SUPERiNTEND ENCIA DL INDUSTRIA V COMERCIO

LNo. 08-079357 00001-0000
200807-31 09:46:34 Dep. 2020 NUECREA9E
FAS FORMULARIO UNICO DI, 11 PATENTEIVI’ Eve: 379
Act. 329 CTOINFORMACION Folios:
ENTRADA EN FASE NACIONAL

SX, SOLIC’ITUI) DE:

PatentcdelnvenciOji, [" Patente de r’vlodelo de Utilidad

Capitulo I X Capitulo 11

Nombre: Acct-BI:AKTE(’uoLo(Es,,Nc. IDENTIFICACION SO LIC I TA N TE (71) DrecLr IOl 1000 SOUTH PINE 151 AND ROAD. SUITE -... NIT

230. PLANTATION, FL 33324
(ESJADOS UNIDOS DL AMERICA)
Telºfono: Fax: C.E. Otro
E-M ai I:
Domicilio: [SFADOSUNIDOSD[A5IERIC’\ N/imcro

Nombre: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO IDENTIFICACION REPRESENTANTE 0 APODERADO DirecciOn: CRA. 9 No. 73-24, BOGOTA COLOMBIA CC.ri NIT

TelØfono: 3107055 Fax: 3106657 C.E. Otro

E-Mail: rnjararnillo 0ygoinupinzon.com NOmero 80.421.942 TP 74,555

Nombre:

SOLOMON, Lawrence ’11VENTOR(ES) (72)

Dii eccion. 710 AFTON VILLA COURT, BOCA RAfON. FL
33433. ESTADOS UNIDOS DL AMERICA C.C. NIT.

Doniicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

PTC (86)
Solicilud luternacional No. PCT1jS200/047499 Fecha 3012"2005
FuEl icac iOn lnIei’nacional NO. \FO/2007 07/8290A] Fecha 12072007

TITULO(54)

FORMA DE DOSIS ADHESIVAMENTE IJNIDA

7 ClasificaciOn Internacional (51) AOIK 9/20)2006,01)
8 Prioridad (33) Pats de Origen (32) Fecha (3 1) NOmero de Solicitud

SI LNO F7X

Coniprobante de pago No. Fecha:

Instruecionespara el diligenciamiento del presente forrnulario, ver reverso de esta pÆgina.

PÆgina 1 de 3

REPUBLICA DE COLOMBIA /

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Bogota,
2020

Doctor (a)
JARAMILLO CAMPUZANO MAURICIO

REFERENCIA RadicaciÆn No. 8 79357
Solicitud internacional PCT/0S2005/047499
Fecha inicio fase nacional 30/07/2008
TrÆmite 11
Evento 379
Actuación 430

Oficio No. NOr 3724

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artIculo 38 de
la Decision 486 de la ComisiOn de la Comunidad Andina, artIculo 27 del Tratado de
CooperaciOn en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular
Unica de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene el poder debidamente otorgado, con el lieno de los
requisitos exigidos por los artIculos 63 y subsiguientes del COdigo de

Procedimiento Civil. Adicionalmente, deberÆ presentar el documento que acredita la 49 existencia y representaciOn legal de la sociedad solicitante, cuando Østa fuere
persona jurIdica.

2. El solicitante debe presentar un nuevo titulo que permita identificar la materia
de la cual trata la solicitud, ya que el titulo relacionado no se encuentra con la
precisiOn necesaria para identificar claramente el objeto de la solicitud de
patente. (Regla 4.3 PCT, Art 26-27 D-486, Circular ünica 5.2.9)

3. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesiOn del
derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante, conforme a lo
establecido por el artIculo 26 literal k) de la DecisiOn 486 de la ComisiOn de la
Comunidad Andina. Cuando se trate de documentos otorgados en el extranjero, estos deberÆn legalizarse de conformidad con lo dispuesto por los artIculos 259 y 260 del
COdigo de Procedimiento Civil. Cuando se trate de las declaraciones a que hace
referencia la Regla 4.17 ii) del Tratado de CooperaciOn en Materia de Patentes
PCT., el alcance de las tales declaraciones se determinarÆ segOn indiquen
claramente una cesiOn de derechos del inventor al solicitante o su causante, de
conformidad con lo dispuesto en el numeral 5.2.15 del CapItulo Quinto, TItulo X de
la Circular Unica de Superintendencia de Industria y Comercio.

En cumplimiento de 10 dispuesto por el artIculo 39 de la DecisiOn 486, se le
requiere para que dentro del tØrmino de dos meses siguientes a la fecha de
notificaciOn del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados.
En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se
considerarÆ abandonada y perderÆ su prelaciOn.

Notifiquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal

Continua en la pÆgina siguiente...

REPUBLICA DE COLOMBIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

Radicación No.:8 79357

e), del capItulo quino 1 Itulo primero de la Circular tJnica No.10 de 2001.

illU
ALIX CARMENZA CESEDES DE VERGEL
Jefe de la diviión de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de

fecha 3 1 OCT. 2C08 adpall

S

0qw

Anexos

FX-1 Comprobante de pago de la tasa de presentaciOn de la solicitud
Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurIdica
Poderes, si fuere el caso
Documento de cesiOn del inventor al solicitante o a su causante

1-1 Declaraciones
Copia de la solicitud intemacional (resumen, descripciOn, reivindicaciones, dibujos)
TraducciOn simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad

FRI Copia del examen preliminar intemacional efectuado por Ia Autoridad Intemacional de Examen Preliminar (IPEA) Traducción del examen preliminar internacional efectuado por la IPEA
De ser el caso, copia del contrato de acceso
De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de]as comunidades indigenas
De ser el caso, certificado de depósito del material biolOgico
Arte final 12 x 12

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o tItulos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con Ia invenciOn de esta solicitud
De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud intemacional

FIGURA CARACTERISTICA:

solicito la concesiOn de Ia patente
NOMBRE RIc1OJARAM1LI 0 CAMPU ANO

CC. 80.421.942 de UsaquØn T.P.

Instrucciones para el diligenciamiento del presente formulario, ver reverso de Østa pÆgina.

Pagina 2 de 3

p

’I

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
lndu,,tria W Cu,itio EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N. De solicitud (51) mt. Cl:
A6IK 9/20 (2006.01)
(22) fecha de solicitud:
(71) Solicitante (s)

(30) prioridad (31) No. Prioridad (32) fecha SOLOMON, Lawrence

(33) pals (72) Inventor (es)
ACCU-BREAK TECHNOLOGIES, INC.

(74) Apoderado:
MAURICLO JARAMILLO CAMPUZANO

(85) Fecha limite inicio fase nacional: (87) publicación internacional
30.07.2008

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud fecha (dd/mm/aa): 12.07.2007
PCT N. publicación: WO/2007/078290
Fecha de presentación de la solicitud: 30.12.2005
No. De solicitud: PCT/US2005/047499
(54) Titulo:

FORMA DE DOSIS ADHESIVAMENTE UNIDA

RESUMEN

Una forma de dosis farmacØutica que es un conjunto adhesivamente unido de sub-

unidades preformadas que puede fragmentarse convenientemente en partes mÆs pequeflas.

S

S

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

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau / IIH III IOHI 11111 iii Ill 111111111111111111111111 1111 ININ111 III

(43) International Publication Date nationalInter
’

Publication Number

12 July 2007 (12.07.2007) PCT 2 WO 2007/078290 Al
(51) International Patent Classification:
A61K9/20 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCTIUS2005/ 7499
/

(22) International Filing Date: (30 December 2005 (3 12.20O5)’
(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(71) Applicant (for all designated States except US): SO-LAPHARM, INC. [US/US]; 1000 South Pine Island Road, Suite 230, Plantation, FL 33324 (US).

(72) Inventor; and
(75) Inventor/Applicant (for US only): SOLOMON, Lawrence [US/US]; 710 Afton Villa Court, Boca Raton,
FL 33433 (US).

AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FL, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KM, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, IT, LU, LV, LY,MA, MD, MG, MX, MN, MW, MX, MZ, NA, NG, NI, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG,
SK, SL, SM, SY, TI, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States (unless otherwise indicated for every kind ofregional protection available): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TI, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FL, FR, GB, OR, HU, IE, IS, IT, IT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RU, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, Cl, CM, GA, ON, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TO).

Declaration under Rule 4.17:

- ofinventorship (Rule 4.17(iv))

(74) Agent: WHITLOCK, Ted, W.; SoLapharm, Inc., 1000 Published:
South Pine Island Road, Suite 230, Plantation, FL 33324 - with international search report
(US).
Fortwo-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guid-
(81) Designated States (unless otherwise indicated, for every ance Notes on Codes andAbbreviations" appearing at the begin-
kind ofnational protection available): AE, AG, AL, AM, ning ofeach regular issue ofthe PCT Gazette.

(54) ThIe: ADHESIVELY BONDED DOSAGE FORM

(57) Abstract: A pharmaceutical dosage form that is an adhesively bonded aggregate of preformed subunits that may be conve-niently breakable into smaller parts.

WO 20071078290

ADHESIVELY BONDED DOSAGE FORM

FIELD OF THE INVENTION

PCTIUS2005/047499

5 The invention is concerned with solid pharmaceutical dosage
forms that comprise aggregations of preformed subunits that are adhesively joined together.

:1.0

BACKGROUND OF THE INVENTION

It is well known to provide dosage forms such as tablets or capsules for handling pre-measured quantities of materials that allow consumers to use various materials without the need to use expensive and cumbersome measuring devices. One reason for the

1615

current invention is to allow for flexible dosing of one or more drugs.

Japanese unexamined Patent Application Publication H6-9375 by
Ito et al (herein, "Ito") discloses tablets that consist of
20 smaller "unit tablets" ("subunits," or "tablet subunits," or
"capsule subunits" herein) which are connected by a "cement"
that acts as an adhesive. The connecting part is explicitly
stated in those cases to be the cement, which is alleged to be
breakable while leaving the unit tablets intact. Leaving
25 aside the practicality of breaking through, either
mechanically or by dissolving, said cement connecting part,
the application discloses production of smaller tablet
structure tablets each comprising intact unit tablets. The
application fails to disclose tablet subunits that are not
30 "unit tablets." In addition, the application is specific in
the mode of manufacture of said tablets that it discloses. Said mode of manufacture consists of apposing ("mating") the unit tablets to be joined and then forming a "connecting part"
with cement. Said application does not disclose producing

1

1

WO 2007/078290 PCTIUS2005/047499

said tablets by applying adhesive to an inert subunit that is not simultaneously apposed to or adjacent to another subunit.

In addition, because Ito states that the subunits of said
5 application are "unit tablets," it would not be contemplated
to create a score in a unit tablet that is in general use to facilitate tablet breaking. Further, a marking on a tablet, such as a printed mark, that may also facilitate tablet breaking such as by delineating a bisecting part of a tablet
10 subunit, would similarly not be implied by Ito’s application.
The current invention utilizes the term "separation mark" or "separation marking" to indicate a score, a printd mark, or similar addition to a tablet subunit that may guide or facilitate tablet breaking.

15

The current invention most clearly differs from Ito’s disclosures and the implications of his disclosures in that said application contemplates either that dosage forms of his invention are ingested whole or else are broken or divided
20 only through the "cement" with the tablet subunits considered
"building blocks" a la indivisible atoms that form a molecule.
In contrast, the current invention discloses dosage forms that
are adapted to being broken through a tablet subunit part of
said dosage forms. Therefore the methods of breaking said
25 dosage forms of the invention involve breaking through a
tablet subunit and not through an adhesive (cement).

41 The current invention utilizes the general term "inert" to
describe a tablet subunit that lacks any active pharmaceutical
30 ingredient (i.e., a "drug"). "Inert" is intended to include
tablet subunits that either lack any controlled-release
function or that have a controlled release function. The term
"inactive" is utilized to indicate a tablet subunit that lacks

5

WO 2007/078290 PCTTIJS2005/047499

any active pharmaceutical ingredient and that also lacks any immediate release function. Therefore, any inactive tablet subunit is also considered inert, but an inert tablet subunit may or may not be inactive.

SUMMARY OF THE INVENTION

The present invention is concerned with novel dosage forms and methods of their manufacture, plus methods of breaking said
10 dosage forms and administration of a broken part of said dosage

form.

The invention provides a solid pharmaceutical dosage form comprising a plurality of adhesively-joined subunits. Said
15 dosage form contains at least one or more of the following:
A. (i) a first inert tablet subunit and (ii) a second
active subunit;

B. (i) a first tablet subunit with a pharmacologically
inactive layer in which said layer has a mass of at least 20
20 mg and (ii) a second subunit;
C. a separation mark on a tablet subunit; or
D. Ci) a first tablet subunit and (ii) a second capsule
subunit.

The dosage forms consist of a suitable adhesive substance
25 interposed between and joining (or, "connecting," or "bonding,")
a plurality of preformed subunits, preferably tablets but possibly involving one or more capsule subunits. The invention differs from. the Ito disclosure in that the current invention involves at least one of the following novel aspects:
30 A. In a preferred enibodixnent, dosage forms containing at
least one tablet subunit with an active drug ("active subunit")
and at least one tablet subunit made of only pharmaceutically inactive material ("inert tablet subunit") are disclosed herein, whereas Ito only discloses an exemplary placebo tablet made only
35 of inactive subunits;

3

WO 2007/078290 PCT/US2005/047499

B. In another preferred embodiment, dosage forms contain
two or more active subunits adhesively joined together where at least one of the active subunits has a separation mark that is preferably a score;
5 C. In another preferred embodiment, dosage forms have two
or more active subunits adhesively joined to one or more inert tablet and in said embodiment, a separation mark such as a score
is optional;
U. In another embodiment, a capsule subunit may be
10 adhesively joined to a tablet subunit; or
E. In another preferred embodiment, the invention involves
a dosage form comprising a plurality of active subunits each adjoining an inert subunit that may be readily breakable without damaging any active subunit.

:1.5

An inactive tablet subunit of a dosage form of the invention is preferably adapted to be broken, such as a tablet subunit that
is provided with a separation mark which may be a score; such a subunit may optionally be an active or an inactive subunit. An
20 active tablet subunit may also be adapted to be conveniently
breakable and may be provided with a separation mark such as a
score.

An active subunit herein contains a pharmacologically effective
25 quantity of a drug or drugs. The terms "drug," "active drug,"
"active pharmaceutical ingredient" or "active ingredient," "active pharmaceutical compound" and the like herein include not only pharmaceuticals such as those that in the United States are regulated by the Food and Drug Administration, but also includes
30 vitamins and minerals.

In many cases, an inert subunit will link two discrete active
subunits. The term inert tablet subunit" as used herein means
a structural unit made on a tabletting apparatus wherein the
35 structural unit contains pharmaceutically acceptable materials,
e.g. excipients, diluents, fillers etc. which have no detectable pharmacological effects at the amounts used in the dosage form.

4

WO 2007/078290 PCTIUS2005/047499

When the term "inactive subunit" is used, it is used to describe
a subunit which has no detectable pharmacological effects and has no controlled release function.

