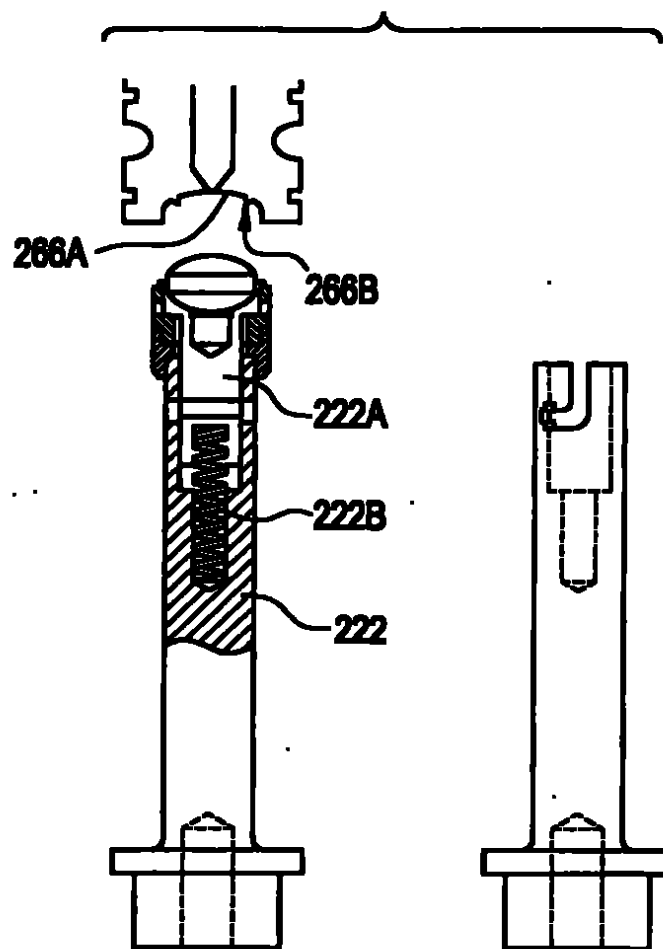


FIG. 17B