5 The invention provides a method of accurately providing a predetermined part of a dosage form for administration as well
as providing a whole dosage form. Preferably but not always, breaking a subunit of the invention will not involve breaking, damaging, dissolving, etc. the adhesive bond between subunits.
10 The invention contemplates that one usage of a dosage form may
involve breaking through two or more subunits that also involves
breaking through a discrete portion of the adhesive bond that
joins them.

15 The invention also includes a method of administering a part
. of an active subunit of a solid pharmaceutical dosage form by
breaking said pharmaceutical dosage form through an active
subunit to obtain a part comprising an active subunit and then
orally administering the part having the active subunit to a
20 patient in need thereof.

A further embodiment is directed to a method of administering
one active subunit of a dosage form having at least two active
subunits adhesively joined to an inert tablet subunit by first
25 breaking said inert tablet subunit to form two parts each of
which comprises an active subunit and a part of said broken
inert subunit and thereafter administering one of said parts
to a patient or other appropriate host. The dosage forms and Sparts formed by breaking are intended to be given enterally,
30 such as orally. Other means of administration, such as
through a naso-gastric tube or gastrostomy tube or per rectum,
are contemplated as well.

The invention contemplates crushing a part of a whole dosage
35 form that has been formed by breaking per the methods of the

5

WO 2007/078290 PCT/US2005/047499

invention, so that administration through a feeding tube and the like may be conveniently accomplished.

The invention further includes a method of making a solid
5 pharmaceutical dosage form by:
(a) first, applying adhesive to a first active or first
inert subunit; and
(b) second, bringing said first active or inert subunit containing adhesive into contact with a second active or inert
10 tablet subunit (that optionally may have adhesive applied as
well) and optionally applying pressure to the subunits.

It will be appreciated that no limitation is placed upon the nature, contents, active or inactive ingredients, or size or
15 shape of either the subunits or the final dosage form, except
that the final dosage form should be safe to use and is most preferably able to be taken into the body (e.g., ingested) by

its intended user.

20 The invention utilizes substance(s) with sufficient adhesive ability to allow the subunits to adhere to one another to form one cohesive dosage form. For commercial use, preferably said
dosage forms will remain intact through the manufacturing and
transport phases until it reaches a patient, nurse, pharmacist,
25 etc. These novel dosage forms have many embodiments and may
comprise many different arrangements, many different shapes,
types of active ingredient(s), types of inactive ingredient(s),

S number of subunits, etc. without any limitation. Examples

representing embodiments of the invention are given herein to
30 exemplify but not to limit the number of useful possibilities
that are within the scope of the invention.

Accordingly it is a primary object of the invention to provide a
novel pharmaceutical dosage form which contains one or more
35 active or inactive ingredient(s) in more than one separately-

WO 2007/078290 PCTIUS2005/047499

produced active subunit which is adhesively bonded onto an inert linker subunit wherein said dosage form may be separated into two or more parts by breaking said dosage unit at a location or locations within the active subunit to provide a predetermined
5 amount of a drug or drugs contained in said dosage form.

It is also an object of the invention to provide a novel pharmaceutical dosage form which contains one or more active or inactive ingredient(s) in more than one separately-produced
10 active subunit which is adhesively bonded onto an inert subunit
wherein said dosage form may be separated into two or more parts
by breaking said dosage unit at a location or locations within
the inert subunit to provide a predetermined amount of a drug or drugs contained in said dosage form.

15

It is also an object of the invention to provide a novel pharmaceutical dosage form which contains one or more active or inactive ingredient(s) in more than one separately-produced active subunit which is adhesively bonded onto an inert linker
20 subunit wherein said dosage form may be separated into two or
more parts by breaking said dosage unit at locations within one
or more of the active subunits and within the inert linker subunit to provide a predetermined amount of a drug or drugs contained in said dosage form.
25

These and other objects of the invention will become apparent
from the present specification.

A ’subunit" is a preformed structure classified herein as
30 either as an active subunit, a capsule subunit, or inert

Is tablet subunit or an inactive tablet subunit. Materials such
as adhesive substance(s) or film such as hydroxypropyl
methylcellulose that may be used to coat a subunit, are not
themselves considered subunits.
35 -

"Preformed" refers to separate production of a subunit. A
tablet subunit of a dosage form of the invention is produced

7

11

4

WO 2007/078290 PCTIUS2005/047499

as a tablet, and becomes a subunit when it is part of the dosage form of the invention. Similar considerations apply to
a capsule subunit of the invention.

5 Tablet subunits of the invention may be layered structures as
are well known. The invention may encompass a pharmacologically inactive layer of a tablet comprising a plurality of layers to serve as a breaking point and thus said pharmacologically inactive layer may serve a similar function
10 in the invention as does an inert tablet subunit. Preferably
said inactive layer has a mass of at least 20 mg and more preferably 50-900mg; or 150mg-750mg or 400-600mg; a volume of
at least 10 cubic mm and more preferably 25 cubic mm; and/or a length along the longest axis of the dosage form of at least 1
15 mm, and more preferably 2 mm. Thus said inactive layer may
play a role in dosage form subdivision by serving as a breaking region.

"Tablet" and "capsule" are defined in their usual ways.
20 Active subunits may contain one or more drugs.

"Pharmaceutical dosage form" herein refers to a solid dosage form containing two or more subunits adhesively bonded together. The preferred solid dosage form is an oral dosage
25 form.

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

All drawings depict dosage forms
30 contiguous subunits are adhesively
external views.

EJ

of the invention in
joined. All views

which
are

WO 2007/078290 PCTIUS2005/047499

Fig. 1 is a drawing of a top view of the dosage form of the invention depicting three subunits.

Fig. 2 is a schematic top view of a dime-shaped dosage form
5 that has three subunits, one of which is scored.

10

Fig. 3 is a schematic top view depicting four active subunits each joined by an adhesive substance to an inert tablet subunit.

Fig. 4 depicts five tablet subunits, two of which each adhesively join three other subunits.

Fig. S is a schematic top view that depicts a dosage form of
15 the present invention in the shape of a capsule. The inert
tablet subunit has two indentations that each contain a preformed active subunits.

Fig. 6 is a schematic side view depicting a dosage form
20 consisting of three scored, adhesively joined active tablet

subunits.

Fig. 7 is a schematic side view depicting a dosage form consisting of three active tablet subunits each of which is
25 adhesively joined to two inert tablet subunits.

Fig. 8 is a schematic top view of a three-subunit dosage form.

S
Fig. 9 is a schematic top view of a four-active subunit dosage
30 form in which the four active subunits are adhesively bonded
together.

WO 2007/078290 PCT/US2005/047499

Fig. 10 depicts a side view of a dosage form containing four
tablet subunits.

Fig. 11 depicts a dosage form with five subunits.

Fig. 12 depicts a dosage form with three subunits joined
together adhesively.

Fig. 13 depicts a dosage form with three tablet subunits, none
10 of which are scored.

Fig. 14 depicts a dosage form with three subunits, one of
which is scored.

15 Fig. 15 is an exploded depiction of a two-subunit dosage form,
one of which is a trilayer tablet subunit.

Fig. 16 is a partially exploded perspective view of a dosage form having two active subunits, one of which is a tablet
20 subunit and one of which is a capsule subunit, and an inert
tablet subunit.

Fig. 17 is a perspective view of a partially exploded dosage
form having four active subunits and an inert tablet subunit
25 adjoining said active subunits.

Fig. 18 is a perspective view of a partially exploded dosage
form having two active subunits and an inert tablet subunit with score marks placed in the inert tablet subunit.

30

10

WO 2007/078290 PCT/US2005/047499

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION

The invention contemplates that an active subunit comprise a drug or drugs, that a capsule subunit is an active subunit
5 (excepting placebo formulations for clinical trials and the
like), and that inert tablet subunits lack a drug.

The dosage forms of the invention may be made by joining individual tablets or capsules which are shaped in any desired
10 configuration by such means as the use of tablet punches and
dies (tablets), or encapsulating equipment (capsules). Said
methods of manufacture are not limiting. The method of
joining involves material(s) with adhesive properties. There
may be additionally be materials with non-adhesive
15 characteristics between the subunits.

The dosage forms may comprise active subunits and inert tablet subunits having a plurality of various cross-sectional shapes, including without limitation round tablets, half-round,
20 quarter-round, oval, trapezoidal, triangular, rectangular,
etc., that are be adhesively bonded to each other. In a
preferred embodiment of the invention, the active subunits and/or capsule subunits may be separated from each other in a convenient manner by an end-user, nurse, pharmacist, etc.
25 without damaging the function of said subunits. It is
preferred that such non-damaging separation of at least one active subunit (with or without a potion of the inert tablet

manually;

from the dosage form will be able to be performed
manually; however, there may be cases in which manual
30 separation is inconvenient or not possible without damaging
one or more subunits. In such cases, it is within the scope
of the invention that convenient mechanical means of separation of at least one subunit from the entire dosage form may exist, utilizing such implements as a commercially-

11

WO 2007/078290 IPCTIUS2005/047499

available tablet cutter, kitchen knife, etc. It is also
within the scope of the invention that because the invention contemplates dosage forms comprising subunits with a variety
of shapes, with some dosage forms containing more than two
5 subunits, it may not be convenient to use a standard tablet
cutter, and it may therefore be desirable to create a tablet
cutter specifically adapted for the specific dosage form to optimize ease of non-damaging subunit separation.

10 By use of the procedures of the invention, pharmaceutical dosage forms containing two or more separate subunits may be made.

In general, an effective amount of an adhesive is used to join
15 any two surfaces together. No limitation is intended as to
the amount of adhesive needed. The amount of adhesive needed
is dependent on multiple factors, such as the size and density
of the dosage form.. In general, a minimum amount of adhesive
is preferable. Generally, the amount of adhesive may comprise
20 from 0.1 to 5 mils of adhesive spread over an area of
approximately 0.5 to 100 sq mm., more or less, depending on
the particular tablet size and area and number of the surfaces
being joined together. In the case of veterinary dosage forms,
such areas may be increased significantly.
25

Fig. 1 is a schematic side view of the invention that depicts
. two active subunits, 52 and 54, respectively, joined by inert
tablet subunit 56. Adhesive joins active subunit 52 to one
side of the inert tablet subunit 56 and also joins active
30 subunit 54 to the other side of the inert tablet subunit 56.
Active subunits 52 and 54 are conveniently separable from each
other by, for example, cutting through the inert tablet
subunit 56, or by grasping active subunits 52 and 54 and

12

WO 2007/078290 PCT/US2005/047499

applying force centered on the inert tablet subunit 56, including rotary force or perpendicular force. Active subunits 52 and 54 are substantially identical.

5 The figures are not necessarily drawn to scale and are not
intended to limit the size or shape of the dosage form or any subunit. Inert tablet subunits such as subunit 56 in Fig. generally may have a mass greater than 20mg or more preferably form 50mg to 900mg, or even more preferably from 150-600mg or
10 even more preferably form 400-500mg. The length and thickness
will be selected ensure that the dosage form may be enterally administrable while being sufficiently robust to avoid undue amounts of breakage during packing, shipping and handling.

15 As shown in Fig. 2, a dosage form that is circular (coin-shaped such as dime-shaped) is shown on top view having active tablet subunits 62 and 6, that are each joined to a scored inert tablet subunit 66 with score 68. Inert tablet subunit

66 may be conveniently manually or mechanically broken without
20 damaging either active subunit 62 or active subunit 64. Optionally a dosage form of this form could have one or both active tablets scored as well.

Figure 3 depicts four active subunits, 72, 74, 76 and 78
25 joined via an adhesive substance to an inert tablet subunit
element 79 that if broken can provide one or more subunits to
be ingested.

Figure 4 is a drawing which shows three active subunits, 801
30 82 and 84, none of which are connected to each other, but all
of which are connected to inert tablet subunits 85 and 86 on opposite ends of the active subunits. Breaking the dosage form through the inert subunits may be accomplished without

13

WO 2007/078290 PCTIUS2005/047499 /-?q

damaging any active subunit. Not shown is a similar design in
which the active subunits are attached only on one end to an
inert tablet subunit. In practice, the gaps 87 and 89,
between the active subunits, may be smaller than shown.
5 Figure 4 does not exclude the possibility that the active
subunits so arranged may actually touch.

Figure 5 is a drawing of a dosage form comprising three subunits. Active subunits 92 and 94 are adhesively bonded to
10 indentations (depressions) 92A and 94A which are formed in
subunit 90. Subunit 90 could be a active subunit containing an active ingredient(s) or subunit 90 could also be an inert
tablet subunit. Dosage forms similar to Fig.5 may be made in a
variety of shapes with varying shaped indentations or
15 depressions. The entire dosage form is ingestible. The dosage
form may be broken at score 96 to separate the active subunits
in the dosage form into two parts.

As shown in Fig. 6, a dosage form of the invention may
20 comprise a stacked multilayer arrangement of substantially
flat active subunits 8, 10 and 12 that contain, respectively,
score marks 5, 7, and 9 and which are adhesively bonded
together with small quantities of adhesive 6 to form a layered

structure.
25

Fig. 7 shows a dosage form in which three active subunits, 14, ’ 16, and 18 are held together with inert tablet subunits 20 and
22 that are adhesively joined to a side of each of the active
subunits. While Fig. 7 shows two inert tablet subunits on the
30 side of the tablets, it is possible to use only one, two, or a
plurality of inert tablet subunits that may be positioned to
form a stable and useful dosage form.

14

WO 2007/078290 PCT/US2005/047499

Fig. 8 depicts a top view of a dosage form having an inert
tablet subunit 34 that joins ends 36 and 38 which contain
active ingredients. Lines 40 and 42 represent the adhesively
joined edges of the active subunits. If desired, it is
5 convenient to break through the inert tablet subunit without
affecting either active subunit.

Fig. 9 shows a top view of a four-active subunit dosage form
that is made by adhesively bonding together segments 24, 26,
10 28 and 30, which each contribute 900 of arc to the final shape
of the dosage form. This dosage form is particularly useful
when it is desirable to simultaneously administer several different active drugs. Score 27 approximately bisects
subunit 30 and score 29 approximately bisects subunit 26. The
15 dosage form is therefore conveniently divisible through both
scores,that form a continuous linear indentation across the dosage form. Adhesive 6 that is the same type of adhesive used in Fig. 6 joins the subunits together.

20 Fig. 10 shows a drawing of a three-active subunit dosage form
in which an outer active subunit 100 is bonded with adhesive layer 101 to a middle active subunit 102. Outer subunit 104 is bonded with adhesive to inert tablet subunit 103, which is adhesively bonded to middle active subunit 102.
25

Fig. 11 shows a drawing of a three-active subunit dosage form
in which the outer active subunits 105 and 109 are each adhesively bonded to inert tablet subunits 106 and 108, respectively, said inert tablet subunits being adhesively
30 bonded to middle active subunit 107.

Fig. 12 shows a drawing of a three -active subunit dosage form
in which active subunit 110 is bonded with adhesive 111 to

15

WO 2007/078290 PCT/US2005/047499

middle active subunit 112. Active subunit 114 is bonded with adhesive 113 to middle active subunit 112.

Fig. 13 shows inert tablet subunit 116 adhesively bonded to
5 active subunits 115 and 115A. The active subunits contain the
same drug. The dosage form may be broken conveniently between
subunits 115 and 115A through subunit 116.

Fig. 14 depicts inert tablet subunit 118 with a score that is
10 between different active subunits 120 and 120A, facilitating
tablet breaking when desired.

Fig. 15 depicts in an external view a dosage form consisting
of two tablet subunits adhesively joined together at interface
15 308 that comprises an adhesive substance. The tablet subunit
that consists of layers 300, 302 and 304 is produced separately on a tri-layer tablet press. The vertical lines in between layers 300 and 302, and between layers 302 and 304, represent the interfaces between the layers that are all of
20 different colors. Layer 300 contains a tl-ierapedtic quantity
of amlodipine besylate (amlodipine) and layer 304 contains a therapeutic quantity of chlorthalidone. Layer 302 is formed from an inactive granulation and, due to mixing between layers
in the tablet-forming process, contains pharmacologically
25 ineffective quantities of both amlodipine and chiorthalidone.
Said trilayer tablet that is a subunit of the dosage form depicted in Fig. 15 is produced first by allowing a granulation containing amlodipine and suitable excipients into the die, then tamping; then allowing a granulation lacking an
30 active ingredient into the die, then tamping, then allowing a
granulation containing amlodipine into the die, then pre-compressing and then fully compressing to form a coherent

16

WO 2007/078290 PCTS2005/047499

tablet. The upper punch is beveled and the lower punch is flat-faced.

Tablet subunit 306 contains benazepril and is produced
5 separately in a conventional fashion. Subunit 306 is
adhesively joined to the tn-layer tablet described above with shellac.

An advantage of the dosage form depicted in Fig. 15 is that a
10 tn-layer tablet such as is described above (layers 300,302
and 304) may be used to produce the more complex, three-active drug, dosage form of Fig. 15 while retaining the ability to break the dosage form through layer 302 and producing two
useful dosage forms. One dosage form would contain a
15 therapeutic quantity of amlodipine only and the other would
only contain therapeutic quantities of chiorthalidone and benazepril only.

Numerous other variants of the design of the dosage form
20 depicted in Fig. 15 may be utilized within the present

invention.

Fig. 16 is a partially exploded perspective view of a dosage form that consists of part 203 adhesively joined to subunit
25 208. Subunit 200 in this example is a capsule subunit. Part
203 contains subunit 200 and inert tablet subunit 204.

30

The length of subunit 204 relative to the other subunits makes
it relatively easy to break through.

Fig. 17 depicts an external view of a dosage form that contains four active tablet subunits that are all adhesively joined to linker tablet subunit 218 that is inactive.

17

WO 2007/078290 PCT/US2005/047499

Subunits 210, 212, 214, and 216 are all active. In the current example, each of said active subunits contains a therapeutically effective quantity of a different drug. In alternative embodiments, two or more active subunits may
5 contain the identical drug.

Note that tablet subunit 214a is shown in its proper position
in the dosage form of Fig. 17 and also is shown in a phantom exploded view as 214b.
10

Fig. 18 depicts a partially exploded external view of a dosage form containing part 234 comprising a double-scored inactive tablet subunit 227, interface 230, tablet subunit 232, and
shellac layer 224; and tablet subunit 220. Top score 226 and
15 bottom score 228 are created manually with a file.

Scores 226 and 228 adapt tablet subunit 227 to be broken more easily than if no scores were present. Optionally, subunit
227 could have been a scored active tablet subunit.
20

The tablet subunits that are adhesively bonded together may be made using such techniques as are employed in the pharmaceutical industry to produce conventional tablets. These techniques include, without limitation, wet granulation
25 methods; dry granulation techniques, such as slugging and grinding; or direct compression powder blends.

PHARMACEUTICAL USES

Generally, many useful solid dosage forms may be usefully
30 produced by the methods of the invention. There are several
practical advantages to the invention. These include, without limitation:

18

WO 2007/078290 PCT/US2005/047499

A. There will no longer be a need to co-formulate
different products when desiring to combine them into one
dosage form. Not only will the methods of the invention save
time and money in such development, but such savings will make
5 it easier to initiate testing of combination therapies. The
vexing issue of incompatibilities between different
formulations will cease to be limiting. Several other
physical and chemical considerations will no longer be limiting as well.
10 B. Two or more doses of the same drug product may be
produced separately, then joined as tablet subunits or capsule
subunits. If accurately separable from each other, more
precise dosing will then be available than is currently
achievable with conventional scored tablets. Regarding
15 joining two capsules, there is currently no marketed product
in the United States that provides the ability to separate a capsule dosage form into two capsule subunits.
C. The invention allows a tablet and a capsule to be
joined together in one dosage form, which advances the
20 pharmaceutical art in a novel and potentially important way.
D. Physician and patient acceptance of combination
therapies, as well as acceptance by academics, government, regulatory bodies, and society at large may be enhanced by allowing flexibility in dosing of combination products by
25 following the methods of the invention.
E. The invention is well-suited for formulating
combination drug products, i.e. dosage forms which contain two
more active ingredients. When the dosage forms of the
invention comprise more than one active drug, the dosage forms
30 of the invention may provide a convenient manner of improving
patient compliance with dosing regimens while at the same time minimizing formulation problems. These benefits are in addition to the advantage of being able to discontinue therapy

19

WO 2007/078290

p
PCT/US2005/047499

with one or more drugs by removal of one or more subunits containing a particular drug from the dosage form. A further benefit is the simplification of the prescribing and dispensing of multiple individual drug products.
5 F. Patients allergic to one member of a combination
product can break some preferred embodiments of the invention and ingest one drug of the combination tablet, something not able to be safely done currently.
The invention provides a method of making a dosage form of a
10 combination of different drugs where the different drugs may
be separated from the combiiation without any trace amount of another drug being present in combination with another drug.
For example, when multilayer tablets are formed on a multilayer tablet press, it is difficult or nearly impossible
15 to exclude all traces of the granulation for one layer from
appearing in a compressed layer of a another granulation due
to air currents and vibration which cause the granulations to disperse or form aerosol like dispersions in the area where the granulations are fed into the dies on the multilayer
20 press. The present invention allows the separate components of
the combination dosage form to be separately tabletted and
adhesively joined in such a manner that there is no cross -
migration of the individual drugs between the separate active units in a dosage form according to the present invention.
25 Thus when the active subunits are obtained apart from the dosage form of the invention, there is no cross -contamination
of the individual drugs. This is particular important when patients are allergic to a particular drug.

30 As mentioned above, the invention contemplates that solid dosage forms may generally benefit from the invention’s
teachings: What follows are some specific examples of
products that either may be combined together

20

WO 2007/078290 PCTIUS2005/047499

Some useful combinations of drugs are, with examples in parentheses:

Combinations of anti-anginal agents. These include any
5 combination of the following drug classes:
A. Calcium channel blocking agents (amiodipine salt,
diltiazem, lercanidipine)
B. Beta-blocker (atenolol, metoprolol, propranolol)
C. Organic nitrate preparation (isosorbide mononitrate
10 or dinitrate);

Combination of anti-anginal agent (see above) with anti-
platelet agent, such as aspirin or clopidogrel;

15 Combination of any two hypoglycemic agents;

Combination of potassium salt (preferably KC1) and any thiazide-type or loop diuretic;

20 Combination of hypolipidemic agent with any of a variety of
representatives of drug classes: hypoglycemic agent, anti-
platelet agent, anti-anginal agent, organic nitrate, antihypertensive agent:
Hypolipidemic agent may be a:
25 Statin (simvastatin, atorvastatin with or without torcetrarib,
rosuvastatin, lovastatin, rosuvastatin, fluvastatin), a

fibrate(fenofibrate, gemfibrozil, bezafibrate, ciprofibrate,
clofibrate), or member of other classes (niacin, ezetimide, acipimox)
30

Hypoglycemic agents:
Thiazolidinediones: Pioglitazone, rosiglitazone

21

5

WO 2007/078290

Sulfonylureas:
chiorpropamide

Biguanides: t4etformin

Glyburide, glipizide,

Meglitinides: Nateglinide, repaglinid.e

Glucosidase inhibitors: Acarbose, taiglitol;

PCTTUS2005/047499

gliraepiride,

10 A member from two or more of the following three classes:
A. Diuretic (HCTZ, furosemide)
B. Digoxin (and other cardiac glycosides)
C. Beta-blocker approved for congestive heart failure treatment (metoprolol, carvedilol);

15

Combinations of two or more antihypertensive agents, most preferably one member from different classes as described

below:

20 Beta-blockers:

Acebutolol, atenolol, bisoprolol, celiprolol, metoprolol, mebivolol, carvedilol (a mixed alpha-beta blocker), nadolol, oxprenolol, penbutolol, pindolol, propranolol, timolol, betaxolol, carteolol,
25

Calcium antagonists (calcium-channel blockers):
Nifedipine, amlodipine, verapamil, diltiazem, nisoldipine, felodipine, isradipine, lacidipine, lercanidipine, nicardipine, manidipine

30

Thiazide-type diuretics (with or without potassium-retaining diuretics such as trIamterene, amiloride, or spironolactofle:

22

WO 2007/078290

2/

PCT1US20051047499

Hydrochiorothiazide, chlorothiazide, cyclopenthiazide, polythiazide, beridrofluazide, hydroflumethiazide, chiorthalidone, indapamide, methylciothiazide, metolazone

5 Arigiotensin converting enzyme inhibitors:
Captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, trandolapril, quinapril, perindopril, moexipril, benazepril, fosinopril

Angiotensin receptor blockers:
10 Losartan, valsartan, candesartan, telmisartan, eprosartan, irbesartan

High-ceiling (loop) diuretics (with or without potassium-retaining diuretics such as triamterene, amiloride, or
15 spironolactone):
Furosemide, torsemide, ethacrynic acid, bumetamide

20

Aldosterone antagonist diuretics:
Spironolactone, eplerenone

Alpha-blockers:
Doxazosin, terazosin, prazosin, indoramin, labetolol (a mixed alpha-beta blocker)

25 Central alpha-agonists:
Clonidine, methyldopa

Imidazoline: Moxonidine

30 Direct vasodilators:
Hydralazine, minoxidil

Adrenergic neuronal blocker: Guanethidine.

23

WO 2007/078290 PCTIUS2005/047499

It will be appreciated that certain combinations, such as a beta-blocker and a diuretic, are more preferred than others, such as verapamil and., a beta-blocker, or furosemide and
5 hydrochlorothiazide. The same is true for other combinations.

In addition to the above, many products benefit from accurate separability, such as into half-doses, quarter-doses, etc. Some prominent examples that may benefit more than most
10 include narrow therapeutic index drugs. Examples of these are
warfarin sodium and other coumarins, L-thyroxine, and digoxin.
Other examples especially benefiting from being formulated as
to be accurately separated when desired are vasoactive drugs
such as calcium antagonists and beta-blockers. For example,
15 many if not all of the drugs listed above regarding combinations may be usefully formulated per the invention and could then be the only active drug in a dosage form of the invention. Thus, a great many single drug products can be precisely separated one from the other by the invention; also,
20 a combination drug product can be placed together in a subunit
and thus be precisely separated as a fixed dose combination,

No limitation is intended regarding the number of subunits in the above or any of the instructive examples provided. No
25 limitation is intended as to the many examples of useful
combinations of dosage subunits that may benefit from this invention. Numerous other monoagents, in addition to those listed above may be formulated alone, or in combination with other drugs using the procedures of the invention.

30

24

S

11,

5

10

15

WO 2007/078290 PCTIUS2005/047499

MANUFACTURING

Preferred adhesive substances include, without limitation, the
following:

FG. Naterial

Rohm GmbH & Co. KG Methacrylic Acid Copolymer
Type B NF
(Eudragit fi S 100)

Rohm GmbH & Co. KG Methacrylic Acid Copolymer
Type C NF
(Eudragit fi L 100-55)

Rohm GmbH & Co. KG Methacrylic Acid Copolymer
Type A NF
(Eudragit fi L 100)

Mantrose-Haeuser Company #4 Pharmaceutical Glaze
(Shellac)
45/200

1’lantrose-liaeuser Company #4 Pharmaceutical Glaze
(Shellac)
45/200 with Stabilized Shellac

In addition, suitable adhesive materials may be selected from

the following list:

As synthetic adhesives, one may cite the following specific examples.
As thermosetting resin adhesives, the chemical reaction

types of urea resin, melamine resin, phenol resin, epoxy

resin, polyester resin, polyimide resin, and the like.

25

5

10

15

WO 2007/078290 PCTIUS2005/047499

As thermoplastic resin adhesives, the solvent vaporization types of solvent-type vinyl acetate resin, emulsion-type vinyl acetate resin, vinyl chloride-vinyl acetate copolymer resin, nitrocellulose, acryl-vinyl acetate copolymer resin, ethylene vinyl acetate copolymer resin, and the like; the chemical reaction types of cyanoacrylate, anaerobic acrylic resin, urethane resin, and the like; the cooling (hot-melt) types of ethylene-vinyl acetate copolymer resin, polyaxnide, polyester, and the like; the pressure sensitive type of acrylic resin,

and the like.

As synthetic rubber adhesives, the solvent-vaporization types of chioroprene rubber, nitrile rubber, reclaimed rubber, latex, and the like; the chemical-reaction type of urethane
rubber, and the like; the cooling (hot -melt) type of
polystyrene-poly–soprene-polystyrene block copolymer, and the like; the pressure-sensitive types of butyl rubber, polyisobutylene rubber, silicone, and the like.

20 As polymer alloy adhesives, the chemical-reaction types of vinyl -phenolic, rubber-phenolic, epoxy-phenolic, nylon-epoxy, nitrile-epoxy, and the like.

As natural adhesives, one may cite the following specific
25 examples.

The solvent-vaporization types of starch, casein, dextrin,
gum Arabic, and the like; the cooling (hot-melt) types of asphalt, glue, rosin, and the like; and the pressure-sensitive types of conjugated polysaccharides, natural rubber, and the
30 like.

As adhesives, one may cite the following specific examples.

26

WO 2007/078290 PCTIIJS2005/047499

As rubber adhesives, mixtures of tackifiers, softeners, antioxidants, and the like with elastomer.

As acrylic adhesives, synthetic products of ester acrylate,

5 and the like.

10

As silicone adhesives, the substances produced from silicone rubber and silicone resin of the aqueous-emulsion type, oligomer type, and hot-melt type.

Otherwise, polyether adhesive, polyurethane adhesive, etc. Furthermore, it is possible to process these adhesives in tape

and sheet form for use.

15 As viscous substances producing viscosity by water, one may
cite the following specific examples.
As polymers possessing carboxylic groups, acrylic acid copolymers and the like with acrylic acid as the constituent
monomers; and as substances with salt there are monovalent and
20 bivalent salts and the like of sodium salt, potassium salt,
magnesium salt, and calcium salt.

As cellulose ethers, carboxymethyl cellulose sodium, hydroxypropyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose, methyl
25 cellulose, crystal cellulose- carboxymethyl cellulose sodium,

and the like.

As natural viscous substances, mucin, agar, gelatin, pectin, carrageenin, sodium alginate, locust bean gum, chitin,
30 chitosan, traganth powder, and the like.

Polyethylene glycol with a molecular weight of 200,000 or
more, and the like.

27

WO 2007/078290 PCT/US2005/047499

As viscous substances that produce viscosity by organic solvents such as alcohol and the like, one may cite the following specific examples.
5 Hydroxypropyl cellulose, hydroxypropyllnethyl cellulose,
ethyl cellulose, hydroxypropylmethyl cellulose phthalate, hydroxymethyl cellulose acetate-succinate, acrylic acid copolymer, shellac, waxes, and the like.

10 ACTIVE FORMULAS

DIRECT COMPRESSION FORMULAS

The following formulations are used in making single layer
15 tablets that are subsequently adhesively joined. A Manesty
16 station Beta Press (single layer rotary tablet press) is used to make the amlodipine and benazepril tablets. The two formulations are directly compressible powder blends. The blending both of the amlodipine formulation and the benazepril
20 formulation is performed in a Patterson-Kelly "V" blender. The
tablets are compressed using 14 inch flat faced beveled edge tablet punches to a hardness of 25 kiloponds. The tablet weight Is 62.0 mg for the amlodipine tablet and 54.0 mg for the benazepril tablet. Weights in mg of the granulation
25 comprising each segment follow:

Antlodipine Tablet Formula Mg.
Dibasic calcium phosphate anhydrous 51.13
\inlodipine besylate 7.15
30 Sodium starch glycolate (Explotabfi) 2.48
Magnesium stearate 0.93
FD&C Blue 01 Aluminum Lake 0.31
Total 62.00

35

28

WO 2007/078290 PCTIIJS2005/047499

Benazepri]. Tablet Formula Mg.
Lactose 310 monohydrate 42.03
Benazepril HC1 9.00
5 Crospovidone 2.16
Magnesium stearate 0.54
FD&C Red #40 Aluminum Lake 0.27
Total 54.00

10 FLUID BED WET GRANULATION FORMULATIONS

The following two formulas are used to manufacture wet granulations which are subsequently compressed into single layer tablets and may be adhesively joined together.

15

The wet granulations are all made using the following fluid
bed granulator procedure.
1. Screen the Active Pharmaceutical Ingredient (API) (amlodipine or chlorthalidone), Starch 1500, Sodium
20 Starch Glycolate and Microcrystalline Cellulose
through a US 20 mesh sieve.
2. Screen the Magnesium Stearate through a US 30 -mesh sieve.
3. Weigh all of the ingredients. Balance.
4. Prepare 12% Starch slurry by adding the 150g of Starch
25 1500 to the ilOOg of Water while stirring with a
Lightnin mixer with a propeller shaft. Mix for a minimum
of 10 minutes. Mix continuously) during the granulation
procedure.
5. Place the Microcrystalline Cellulose, API, 22.5 g of
30 Sodium Starch Glycolate, and the remaining
Microcrystalline Cellulose into a Mendel Fluidbed Dryer/Granulator set up with the 20 liter bowl and a top
spray nozzle. Mix for a minimum of 10 minutes before
starting to spray. Set up parameters are:
35

29

S

I

WO 2007/078290 PCTIUS2005/047499

Inlet Temp: 60 to 70 °C

Spray Rate: 25 to 35 glmiri
Atomization Pressure: 1 bar

5 6. Spray all of the Starch 1500 slurry on to the blend.

7. Dry the granulation to about 2% moisture.
8. Mill the dried granulation using the Comil with a 20 mesh
equivalent screen.
9. Place the milled granulation into a 4 quart V-Blender and
10 add the remaining 12.5g of Sodium Starch Glycolate and

mix for 5 minutes.

10. Add the Magnesium Stearate to the V-Blender and mix for 3

minutes.

15 The tablets are compressed on a Manesty 16 station Beta Press, single layer rotary tablet press. The tablets are compressed
using inch flat faced beveled edge tablet punches to a
hardness of 20-25]dloponds. The amlodipine tablet weight is
60.0 mg and the chiorthalidone tablet weights 70mg.

20

The following give formulae for use in producing granulations that may be used in tablets of the invention.

25

Ingredient % of Wet % per Amount
Granulation tablet per
tablet

1xnlodipine besylate 17.138 16.667 10
Calcium Phosphate, 54.842 53.333 32
anhydrous
Starch 1500 15.424 15.000 9
Avicel PH102 10.282 10.000 6
Sodium Starch 2.314 2.250 1.35
Glycolate
(Intragranular)
Sodium Starch 2.250 1.35
Glycolate
(Extragranular)
Magnesium Stearate 0.500 0.3
Water (for 12% As Req’d
Starch Slurry)
Total 100% 100% 160mg

30

fl

fl

5

WO 2007/078290 PCT/1JS2005/047499

Ingredient of Wet per Amount
Granulation tablet per
tablet
Chiorthalidone 36.724 35.714 25

Calcium Phosphate, 35.255 34.286 24
anhydrous
Starch 1500 15.424 15.000 10.5
Avicel PH102 10.283 10.000 7
Sodium Starch 2.314 2.250 1.575
Glycolate
(Intragranular)
Sodium Starch 2.250 1.575
Glycolate
(Extragranular)
Magnesium Stearate 0.500 0.350
Water (for 12% As Req’d
Starch Slurry)
Total 100% 100% 70mg

INACTIVE F6RMULAS

DIRECT COMPRESSION FORMULAS

The following formulations are used in making single layer tablets that may be subsequently adhesively joined to other

10 tablets. A Manesty 16 station Beta Press (single layer

rotary tablet press) is used to make the tablets. The three

formulations are directly compressible powder blends. The blending is performed in a Patterson-Kelly "V" blender. The tablets are compressed using 14 inch flat faced beveled edge
15 tablet punches to a hardness of 20-25 kiloponds. Weights in mg

of the granulation comprising each tablet follow:

20

Tablet 1

Nu-Tabfi (Compressible sugar 30/35 N.F.)

Tablet 2

Dibasic calcium phosphate anhydrous
25 Magnesium stearate
PVP K-30

31

Total

194.00

158.59
2.79
2.62

164.00

WO 2007/078290 PCT/US2005/047499

Tablet 3 Mg.
Lactose 316 Fast Flo 70.00

Microcrystalline cellulose (Avicel
PH1020) 24.00
Crospovidone 4.00
Colloidal silicon dioxide 0.50
Hydrogenated vegetable oil 1.00
F]D&C Red #40 Aluminum Lake 0.50

5 FLUID BED WET GRANULATION FORMULATION

The following formula is used to manufacture a wet inactive granulation which is subsequently compressed into a single layer tablet. The wet granulation is made using the following
10 fluid bed granulator procedure.

11. Screen the Starch 1500, Sodium Starch Glycolate and Microcrystalline Cellulose through a US 20 mesh sieve.
12. Screen the Magnesium Stearate through a US 30 -mesh sieve.
15 13. Weigh all of the ingredients. Balance.
14. Prepare 12% Starch slurry by adding the 150g of Starch
1500 to the ilOOg of Water while stirring with a
Lightnin mixer with a propeller shaft. Mix for a minimum
of 10 minutes. Mix continuously during the granulation
20 procedure.
15. Place the Microcrystalline Cellulose, 22.5 g of Sodium
Starch Glycolate, and the remaining Microcrystalline
. Cellulose into a Mendel Fluidbed Dryer/Granulator set up
with the 20 liter bowl and a top spray nozzle. Mix
25 for a minimum of 10 minutes before starting to spray. Set
up parameters are:
Inlet Temp: 60 to 70 °C
Spray Rate: 25 to 35 g/min
Atomization Pressure: 1 bar

32

5

10

15

20

WO 2007/078290 PCT1US20051047499

16. Spray all of the Starch 1500 slurry on to the blend.
17. Dry the granulation to about 2% moisture.
18. Mill the dried granulation using the Comil with a 20 mesh
equivalent screen.

19. Place the milled granulation into a 4 quart V-Blender and
add the remaining 12.5g of Sodium Starch Glycolate and
mix for 5 minutes.

20. Add the Magnesium Stearate to the V-Blender and mix for 3
minutes.

The tablets are compressed on a Manesty 16 station Beta Press, single layer rotary tablet press. The tablets are compressed using k inch flat faced beveled edge tablet punches to a hardness of 20-25 kiloponds. The tablet weight is 70.0 tug.

The following formula may be used to produce a granulation that may produce tablet subunits of the invention.

INACTIVE WET GRANULATION

Ingredient Percent per Amount per Amount per
Tablet Tablet (mg) Batch (g)
Starch 1500 15.00% 10.5 150
(Colorcon
Microcrystalline 80.00% 56.0 800
Cellulose (Avicel
PH102) (FMC)
Sodium Starch 4.5% 3.15 45
Glycolate
Magnesium Stearate. 0.5% 0.35 5
(Mallinckrodt)
Water 1100*
(not part of final
blend)
100% 170 - 1000

The above active and inactive formulas are also suitable for capsule filling. The formulas have to be adjusted to accommodate the desired capsule fill volume.

33

WO 2007/078290 PCT/US2005/047499

To make an adhesively bonded pharmaceutical dosage form, a tablet may be made using one of the formulas above to compress an arniodipine tablet using techniques well known in the art of
5 tablet manufacture. An inert tablet could be made using one
of the above formulas. One of the above formulations may be
used to manufacture a chiorthalidone tablet according to standard techniques. Adhesive, such as, Mantrose-Heauser #4 Pharmaceutical Glaze (shellac) 45/200 is applied to both
10 mating sides of the inert tablet. The mating side of the amlodipine tablet is joined to one of the inert tablet mating sides and the chlorthaljdone tablet (mating side) to the other. Adhesive may or may not be applied to the mating sides
of the active tablets prior to mating to the inert tablet. The
15 tablets are allowed to dry with or without pressure applied
under ambient conditions or in a drying tunnel.

Numerous other means of creating the dosage forms of the invention may be produced using the formulas given above to
20 allow production of tablets or capsules. An almost infinite
number of dosage forms may be produced according to the invention using any of the many tablet and capsule formulas that are known to those skilled in the art and that will be,
but have not yet been, developed.
25

Shellac solutions, preferably ranging from 29% w/w to 36% w/w
solids in a solvent comprising ethanol may be used as an adhesive. An applicator is dipped into thoroughly-mixed shellac and the shellac solution is applied to the joining
30 surfaces. A tablet subunit is joined to a tablet subunit(s);
a capsule subunit is joined to a capsule subunit(s); tablet subunits may be joined to a capsule subunit(s) and tablet subunits or capsule subunits are joined with linkers between them. No limitation to the number of subunits or linkers is
35 intended.

34

WO 2007/078290 PCTIUS2005/047499

Examples of Methods of Joining the Subunits of the Dosage

Form:

1. About one ml. of the shellac solution is applied to the entire joining surface of a tablet subunit. The joining
5 surface in the case of a tablet subunit is typically any
flat surface on the tablet subunit, but is not limited to
such a surface. About ten to twenty seconds are allowed
to elapse while some or all of the solvent (alcohol)
present in the shellac solution evaporates, leaving a
10 sticky adhesive residue on the tablet subunit. Then the
joining surface of the second tablet subunit is brought
into contact with the sticky surface of the first
subunit. The subunits are held together by light hand
pressure for about twenty seconds, and then allowed to
15 dry in the ambient air.

2. An alternate method comprises placing the shellac solution on the joining surface of both subunits at about
the same time, manually applying light pressure to both
20 subunits for twenty seconds, and allowing the dosage form
to air dry for about one minute to allow evaporation of

the solvent.

3. Similar procedures may be following in joining capsules
25 to each other, and utilizing linkers (subunits) to join
tablet to tablet, capsule to capsule, and tablet to
capsule, creating dosage forms in which the preformed
tablets and capsules then function as tablet subunits and
capsule subunits.
30

No limitation is intended in terms of the dilution of the shellac, the choice of specific adhesive, the time or degree of pressure applied to adhesively join the

35

S

[I

WO 2007/078290

>1’

PCT/US2005/047499

subunits, the time allowed for any solvent to evaporate, the number of subunits joined, etc. The invention expressly contemplates automated or semi-automated methods of adhesively joining the subunits.

36

WO 2007/078290 PCT/US2005/047499

Claims:

1. A solid pharmaceutical dosage form comprising a plurality
of adhesively-joined subunits and also comprising one or more
of the following:
5 A. (i) a first inert tablet subunit and (ii) a second
active Subunit;
B. (i) a first tablet subunit with a pharmacologically
inactive layer in which said layer has a mass of at least 20
mg and (ii) a second subunit;
10 C. a tablet subunit that is provided with a
separation mark; or
D. (i) a first tablet subunit and (ii) a second capsule
subunit that is adhesively joined to said first tablet subunit.
15

2. A solid pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 which comprises two active subunits.

3. A solid pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 in
20 which all subunits contain an active ingredient and a tablet subunit is provided with a separation mark.

4. A solid pharmaceutical dosage form as defined in claim 3 in which said separation mark comprises a score.
25

5. A solid pharmaceutical dosage form as defined in claim 2 comprising an inert tablet subunit adhesively joined to two active subunits, and said active subunits are not adhesively joined to each other.
30

6. A solid pharmaceutical dosage form of claim 5 where the inert tablet subunit is provided with a separation mark.

37

S

WO 2007/078290 PCTIUS2005/047499

7. A solid pharmàceutical dosage form as defined in claim 7 in which said separation mark comprises a score.

8. A solid pharmaceutical dosage form of claim 1 where an inert
5 tablet subunit is provided with a separation mark.

9. A solid pharmaceutical dosage form as defined in claim 8 where said separation mark comprises a score.

10 10. A solid pharmaceutical dosage form as defined In claim 1
that comprises an active subunit with a separation mark.

15

11. A solid pharmaceutical dosage form as defined in claim 12 where said separation mark comprises a score.

12. A solid pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 wherein the adhesive comprises shellac, a pharmaceutically acceptable acrylic polymer, or hydroxypropyl methylcellulose.

20 13. A solid pharmaceutical dosage form as defined in claim 1
in which all active subunits contain the same drug or drugs.

14. A solid pharmaceutical dosage form of claim 1 in which
two active subunits contain a different drug or drugs.
25

15. A method of subdividing
form as defined in claim 1
dosage form through a tablet
removing, or breaking through
30 plurality of subunits together.

a solid pharmaceutical dosage
which comprises breaking said
subunit while not dissolving,
said adhesive that joins a

16. A method as defined in claim 15 that involves breaking
through a separation mark.

38

WO 2007/078290 PCT/US2005/047499

17. A method as defined in claim 16 wherein said separation
mark comprises a score.

18. A method of administering a part of an active subunit of
5 a solid pharmaceutical dosage form as defined in claimi, said
method comprising first breaking said pharmaceutical dosage form through an active subunit and then administering said
part, said part optionally including one or more additional
subunits or parts thereof, to a human patient or other mammal
10 or other animal in need thereof, who then ingests said part of
said dosage form enteraJJy.

19. A method of administering an active pharmaceutical
ingredient that is present within an active subunit of a solid
15 pharmaceutical dosage form as defined in claim 1 which comprises breaking said dosage form through an inert tablet subunit and then administering a part of said dosage form containing all or part of an active tablet subunit and an inert tablet subunit to a human patient or other mammal or
20 animal in need thereof, who then ingests said part of said
dosage form enterally.

20. A method of making a solid pharmaceutical dosage form as
defined in claim 1 which comprises:
25 (a) first, applying adhesive to a first active subunit or
inert tablet subunit; and
(b) second, bringing said first active subunit or inert
tablet subunit containing adhesive into contact with a second active subunit or inert tablet subunit that optionally is
30 provided with adhesive so that said first subunit and said
second subunit adhere to one other, optionally pressing said first and second subunits together.

39

WO 2007/078290

ob

62

114

52_Ll.-54

56

FIG. I

64

FIG. 2

FIG. 3

PCTIUS2005/047499

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

WO 20071078290

214

80

T85

8482

94

87
FIG. 4

FIG. 6

34

PCT/US20051047499

90 90

FIG. 5

FIG. 8

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

36

97

S

S

WO 2007/078290

IC

3/4

PCT/US2005/047499

29 24
26. 6

27

28 30

FIG. 9

104 1’

102

100

FIG. 10

117

115a 115
116

109
113
107
111
105

FIG. 11 FIG. 12

118

120a-OQ120
119

FIG. 13 FIG. 14

FIG. 15

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

114

112

110

WO 2007/078290

414

203

200

202
204

206

208
FIG. 16
216

S 21

’I -- N"-- \: j---

214a 211

212
FIG. 17

228
228

FIG. 18

’4

PCTJUS2005/047499 I

210

232

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

FORMA DE DOSIS ADHESIVANENTE UNIDA

Campo de la Invenaión
La invencióri se refiere a formas de dosis

farmacØuticas sólidas que comprenden conjuntos de sub-
5 unidades preformadas que se encueritrari unidas entre sI de
manera adhesiva.
ANTECEDENTES DE LA INVENCIÔN

Se conoce muy bien, proporcionar formas de dosis
tales coma tabletas a cÆpsulas para manejar cantidades pre -
10 medidas de materiales que permiten a los consumidores utilizar varios materiales sin la necesidad de utilizar
costosos e incdmodos dispositivos de medición. Una razón
para la presente invención es permitir la dosificación flexible de uno a mÆs fÆrmacos.
15 La Publicación de Solicitud de Patente Japonesa no
examinada H6-9375 de Ito et al., (en la presente, "Ito")
describe tabletas que consisten de "tabletas de unidades" mÆs pequeflas (en la presente "sub-unidades" o "sub-unidades de
tableta" a "sub-unidades de cÆpsula") las cuales se unen
20 mediante un "cemento" que actüa coma adhesivo. La parte de
union se establece explIcitamente en aquellos casos para ser
el cemento, que se supone ser rompible aunque deja intactas
las tabletas de unidades. Dejando a un lado la practicidad
del rompimiento a travØs de dicha parte de union con cemento
25 ya sea de manera mecÆnica a mediante disoluciOn, la solicitud

- 2 --

describe la producción de tabletas de estructura de tabletas mÆs pequeæas que comprenden cada una, tabletas de unidades
compietas. La solicitud falla en describir las sub-unidades
de tableta que no son "tabletas de unidades". AdemÆs la
5 solicitud es especifica en cuanto al modo de elaboración de
dichas tabletas que describe. Dicho modo de elaboraciÆn consiste en la aposición ("acoplamiento") de las tabletas de unidades a unirse y despuØs formar una "parte de union" con
cemento. Dicha solicitud no describe la producción de dichas
10 tabletas mediante la aplicación de adhesivo a una sub-unidad
inerte que no se encuentre simultÆneamente opuesta o adyacente a otra sub-unidad.
AdemÆs, debido a que Ito establece que las sub-
unidades de dicha solicitud son "tabletas de unidades" no
15 estarIa contemplado crear una marca en una tableta de unidades, que se encuentra en el uso general, para facilitar
la ruptura de la tableta. AdemÆs, una marca sobre una
tableta, tal como una marca impresa, que tambiØn puede facilitar la ruptura de la tableta tal como al delinear una
20 parte de bisección de una sub-unidad de tableta, de manera
similar no estaria implicita en la solicitud de Ito. La
presente invención utiliza el tØrmino "marca de separación" o "marcación de separación" para indicar una incisiOn, una marca impresa o una adición similar a una sub-unidad de
25 tableta que pueda guiar o facilitar la ruptura de la tableta.

- 3 -

La presente invención difiere mÆs claramente de las descripciones de Ito y de las implicaciones de sus descripciones, en que dicha solicitud contempla ya sea que las formas de dosis de su –nvención se ingieren completas a
5 de otra rnanera se rompen a dividen (inicamente a travØs del
"cemento" siendo las sub-unidades de tableta consideradas
coma "bloques de construcción" coma Ætomos indivisibles que
forman una molØcula. En contraste, la presente invención
describe las formas de dosis que se adaptan para romperse a
10 travØs de una parte de sub-unidad de tableta de dichas formas
de dosis. Par lo tanto los mØtodos de ruptura de dichas
It formas de dosis de la invencióri involucran la ruptura a
travØs de una sub-unidad de tableta y no a travØs de un
adhesivo (cementa)
15 La presente invención utiliza el tØrmino general
"inerte" par describir una sub-unidad de tableta que carece
de cualquier ingrediente farmacØuticamente activo (i.e., un
"fÆrmaco"). "Inerte" se propane para incluir las sub-
unidades de tableta que ya sea carecen de cualquier funciÆn
20 de liberación-controlada a que tienen una función de
liberación controlada. El tØrmino "inactivo" se utiliza para
indicar una sub-unidad de tableta que carece de cualquier ingrediente farmacØuticamente activa y que tambiØn carece de
cualquier función de liberación inmediata. Par lo tanta,
25 cualquier sub-unidad de tableta inactiva se considera tambiØn

- 4-

inerte, pero una sub-unidad de tableta inerte puede o no ser inactiva.
SUMARIO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevas formas de
5 dosis y a mØtodos para su elaboración, mÆs a mØtodos para el
rompimiento de dichas formas de dosis y a la administración
de una parte separada de dicha forma de dosis.
La invención proporciona una forma de dosis
farmacØutica sólida que comprende una pluralidad de sub -
10 unidades adhesivamente unidas. Dicha forma de dosis contiene
al menos de uno o mÆs de lo siguiente:
A. (1) una primera sub-unidad de tableta inerte y (ii)
una segunda sub-unidad activa;
B. (i) una primera sub-unidad de tableta con una capa
15 farmacØuticamente inactiva en la cual dicha capa tiene una
masa de al menos 20 mg y (ii) una segunda sub-unidad;
C. una marca de separación sobre una sub-unidad de
tableta; o
D. (I) una primera sub-unidad de tableta y (ii) una
20 segunda sub-unidad de cÆpsula.
Las formas de dosis consisten de una sustancia

adhesiva adecuada interpuesta y que une (o, "conecta" o "enlaza") una pluralidad de sub-unidades preformadas, preferentemente tabletas pero involucrando posiblernente una o
25 mÆs sub-unidades de cÆpsula. La invenc–ón difiere de la

- 5-

descripción de Ito en que la presente invención involucra al menos uno de los siguientes aspectos novedosos:
A. En una modalidad preferida, las formas de
dosis que contienen al menos una sub-unidad de tableta con un
5 fÆrmaco activo ("sub-unidad activa") y al menos una sub-
unidad de tableta elaborada ünicamente con material farmacØuticamente inactivo ("sub-unidad de tableta inerte")
se describen en la presente, mientras Ito ünicamente describe
una tableta de placebo ejemplar elaborada ünicamente con sub-
10 unidades inactivas;
B. En otra modalidad preferida, las formas de
dosis contienen dos o mÆs sub-unidades activas adhesivamente uriidas entre si en donde al menos una de las sub-unidades

activas tiene una marca de separación que es preferentemente
15 una incision;
C. En otra modalidad preferida, las formas de
dosis tienen dos o mÆs sub-unidades activas adhesivamente
unidas a una o mÆs tabletas inertes y en dicha modalidad, es
opcional una marca de separación tal como una incision.
20 D. En otra modalidad, puede unirse adhesivamente
una sub-unidad de cÆpsula a una sub--unidad de tableta; o
E. En otra modalidad preferida la invenciOn
involucra una forma de dosis que comprende una pluralidad de su-unidades activas, cada una uniendo una sub-unidad inerte
25 que puede romperse fÆcilmente sin daflar ninguna sub-unidad

- 6-

activa.
Una sub-unidad de tableta inactiva de una forma de
dosis de la invención se adapta preferentemente para romperse, tal coma una sub-unidad de tableta que se
5 proporciona con una marca de separación que puede ser una
incision; tal sub-unidad puede opcionalmente ser una sub-
unidad activa o inactiva. Una sub-unidad de tableta activa
puede tarnbiØn adaptarse para romperse convenientemente y puede proporcionarse con una marca de separación tal coma una
10 incisiOn.
Una sub-unidad activa en la presente contiene una
cantidad farmacolOgicamente efectiva de un fârmaco a fÆrmacos. En la presente los tØrminos "fÆrmaco", "fÆrmaco activo", "ingrediente farmacØutico activo" a "ingrediente
15 activo", "compuesto farmacØutico activo" y lo similar en la
presente incluyen no solo farmacØuticos tales como los que en
los Estados Unidos se encuentran regulados par la Administración de Alimentos y FÆrmacos (Food and Drug Administration), sino que incluyen tambiØn las vitaminas y
20 minerales.

En muchos casos, una sub-unidad inerte unirÆ dos
sub-unidades activas separadas. El tØrmino "sub-unidad de
tableta inerte" coma se utiliza en la presente significa una unidad estructural elaborada sobre un aparato para la
25 formación de tabletas en donde la unidad estructural contiene

- 7-

materiales farmacØuticamente aceptables, e.g., excipientes, diluyentes, rellenadores etc. que no tierien efectos farmacológicos detectables en las cantidades utilizadas en la forma de dosis.
5 Cuando se utiliza el tØrmino "sub-unidad inactiva", se utiliza para describir una sub-unidad que no tiene efectos farmacologicos detectables y no tiene función de liberación cant rolada.
La invención proporción un mØtodo para proporcionar
10 de manera precisa una parte predeterminada de una forma de
dosis para su administración, asI coma para proporcionar una forma de dosis completa. Preferentemente pero no siempre, la ruptura de una sub-unidad de la invención no involucrarÆ la ruptura, dana, disoluc–ón, etc. de la union adhesiva entre
15 las sub-unidades. La invención contempla que un usa de una
forma de dosis puede involucrar la ruptura a travØs de dos o
mÆs sub-unidades que involucra tambiØn la ruptura a travØs de
una parción separada de la union adhesiva que las une.
La invención incluye tambiØn un mØtodo para
20 administrar una parte de una sub-unidad activa de una forma
de dosis farmacØutica sólida mediante la ruptura de dicha forma de dosis farmacØutica a travØs de una sub-unidad activa para obtener una parte que camprende una sub-unidad activa y despuØs administrar orairnente la parte que tiene la sub -
25 unidad activa a un paciente con necesidad de la misma.

- 8 -

Una modalidad adicional se dirige a un mØtodo de administración de una sub-unidad activa de una forma de dosis que tiene al menos dos sub-unidades activas adhesivamente unidas a una sub-unidad de tableta inerte mediante la ruptura
5 primero de dicha sub-unidad de tableta inerte para formar dos partes cada una de las cuales comprende una sub-unidad activa
y una parte de dicha sub-unidad inerte separada y subsecuentemente administrar una de dichas partes a un paciente u otro huØsped apropiado. Las formas de dosis y las
10 partes formadas mediante la ruptura se proponen para administrarse enteras, tal coma de manera oral. Se contemplan tambiØn otros medios de suministro, tales como a travØs de un tubo naso-gÆstrico a tubo de gastrostomIa o per

rectum.

15 La invención contempla la trituraciÆn de una parte
de una forma de dosis entera que se ha formado mediante la ruptura por los mØtodos de la invención, de manera que pueda lograrse de manera conveniente la administración a travØs de
un tubo de alimentación y lo similar.
20 La invención incluye ademÆs un mØtodo para elaborar
una forma de dosis farmacØutica sólida mediante:
(a) primero, aplicar adhesivo a una primera sub-
unidad activa a primera sub-unidad inerte; y
(b) segundo, poner en contacto dicha primera sub -
25 unidad activa a inerte que contiene el adhesivo, con una

- 9-

segunda sub-unidad de tableta activa o inerte (que opcionalmente puede tambiØn tener adhesivo aplicado) y opcionalmente aplicar presión a las sub-unidades.
Se apreciarÆ que no se establece ninguna limitación
5 sobre la naturaleza, contenido, ingredientes activos 0 inactivoso tamaflo o forma de cualquiera de las sub-unidades o
la forma de dosis final, con excepción de que la forma de dosis final debe ser segura para el uso y sea mÆs preferiblemente capaz de ser asimilada por el cuerpo (e.g.,
10 ingerida) por el usuario propuesto.
La invención utiliza sustancia(s) con suficiente
capacidad adhesiva para permitir que las sub-unidades se adhieran entre SI para formar una forma de dosis cohesiva. Para uso comercial, preferentemente dichas formas de dosis
15 permanecerÆn intactas a travØs de las fases de elaboración y
transporte hasta que lieguen al paciente, enfermera,
farmacólogo, etc. Estas novedosas formas de dosis tienen
muchas modalidades y pueden comprender muchos diferentes ordenamientos, muchas diferentes formas, tipos de
20 ingrediente(s) activo(s), tipos de ingrediente(s)
’ inactivo(s), niimero de sub-unidades, etc., sin ninguna
limitación. Los ejemplos que representan las modalidad.es de
la invención se dan en la presente para ejemplificar pero no
para limitar el nümero de posibilidades ütiles que se
25 encuentran dentro del alcance de la invención.

- 10 -

De acuerdo con lo anterior, es un objetivo pr–mario
de la invención el de proporcionar una novedosa forma de dosis farmacØutica que contiene uno o mÆs ingredientes activos o inactivos en mÆs de una sub-unidad activa de manera
5 separada producida que se encuentra adhesivamente unida a una
sub-unidad de union inerte en donde dicha forma de dosis puede separarse in dos o mÆs partes rompiendo dicha uriidad de dosis en una ubicación o ubicaciones dentro de la sub-unidad activa para proporcionar una cantidad predeterminada de un
10 fÆrmaco o fÆrmacos contenidos en dicha forma de dosis.
Es tambiØn un objetivo de la invención el de
proporcionar una novedosa forma de dosis farmacØutica que contenga uno o mÆs ingredientes activos o inactivos en mÆs de
una sub-unidad activa de manera separada producida los cuales
15 se unen adhesivamente en una sub-unidad inerte en donde dicha
forma de dosis puede separarse en dos o mÆs partes rompiendo
dicha unidad de dosis en una ubicación o ubicaciones dentro
de la sub-unidad inerte para proporcionar una cantidad predeterminada de un fÆrmaco o fÆrmacos contenidos en dicha
20 forma de dosis.

’ Es tambiØn un objetivo de la invención el de proporcionar una novedosa forma de dosis farmacØutica que
contenga uno o mÆs ingredientes activos o inactivos en rnÆs de
una sub-unidad activa de manera separada producida que se una
25 adhesivamente a una sub-unidad inerte en donde dicha forma de

osis pueda separarse en dos o mÆs partes rompiendo dicha unidad de dosis en una ubicación o ubicaciones dentro de la sub-unidad inerte para proporcionar una cantidad predeterrninada de un fÆrmaco o fÆrmacos contenidos en dicha
5 formad de dosis.

d

Es tambiØn un objetivo de la irivención el de
proporcionar una novedosa forma de dosis farmacØutica que
contiene uno o mÆs ingredientes activos o inactivos en mÆs de
una sub-unidad activa de manera separada producida que se
10 encuentra adhesivamente unida a una sub-unidad de union inerte en donde dicha forma de dosis puede separarse en dos o
mÆs partes rompiendo dicha unidad de dosis en ubicaciones
dentro de una o mÆs de las sub-unidades activas y dentro de
la sub-unidad de union inerte para proporcionar una cantidad
15 predeterminada de un fÆrmaco o fÆrmacos contenidos en dicha
formad de dosis.
Estos y otros objetivos de la invención serÆn
aparentes a partir de la presente especificación.
Una "sub-unidad" es una estructura preformada
20 clasificada en la presente ya sea como una sub-unidad activa,
una sub-unidad de cÆpsula o sub-unidad de tableta inerte o
una sub-unidad de tableta inactiva. Los materiales tales
como sustancia(s) adhesiva(s) o pelIcula tal cotno hidroxipropil metilcelulosa que pueden utilizarse para
25 recubrir una sub-unidad, no se consideran por si raismas como

- 12 -

sub-unidades.
"Preformada" se refiere a la producción separada de
una sub-unidad. Una sub-unidad de tableta de una forma de
dosis de la –nvención se produce como un tableta y se
5 transforma en una sub-unidad cuando es parte de la forma de
dosis de la invención. Las consideraciones similares se
aplican a la sub-unidad de cÆpsula de la invención.
Las sub-unidades de tableta de la invención pueden
ser estructuras estratificadas como ya es bien conocido. La
10 invención puede comprender una capa farmacológicamente inactiva de una tableta que comprende una pluralidad de capas Spara servir como punto de ruptura y asi dicha capa farmacológicamente inactiva puede servir a una función
similar en la invención a la que hace la sub-unidad de
15 tableta inerte. Preferentemente dicha capa inactiva tiene
una masa de al menos 20 mg y mÆs preferentemente de 50-900
mg; o 150 mg-750 mg o 400-600 mg; un volumen de al menos 10
mm cibicos y mÆs preferentemente 25 mm cübicos; y/o una longitud a lo largo del eje mÆs largo de la forma de dosis de
20 al menos 1 mm y mÆs preferentemente de 2 mm. Por lo tanto
dicha capa inactiva puede jugar un rol en la sub-division de
la forma de dosis sirviendo como una region de ruptura.
"Tableta" y "cÆpsula" se definen en sus maneras
usuales. Las sub-unidades activas pueden contener uno o mªs
25 fÆrmacos.

- 13 -

En la preserite, "forma de dosis farmacØutica" se
refiere a una forma de dosis sólida que contiene dos o mÆs sub-unidades adhesivamente unidas entre sI. La forma de dosis sólida preferida es una forma de dosis oral.
5 BREVE DESCRIPCIÔN DE LOS DIBUJOS

Todos los dibujos representan formas de dosis de la
invenciÆn en las cuales las sub-unidades contiguas se encuentran adhesivamente unidas. Todas las vistas son vistas externas.

10 La Figura 1 es un dibujo de la vista en planta superior de la forma de dosis de la invención que representa Stres sub-unidades. La Figura 2 es una vista en planta superior
esquemÆtica de una forma de dosis en forma de moneda que
15 tiene tres sub-unidades una de las cuales contiene una incision.

La Figura 3 es una vista en planta superior
esquemÆtica que representa cuatro sub-unidades activas cada
una unida mediante una sustancia adhesiva a una sub-unidad de
20 tableta inerte.
La Figura 4 representa cinco sub-unidades de
tableta, dos de las cuales unen adhesivamente cada una tres otras sub-unidades.

La Figura 5 es una vista en planta superior
25 esquemÆtica que representa una forma de dosis de la presente

- 14 -

invención en forma de una cÆpsula. La sub-unidad de tableta
inerte tiene dos incisiones que contienen cada una, una sub-unidad activa preformada.
La Figura 6 es una vista lateral esquemÆtica que
5 representa una forma de dosis que consiste en tres sub-unidades de tableta activas adhesivamente unidas con incisiones.
La Figura 7 es una vista lateral esquemÆtica que
representa una forma de dosis que consiste de tres sub-
10 unidades de tableta activa cada una de las cuales se encuentra adhesivamente unida a dos sub-unidades de tableta inertes.

La Figura 8 es una vista en planta superior
esquemÆtica de una forma de dosis de tres sub-unidades.
15 La Figura 9 es una vista en planta superior
esquemÆtica de una forma de dosis de cuatro sub-unidades
activas en la cual las cuatro sub-unidades activas se
encuentran adhesivamente unidas entre Si.

La Figura 10 representa una vista lateral de una
20 forma de dosis que contiene cuatro sub-unidades de tableta.

40 La Figura 11 representa una forma de dosis con

cinco sub-unidades.

La Figura 12 representa una forma de dosis con tres
sub-unidades adhesivamente unidas entre 51.

25 La Figura 13 representa una forma de dosis con tres

- 15 -

sub-unidades de tableta, ninguna de las cuales contiene incisiones.
La Figura 14 representa una forma de dosis con tres
sub-unidades una de las cuales contiene una incision.
5 La Figura 15 es una representación despiezada de una forma de dosis de dos sub-unidades, una de las cuales es
una sub-unidad de tableta de tres capas.
La Figura 16 es una vista en perspectiva
parcialmente despiezada de una forma de dosis que tiene dos
10 sub-unidades activas, una de las cuales es una sub-unidad de tableta y una de las cuales es una sub-unidad de cÆpsula y
una sub-unidad de tableta inerte.
La Figura 17 es una vista en perspectiva de una
forma de dosis parcialmente despiezada que tiene cuatro sub -
15 unidades activas y una sub-unidad de tableta inerte que une dichas sub-unidades activas.

La Figura 18 es una vista en perspectiva de una
forma de dosis parcialmente despiezada que tiene dos sub-unidades activas y una sub-unidad de tableta inerte con
20 marcas de incisiOn ubicadas en la sub-unidad de tableta inerte.
DESCRIPCIÔN DETALLADA DE LA INVENCIÔN

La invención contempla que una sub-unidad activa
comprenda un fÆrmaco o fÆrmacos, que una sub-unidad de
25 cÆpsula sea una sub-unidad activa (exceptuando las

- 16 -

formulaciones de placebo para experimentos clInicos y lo similar) y que las sub-unidades de tableta inertes carezcan
de fÆrmacos.
Las formas de dosis de la invención pueden
5 elaborarse al unir tabletas o cÆpsulas individuales que se
encuentran formadas en cualquier configuración deseada por medios tales como el uso de troqueles o matrices de tableta
(tabletas)o equipo de encapsulando (câpsulas). Dichos
mØtodos de elaboración no son limitantes. El mØtodo de unir
10 involucra material(es) con propiedades adhesivas. Puede
adicionalmente haber materiales con caracteristicas no-adhesivas entre las sub-unidades.
Las formas de dosis pueden comprender sub-unidades
activas y sub-unidades de tableta inerte que tienen una
15 pluralidad de diversas formas transversales, incluyendo, sin
limitación, tabletas redondas, semi-redondas, un cuarto-redondasovaladas, trapezoidales, triangulares, rectangulares,
etc., que se encuentren adhesivamente unidas entre Si. En
una modalidad preferida de la invención, las sub-unidades
20 activas y/o sub-unidades de cÆpsula pueden separarse una de
la otra de una manera conveniente por el usuario final, una
enfermera, farmacólogo, etc., sin daæar la función de dichas
sub-unidades. Se prefiere que tal separación no-daæina de al
menos una sub-unidad activa (con o sin una poción de la sub -
25 unidad de tableta inerte) de la forma de dosis se posible

- 17 -

realizarse manualmente; sin embargo, pueden haber casos en los cuales la separación manual sea inconveniente a imposible sin daflar una a mÆs sub-unidades. En tales casos se encueritra dentro del alcance de la invención que puedan
5 existir medios mecÆnicos conveniente de separaciÆn de al menos una sub-unidad a partir de la forma de dosis entera, utilizando implementos tales como un cortador de tabletas
comercialmente disponible, un cuchillo de cocina, etc., Se
encuentra tamblØn dentro del alcance de la invención que,
10 debido a que la invención contempla formas de dosis que comprenden sub-unidades con una variedad de formas, con algunas formas de dosis que contienen mÆs de dos sub-unidades, pueda no ser conveniente utilizar un cortador de tabletas estÆndar y puede por lo tanto ser deseable crear un
15 cortador de tabletas especificadamente adaptado para la forma
de dosis especifica para optimizar la facilidad de la
separación de la sub-unidad sin-daæo.
Por medio del uso de los procedimientos de la
invención, pueden elaborarse las formas de dosis
20 farmacØuticas que contienen dos o mÆs sub-unidades separadas.
S E n general, se utiliza una cantidad efectiva de un adhesivo para unir cualguiera de dos superficies entre Si.
No se propone ninguna limitación en cuanto a la cantidad de
adhesivo necesarlo. La cantidad de adhesivo necesario
25 depende de multiples factores, tales como el tamaæo y

- 18 -

densidad de la forma de dosis. En general, es preferible una
cantidad minima de adhesivo. Generalmente, la cantidad de
adhesivo puede comprender de 0.1 a 5 milØsimas de adhesivo disperso sabre mÆs a menos un area de aproximadamente 0.5 a
5 100 mm cuadrados, dependiendo del tamaflo y area de la tableta
particular y del nümero de las superficies a unirse entre SI.
En el caso de farmas de dosis veterinarias, tales areas pueden incrementarse significativamente.
La Figura 1 es una vista lateral esquemÆtica de la
10 invención que representa dos sub-unidades activas, 52 y 54,
respectivamente, unidas mediante una sub-unidad de tableta
inerte 56. Un adhesivo une la sub-unidad activa 52 can un
lada de la sub-unidad de tableta inerte 56 y une tambiØn la sub-unidad activa 54 al atra lada de la sub-unidad de tableta
15 inerte 56. Las sub-unidades activas 52 y 54 son
canvenientemente separables entre Si mediante, par ejempla,
cartanda a travØs de la sub-unidad de tableta inerte 56a
sujetanda las sub-unidades activas 52 y 54 y aplicanda una
fuerza centrada sabre la sub-unidad de tableta inerte 56,
20 incluyenda el traquel girataria a fuerza perpendicular. Las
, sub-unidades activas 52 y 54 son sustancialmente idØnticas.
Las figuras no se dibujan necesariamente a escala y
no se prapanen para limitar el tamafla a forma de la forma de
dosis a de alguna sub-unidad. Las sub-unidades de tableta
25 inertes tales coma la sub-unidad 56 en la Figura pueden

- 19 -

generalmente tener una masa mayor a 20 mg o mÆs preferentemente de 50 mg a 900 mg o aün mÆs preferentemente
de 150-600 mg o aün mÆs preferentemente de 400-500 mg. La
longitud y espesor se seleccionarÆ asegurando que la forma de
5 dosis pueda administrarse completamente, aunque siendo lo suficientemente fuertes para evitar cantidades indebidas de ruptura durante el ernpaque, envIo 0 manipulación.
Como se muestra en la Figura 2, una forma de dosis
que sea circular (en forma de moneda tal como en forma de
10 moneda de 10 centavos) se muestra en una vista en planta
superior que tiene las sub-unidades de tableta activa 62 y 6,
que se encuentran cada una unida a una sub-unidad de tableta
inerte 66 con una incision 68. La sub-unidad de tableta
inerte 66 puede romperse convenientemente de manera manual o
15 mecÆnica sin daæar ya sea a la sub-unidad activa 62 o la sub-
unidad activa 64. Opcionalmente tambiØn una forma de dosis
de esta forma puede tener una o ambas tabletas activas con incisiones.

La Figura 3 representa cuatro sub-unidades activas,
20 72, 74, 76 y 78 unidas mediante una sustancia adhesiva a un
elemento de sub-unidad de tableta inerte 79 que si se rompe puede proporcionar una o mÆs sub-unidades para ingerirse.
La Figura 4 es un dibujo que muestra tres sub-
unidades activas, 80, 82 y 84, ninguna de las cuales se
25 encuentra conectada entre si, pero todas las cuales se

- 20 -

encuentran conectadas a las sub-unidades de tableta inerte 85
y 86 en extremos opuestos de las sub-unidades activas. Puede
lograrse la ruptura de la forma de dosis a travØs de las sub-
unidades inertes sin daæar ninguna sub-unidad activa. No se
5 muestra un diseæo similar en el cual las sub-unidades activas
se encuentran unidas ünicamente en un extremo a una sub-
unidad de tableta inerte. En la prÆctica, los espacios 87 y
89, entre las sub-unidades activas, pueden ser mÆs pequeæos
que los mostrados. La Figura 4 no excluye la posibilidad de
10 que las sub-unidades activas ordenadas de esta manera pueden
de hecho tocarse.
La Figura 5 es un dibujo de una forma de dosis que
comprende tres sub-unidades. Las sub-unidades activas 92 y
94 se encuentran adhesivamente unidas a indentaciones
15 (depresiones) 92A y 94A que se forman en la sub-unidad 90.
La sub-unidad 90 puede ser una sub-unidad activa que contiene un(os) ingrediente(s) o la sub-unidad 90 puede tambiØn ser
una sub-unidad de tableta inerte. Pueden elaborarse formas
de dosis similares a las de la Figura 5 en una variedad de
20 formas con indentaciones o depresiones. La forma de dosis
entera es ingerible. La forma de dosis puede romperse en la
incision 96 para separar las sub-unidades activas en la forma
de dosis en dos partes.
Como se muestra en la Figura 6, una forma de dosis
25 de la invenciOn puede comprender una ordenamiento multi-capa

- 21 -

apilado de sub-unidades activas sustancialmente planas 8, 10
y 12 que contienen, respectivamente, marcas de incision 5, 7
y 9 y que se encuentran adhesivamente unidas entre sI con pequeæas cantidades de adhesivo 6 para formar una estructura
5 estratificada.
La Figura 7 muestra una forma de dosis en la cual
tres sub-unidades activas, 14, 16 y 18 se mantienen juntas
con sub-unidades de tableta inerte 20 y 22 que se encuentran
adhesivamente unidas a un lado de cada una de las sub -
10 unidades activas. Aunque la Figura 7 muestra dos sub-
unidades de tableta inertes sobre el lado de las tabletas, es posible utilizar ünicamente una, dos o una pluralidad de sub-unidades de tableta inertes que puede colocarse para formar
una forma de dosis estable y ütil.
15 La Figura 8 representa una vista en planta superior
de una forma de dosis que tiene una sub-unidad de tableta inerte 34 que une los extremos 36 y 38 que contienen
ingredientes activos. Las lIneas 40 y 43 representan los
bordes adhesivamente unidos de las sub-unidades activas. Si
20 se desea, es conveniente romper a travØs de las sub-unidad de
tableta inerte sin afectar ninguna de las sub-unidades activas.

La Figura 9 muestra una vista en planta superior de
una forma de dosis de cuatro sub-unidades activas que se
25 elaborO al unir adhesivamente entre si los segmentos 24, 26,

- 22 -

28 y 30, cada uno de los cuales contribuye en 901 del arco
para la forma final de la forma de dosis. Esta forma de
dosis es particularmente ütil cuando es deseable administrar simultÆneamente varios diferentes fÆrmacos activos. La

5 incision 27 bisecta aproximadamente la sub-unidad 30 y la
incision 29 bisecta aproximadamente la sub-unidad 26. La
forma de dosis es par lo tanto convenient emente divisible a
travØs de ambas incisiones, que forman una indentación linear
continua a travØs de la forma de dosis. El adhesivo 6 que es
10 el mismo tipo de adhesivo utilizado en la Figura 6, une las
sub-unidades entre sI.
La Figura 10 muestra un dibujo de una forma de
dosis de tres sub-unidades activas en la cual una sub-unidad activa externa 100 se encuentra unida con una capa de
15 adhesivo 101 a una sub-unidad activa intermedia 102. La sub-
unidad externa 104 se encuentra unida con adhesivo a una sub-unidad de tableta inerte 103, que se encuentra adhesivamente unida a una sub-unidad activa intermedia 102.
La Figura 11 es un dibujo de una forma de dosis de
20 tres sub-unidades activas en la cual las sub-unidades activas
externas 105 y 109 se encuentran cada una adhesivamente unidas a sub-unidades de tableta inerte 106 y 108, respectivamente, encontrÆndose dichas sub-unidades de tableta inerte unidas adhesivamente a una sub-unidad activa
25 intermedia 107.

- 23 -

La Figura 12 muestra un dibujo de de una forma de
dosis de tres sub-unidades activas en la cual la sub-unidad activa 110 se encuentra unida con adhesivo 111 a la sub-
unidad activa intermedia 112. La sub-unidad activa 114 se
5 encuentra unida con adhesivo 113 a la sub-unidad activa intermedia 112.
La Figura 13 muestra la sub-unidad de tableta
inerte 116 adhesivamente unida a las sub-unidades activas 115
y 115A. Las sub-unidades activas contienen el mismo fÆrmaco.
10 La forma de dosis puede romperse de manera conveniente entre
las sub-unidades 115 y 115A a travØs de la sub-unidad 116.
La Figura 14 representa la sub-unidad de tableta
inerte 118 con una incision que se encuentra entre diferentes
sub-unidades activas 120 y 120A, facilitando la ruptura de la
15 tableta cuando asi se desee.
La Figura 15 representa en una vista externa una
forma de dosis que consiste de dos sub-unidades de tableta adhesivamente unidas entre si en la interfase 308 que comprende una sustancia adhesiva. La sub-unidad de tableta
20 que consiste de las capas 300, 302 y 304 se produce de manera
separada sobre una prensa de tabletas de tres-capas. Las
lineas verticales entre las capas 300 y 302 y entre las capas
302 y 304, representan las interfases entre las capas que son todos de diferentes colores. La capa 300 contiene una
25 cantidad terapØutica de besilato de amlodipina (amlodipina) y

9çL
- 24-

la capa 304 contiene una cantidad terapØutica de
clortalidona. La capa 302 se forma a partir de un
granulación inactiva y, debido a la mezcla entre las capas en
el proceso de formación de la tableta, contiene cantidades
5 farmacológicamente ineficaces tanto de la amlodipina como de
la clortalidona. Dicha tableta tri-capa que es una sub-unidad de la forma de dosis representada en la Figura 15 se produce primero al permitir una granulación que contenga amlodipina y excipientes adecuados en la matriz, apisonando
10 despuØs; permitiendo entonces una granulación sin un ingrediente activo en la matriz, despuØs apisonando, permitierido entonces la granulación que contiene amlodipina
en la matriz, pre-comprimiendo entonces y comprimiendo
despuØs completamente para formar una tableta coherente. El
15 troquel superior es achaflanado y el troquel inferior es de
superficie plana.
La sub-unidad de tableta 306 contiene benazepril y
se produce de manera separada de una forma convencional. La
sub-unidad 306 se encuentra adhesivamente unida a la tableta
20 tri-capa arriba descrita con goma laca.
. Una ventaja de la forma de dosis representada en la Figura 15 es que una tableta tri-capa tal coma se describió anteriormente, (capas 300, 302 y 304) puede utilizarse para
producir la mas compleja forma de dosis de tres fÆrmacos
25 activos de la Figura 15 mientras conserva la capacidad de

- 25 -

romperse la forma de dosis a travØs de la capa 302 y produciendo dos formas de dosis ütiles. Una forma de dosis contendria ünicamente una cantidad terapØutica de amlodipina
y la otra contendria ünicamente cantidades terapØuticas de
5 clortalidona y benazepril.
Pueden utilizarse en la presente invención
numerosas otras variantes del diseæo de la forma de dosis representada en la Figura 15.
La Figura 16 es una vista en perspectiva
10 parcialmente despiezada de una forma de dosis que consiste de
una parte 203 adhesivamente unida a la sub-unidad 208. La
sub-unidad 200 en este ejemplo es una sub-unidad de cÆpsula.
La parte 203 contiene la sub-unidad 200 y la sub-unidad de tableta inerte 204.

15 La longitud de la sub-unidad 204 en relación con
las otras sub-unidades, hace relativamente fÆcil romper a travØs de la misma

La Figura 17 representa una vista externa de una
forma de dosis que contiene cuatro sub-unidades de tableta
20 activas que se encuentran todas adhesivamente unidas a una
sub-unidad de tableta de union 218 que es inactiva.
Las sub-unidades 210, 212, 214 y 216 son todas
activas. En el presente ejemplo, cada una de dichas sub-
unidades activas contiene una cantidad terapØuticamente
25 efectiva de un fÆrmaco diferente. En las modalidades

- 26 -

alternativas dos o mas sub-unidades activas puede contener el mismo fÆrmaco.

Nótese que la sub-unidad de tableta 214a se muestra
en su posicion correcta en la forma de dosis de la Figura 17
5 y se muestra tambiØri en una vista despiezada en transparencia
como 214b.
La Figura 18 representa una vista externa
parcialmente despiezada de una forma de dosis que contiene la parte 234 que comprende una sub-unidad de tableta inactiva de
10 doble incision 227, la interfase 230, la sub-unidad de tableta 232 y la capa de cera laca 224; y la sub-unidad de
tableta 220. La incisiOn superior 226 y la incision inferior
228 se crean manualmente con una lima.

Las indentaciones 226 y 228 adaptan la sub-unidad
15 de tableta 227 para romperse mÆs fÆcilmente que si no
estuvieran presentes las incisiones. Opciorialmente, la sub-
unidad 227 puede ser una sub-unidad de tableta activa con

incisiones.

Las sub-unidades de tableta que se encuentran
20 adhesivamente unidas entre si pueden elaborarse utilizando
etØcnicas tales como las que se emplean en la industria
farmacØutica para producir tabletas convencionales. Estas
tØcnicas incluyen, sin limitación, mØtodos de granulaciOn en
hilmedo, tØcnicas de granulaciOn en, tal como compresiOn y
25 trituración; o mezclas de polvo de compresión directa.

- 27 -

USOS FABMACEUTICOS

Generalmente, muchas formas de dosis sólidas itiles
pueden producirse de manera ütil mediante los mØtodos de la
invención. Existen numerosas ventajas prÆcticas en la
5 invención. Estas incluyen, sin limitación:
A. Ya no habrÆ necesidad de co-formular
diferentes productos cuando se desee combinarlos en una forma
de dosis. Los mØtodos de la inverición no solo ahorrarÆn

tiempo y dinero en tal desarrollo, sino tales ahorros
10 facilitarÆn el inicio de pruebas de terapias de combinación.
El molesto problerna de las incompatibilidades entre
diferentes formulaciones dejarÆ de ser limitante. TambiØn
numerosas otras consideraciones fIsicas y quimicas dejarØn de
ser limitantes.

15 B. Dos o mÆs dosis del mismo producto de fÆrmaco
pueden producirse de manera separada, despuØs unirse como
sub-unidades de tableta o sub-uriidades de cÆpsula. Si se
separan cuidadosamente una de otra, estarÆ entonces disponible una dosificación mÆs precisa que las que se pueden
20 actualmente lograr con las tabletas convencionales de incisiÆn. Con respecto a las dos cÆpsulas unidas, no existe actualmente un producto comercializado en los Estados Unidos
que proporcione la capacidad de separar una forma de dosis de cÆpsula en dos sub-unidades de cÆpsula.
25 C. la invención permite que una tableta y una

capsule se unan entre si en una forma de dosis, lo cual mejora la tØcnica farmacØutica de una manera novedosa y potencialmente importante.
D. La aceptación de la terapia de combinación por
5 parte de los medicos y pacientes asI coma la aceptaciÆn par
parte de los acadØmicos, gobierno, cuerpos reguladores y la sociedad en general pueden mejorarse permitiendo la flexibilidad en la dosificación de productos de combinación siguiendo los mØtodos de la invención.
10 E. La invención se adecua bien a la formulación
de productos de fÆrmaco de combinación, i.e., formas de dosis
que contienen dos a mÆs ingredientes activos. Cuando las
formas de dosis de la invención comprenden mÆs de un fØrmaco activo, las formas de dosis de la invención pueden
15 proporcionar una manera conveniente para mejorar la aceptación del paciente con respecto a los regimenes de dosificación mientras al mismo tiempo minimiza los problemas
de formulación. Estos beneficios son edemas de la ventaja de
ser capaz de descontinuar la terapia con uno a mÆs fÆrmacos
20 retirando una a mØs sub-unidades que contienes un fÆrmaco
particular de la farina de dosis. Un beneficia adicional es
la simplificación de la prescripciÆn y suministro de multiples productos de fÆrmaco individuales.
F. Los pacientes alØrgicos a un miembro del
25 producto de combinaciÆn pueden separar algunas modalidades

- 29 -

preferidas de la invención e ingerir un fÆrmaco de la tableta
de combinación, algo que actualmente no es posible realizar
de manera segura.
La invención proporciona un mØtodo para elaborar
5 una forma de dosis de una combinac–ón de fÆrmacos diferentes
en donde los diferentes fÆrmacos pueden separarse de la combinaciÆn sin estar presente ninguna cantidad traza de otro fÆrmaco en combinación con otro fÆrmacos. For ejemplo, cuando las tabletas multi-capa se forman sobre una prensa
10 para tabletas multi-capa, es dificil o casi imposible excluir
todas las trazas de la granulación para una capa y evitar que aparezcan en una capa comprimida de otra granulación debido a
que las corrientes de aire y la vibración que causa que las granulaciones se dispersen o formen dispersiones similares a
15 aerosol en el area en donde las granulaciones se alimentan en
las matrices sobre la prensa multi-capa. La presente
invención permite que los componentes separados de la forma
de dosis de combinación se formen en tabletas de manera
separada y se unan adhesivamente de tal manera que no exista
20 migración cruzada de los fÆrmacos individuales entre las
, unidades activas separadas en una forma de dosis de acuerdo
con la presente invención.
For lo tarito cuando las sub-unidades activas se

obtienen a parte de la forma de dosis de la invención, no
25 existe una contam–nación cruzada de los fØrmacos

- 30 -

individuales. Esto es particularmente importante cuando los pacientes son alØrgicos a un fÆrmaco particular.
Como se mencionó anteriormente, la invención
contempla que las formas de dosis sOlidas, pueden
5 generalmente beneficiarse de las enseflanzas de la invención.
La siguiente son algunos ejemplos especificos de los productos que de cualquier forma pueden combinarse entre 51. Algunas combinaciones ütiles de fØrmacos son, con
ejemplos en parØntesis:
10 Combinaciones de agentes anti-anginales. Estos incluyen cualquier combinación de las siguientes clases de fÆrmacos:

A. Agentes de bloqueo de canal de calcio (sal de
amlodipina, diltiazem, lercanidipina)
15 B. Bloqueador beta (atenolol, metoprolol,
proprano lo 1)
C. Preparación de nitrato orgÆnico (mononitrato a
dinitrato de isosorbida);
Comb–nación de agente anti-anginal (vØase arriba)
20 con un agente anti-plaquetas, tal como aspirina o
. clopidogrel;
Combinación de cualquiera de dos agentes hipoglicØmicos;
Cornbinación de sal de potasio (preferentemente KC1)
25 y cualquier diurØtico de tipo-tiazida o de asa;

- 31 -

Combinación de agente hipolipidØmico con cualquiera
de una variedad de representativos de las clases de fÆrmaco:
agente hipoglicemico, agente anti-plaquetas, agente anti -
anginal, nitrato orgØnico, agente antihipertensivo:
5 El agente hipolipidØmico puede ser un:
Estatina (simvastatina, atorvastatina con a sin torcetrarib, rosuvastatina, lovastatina, rosuvastatina, fluvastatina), un fibrato (fenofibrato, gemfibrozil, bezafibrato, ciprofibrato, clofibrato) a un miembro de otras
10 clases (niacina, ezetimida, acipimox)
Agentes hipoglicØmicos:
Tiazolidinedionas: Pioglitazoria, rosiglitazona
Sulfonilureas: Gliburida, glipizida, glimepirida, clorpropamida
15 Biguanidas: Metformina
Meglitinidas: Nateglinida, repaglinida
Inhibidores de glucosidasa: Acarbosa, miglitol;
Un miembro de dos a mÆs de las siguientes tres clases:

20 A. DiurØtico (HCTZ, furosemida)
’ B. Digoxina (y otras glicosidas cardiacas)
C. Bloqueador beta aprobado para tratamiento de
falla cardiaca congestiva (metoprolol, carvedilol);
Las combinaciones de dos a MA agentes
25 antihipertensivos, mÆs preferentemente un miembro de las

- 32 -

diferentes clases como se describe a continuación:
Bloqueadores beta:
Acebutolol, atenolol, bisoprolol, celiprolol,
metoprolol, mebivolol, carvedilol (Un bloqueador alfa-beta
5 mezclado), nadololoxprenolol, penbutolol, pindolol,
propranolol, timolol, betaxolol, carteolol.
Antagonistas de calcio (bloqueadores de canal de
calcio)
Nifedipina, amlodipina, verapamil, diltiazem,
10 nisoldipina, felodipina, isradipina, lacidipina,
lercanidipina, nicardipina, manidipina
Los diurØticos tipo tiazida (con o sin diurØticos
retenedores de potasio tales como triamtereno, amilorida o espironolactona:
15 Hidroclorotiazida, clorotiazida, ciclopentiazida, politiazida, bendrofluazida, hidroflumetiazida, clortalidona,
indapamida, metilciotiazida, metolazona.
Inhibidores de enzima cue convierten la
angiotensina:
20 Captopril, enalapril, lisinopril, ramipril, Strandolapril, quinapril, perindopril, moexipril, benazepril, fosinopril
Bloqueadores del receptor de angiotensina:
losartan, valsartan, candesartan, telmisartan,
25 eprosartan, irbesartan.

- 33-

DiurØticos de lImite mÆximo (asa) (con o sin diurØticos que retienen potasio tales como triamtereno, ainilorida o espironolactona)
Furosemida, torsemida, Æcido etacrInico, bumetamida
5 DiurØticos antagonistas de la aldosterona:
Espironolactona, eplerenona
Bloqueadores alfa:
Doxazosina, terazosina, prazosina, indoramina,
labetolol (un bloqueador alfa-beta mezclado)
10 Agonistas alfa centrales:
Clorildina, metildopa
Imidazolina: Moxonidina
Vasodilatadores directos:
Hidralazina, minoxidil
15 Bloqueador neuronal adrenØrgico Guanetidina.
Se apreciarÆ que ciertas combinaciones, tales como
un bloqueador beta y un diurØtico, son mÆs preferibles que
otras, tal como verapamil y un bloqueador beta a furosemida e
hidroclorotiazida. Lo mismo vale para otras combinaciones.
20 AdemØs de lo anterior, muchos productos se
benefician de una separabilidad exacta, tal coma en medias
dosis, cuartos de dosis, etc. Algunos ejemplos prominentes
que pueden beneficiarse mÆs que la mayorIa, incluyen los
fÆrmacos de Indice terapØutico estrecho. Ejemplos de estos
25 son el sodio de warfarina y otras coumarinas, L-tiroxina y

- 34 -

digoxina. Otros ejemplos que se benefician de manera
especial de formularse para ser exactamente separados cuando
se desea son los fÆrmacos vasoactivos tales como los
antagonistas de calcio y bloqueadores beta. Por ejemplo,
5 muchos si no todas los fÆrmacos listados anteriormente con
respecto a las combinaciones pueden ser ütilmente formulados mediante la invención y podrIan entorices ser el ünico fÆrmaco
activo en una forma de dosis de la invención. Por lo tanto,
una gran cantidad de productos de fÆrmaco ianico pueden
10 separarse con precision el uno del otro mediante la invención; puede tambiØn colocarse un producto de fÆrmacos en cornbinaciOn, junto en una sub-unidad y aSi separarse con precisiOn como una combinaciOn de dosis fija.
En lo anterior no se propone ninguna limitaciOn con
15 respecto al nümero de sub-unidades o a alguno de los ejemplos
instructivos proporcionados. No se propone ninguna
limitaciOn con respecto a los muchos ejemplos de combinaciones ütiles de sub-unidades de dosis que pueden
beneficiarse de esta invención. Numerosos otros monoagentes,
20 ademÆs de aquellos listados anteriormente puede formularse
’ solos o en combinación con otros fÆrmacos utilizando los
procedimientos de la invención.
ELBORACION

Las sustancias adhesivas preferidas incluyen, sin
25 limitación, lo siguiente:

S

61

10

15

- 35 -

MFG. Material

Rohm GmbH & Co. KG Copolimero de Acido Metacrilico
Tipo B NF
(Eudragit fi S 100)
Rohm GmbH & Co. KG Copolimero de Acido Metacrilico
Tipo C NF
(Eudragit fi L 100-55)
Rohm GmbH & Co. KG Copolimero de Acido Metacrilico
Tipo A NF
(Eudragit fi L 100)
Mantrose-Haeuser Company Vidriado FarmacØutico #4
(Laca)
45/200
Mantrose-Haeuser Company Vidriado FarmacØutico #4 (Laca)
45/200 con Laca Estabilizada

AdemÆs, los materiales adhesivos adecuados pueden
seleccionarse a partir de la siguiente lista:
Como adhesivos sintØticos, pueden citarse los
siguientes ejemplos especificos.
20 Como adhesivos de resina termo-estable, los
, tipos de reacción qulmica de resina de urea, resina de melamina, resina de fenol, resina de epoxia, resina de
poliØster, resina de poliimida y lo similar.
Como adhesivos de resina termoplÆstica, los
25 tipos de vaporizaciÆn de solvente de resina de acetato de

- 36

vinilo de tipo solvente, resina de acetato de vinilo tipo emulsiÆn, resina de copolimero de acetato de cloruro-vinilo
de vinilo, nitrocelulosa, resina de copolimero de acetato de acril-vinilo, resina de copolimero de acetato de etilen-
5 vinilo y lo similar; los tipos de reacción quimica de cianoacrilato, resina acrilica anaeróbica, resina de uretano
y lo similar; los tipos refrigerantes (fusion en caliente) de resina de copolimero de acetato de etilen-vinilo, poliamida, poliØster y lo similar; el tipo sensible a la presiOn de
10 resina acrIlica y lo similar.
Como adhesivos de hule sintØtico, los tipos de
vaporización de solvente de hule de cloropreno, hule de nitrilo, hule recuperada, latex y lo similar; el tipo de reaccióri quimica de hule de uretano, y lo similar; el tipo
15 refrigerante (fusion en caliente) de copolimero de bloque de
poliestireno-poliisopreno-poliestireno y lo similar; los
tipos sensibles a la presiOn de hule de butilo, hule de poliisobutileno, silicona y lo similar.
Como adhesivos de aleaciOn de polimeros, los
20 tipos de reacción-quimica de vinil-fenOlico, hule-fenOlico,
. epoxia-fenolico, nylon-epoxia, nitrilo-epoxia y lo similar.
Como adhesivos naturales, se pueden citar los
siguientes ejemplos especIficos:
Los tipos de vaporización de solvente de
25 almidOn, caseIna, dextrina, goma arÆbiga y lo similar; los

- 37 -

tipos refrigerante (fusion en caliente) de asfalto, pegamento, resina de trementina y lo similar; y los tipos sensibles a la presión de polisacÆridos conjugados, hule natural y lo similar.
5 Coma adhesivos, se pueden citar los siguientes ejemplos especificos:
Coma adhesivos de hule, mezclas de adherentes,
suavizantes, antioxidantes y lo similar con elastOmero.
Coma adhesivos acrilicos, productos sintØticos
10 de acrilato de ester y lo similar.
Coma adhesivos de silicona, las sustancias
producidas a partir de hule de silicana y resina de silicona
del tipa de emulsiOn-acuosa, tipa de oligómero y tipa de fusiOn en caliente.
15 De atra forma, adhesivo de paliØter, adhesiva
de paliuretana, etc. AdemÆs, es posible procesar estas
adhesivos en forma de cinta y haja para su usa.
Coma sustancias viscasas que praducen viscosidad
mediante agua, se pueden citar los siguientes ejemplos
20 especIficos:

46 Coma palimeros que poseen grupas carboxIlicos,

copolimeras de Æcida acrilico y lo similar con Æcida acrIlico
coma los manOmeros canstituyentes; y coma sustancias con sal
existen sales monovalentes y bivalentes y lo similar de sal
25 de sodio, sal de patasia, sal de magnesia y sal de calcia.

Como Øteres de celulosa, sodio de celulosa de
carboximetilo, celulosa de hidroxipropilo, celulosa de
hidroxipropilmetilo, celuosa de metilo, sodio de celulosa de
celulosa-carboximetilo de cristal y lo similar.
5 Como sustancias viscosas naturales, mucina,
agar, gelatina, pectina, carragenina, alginato de sodio, goma
de algarrobilla, quitina, quitosan, polvo de traganto y lo similar.
polietilen glicol con un peso molecular de
10 200,000 o mÆs y lo similar.
Como sustancias viscosas que producen viscosidad
mediante solventes orgÆnicos tales como alcohol y lo similar,
se pueden citar los siguientes ejemplos especificos.
Celulosa de hidroxipropilo, celulosa de
15 hidroxipropilmetilo, celulosa de etilo, ftalato de celulosa
de hidroxipropilmetilo, acetato-succinato de celulosa de
hidroximetilo, copolimero de Æcido acrilico, laca, ceras y lo
similar.
FORMULAS ACTIVAS

20 Formulas de Compresióxi Directa
. Las siguientes formulaciones se utilizan en la
elaboración de tabletas de capa ünica que subsecuentemente se
unen adhesivamente. Se utiliza una Prensa Beta de estación
16 de Manesty (prensa de tabletas giratoria de capa ünica)
25 para elaborar las tabletas de amlodipina y benazepril. Las

- 39 -

El

5

10

15

20

25

dos formulaciones son mezclas de polvo directamente compresibles. Se la mezola tanto de la formulación de amlodipina como de la formulación de beriazepril se ileva a cabo en una mezcladora "V" de Patterson-Kelly. Las tabletas
se comprimen utilizando troqueles para tableta de borde achaflanado de cara plana, de 1/4 de pulgada, a una dureza de 25 kilopondios. El peso de la tableta es de 62.0 mg para la tableta de amlodipina y 54.0 mg para la tableta de benazepril. A continuaciÆn se indican los pesos en mg de la granulación que comprende cada segmento:

Formula para Tableta de Pmlodipina
Fosfato de calcio dibÆsico anhidro
Besilato de amlodipina
Glicolato de almidón de sodio (Explotab(D)
Estearato de magnesio
Laca de Aluminio azul #1 de FD&C
Total
Formula para Tableta de Benazepril Monohidrato de Lactosa 310
HC1 de Benazepril
Crospovidona
Estearato de Magnesio
Laca de Aluminio Rojo #40 de FD&C Total

Mg.
51.13
7.15
2.48
0.93
0.31

Mg.
42.03
9.00
2.16
0.54
0.27
54.00

- 40 -

Formulaciones para Granulación en Hi:imedo de Lecho Fluido
Las siguientes dos formulas se utilizan para
elaborar granulaciones en hümedo que subsecuentemente se comprimen en tabletas de capa ünica y pueden unirse
5 adhesivamente entre si.
Las granulaciones en himedo se elaboran todas
utilizando el siguiente procedimiento granulador de lecho fluido.
1. Filtrar el Ingrediente FarmacØutico Activo (API)
10 (amlodipina a clortalidona), Almidón 1500,
Glicolato de AlmidOn de Sodio y Celulosa Microcristalina a travØs de una criba de 20 rnallas
Us.

2. Filtrar el Estearato de Magnesio a travØs de una
15 criba de 30 mallas US.
3. Pesar todos los ingredientes. El resto.
4. Preparar un 12% de mezcla de AlmidOn agregando los
150 g. de Almidón 1500 a los 1100 g. de Agua
mientras que se agita con una mezcladora Lightn–n
20 con un eje impulsor. Mezclar par un minima de 10
minutos. Mezclar continuamente durante el proceso
de granulación.
5. Colocar la 1/2 de Celulosa e Microcristalina, API,
22.5 g. de Glicolato de Almidón de Sodio y la
25 Celulosa Microcristalina restante en una

41 -

Secadora/Granuladora de Lecha Fluido de Mendel acondicionado con una tina de 20 litros y una boquilla rociadora superior. Mezclar par un minima
de 10 minutas antes de empezar a rociar. Los
5 parÆmetros de preparación son:
Temperatura de Entrada: de 60 a 70°C
Praparción de Roclo: de 25 a 35 g/min
Presiôn de Atomización: 1 bar
6. radar tado la mezcla de Almidón 1500 sabre la
10 mezcla.

7. Secar la granulación a aproximadamente un 2% de
humedad.

8. Moler la granulación seca utilizando el Comil can
una criba equivalente a 20 mallas.
15 9. Colocar la granulación molida en una Mezcladora-V
de 4 cuartos y agregar el resta 12.5 g de Glicolato
de Almidón de Sodia y mezclar durante 5 minutas.
10. Agregar el Estearato de Magnesia a la Mezcladara-V
y mezclar durante 3 minutas.
20 Las tabletas se camprimen sabre una Prensa Beta de
Sestación 16 de Manesty, prensa para tabletas girataria de
capa ünica. Las tabletas se camprimen utilizanda traqueles
para tableta de barde achaflanado de cara plana de 1/4 de
pulgada a una dureza de 20-25 kilapandias. El peso de la
25 tableta de amladipina es de 60.0 mg y el peso de la tableta

5

10

15

NEI

99

- 42 -

de clortalidona es de 70 mg.
Lo siguiente proporciona las formulas para el use
en la producción de granulaciones que pueden utilizarse en
las tabletas de la invención.

Ingrediente de
Granulación
en Uiuedo

por
tableta

Cantidad
por Tableta

Besilato de Arnlodipina 17.138 16.667 10
Fosfato de Calcio,
Anh– dro

54.842 53.333 32

Almidón 1500 15.424 15.000 9
Avicel PH102 10.282 10.000 6
Glicolato de AlmidOn de
Sodic (Intragranular)

2.314 2.250 1.35

Glicolato de AlmidOn de
Sodio (Extragranular)

2.250 1.35

Estearato de Magnesio 0.500 0.3
Agua (para el 12% de
mezcla de Almidón)

Seg1n se
requirió
Total 100% 100% 60 mg

5

10

15

- 43 -

Ingrediente de Granulación
en

por
tableta

Caritidad
por Tableta

Clortalidona 36.724 35.714 25
Fosfato de Calcio,
Anhi dro

35.255 34.286 24

Almidón 1500 15.424 15.000 10.5
Avicel PH102 10.283 10.000 7
Glicolato de Almidón de
Sodio (Intragranular)

2.314 2.250 1.575

Glicolato de Almidón de
Sodio (Extragranular)

2.250 1.575

Estearato de Magnesio 0.500 0.350
Agua (para el 12% de
mezcla de Almidón)

Segn se
requiriÆ
Total 100% 100% 70 mg

20 FORMULAS INACTIVAS

. Formulas de Compresión Directa Las siguientes formulaciones se utilizan en la
elaboraciÆn de tabletas de capa iinica que pueden
subsecuentemente unirse adhesivamente a otras tabletas. Se
25 utiliza una Prensa Beta de estac–ón 16 de Manesty (prensa

- 44 -

para tableta giratoria de capa ünica) para elaborar las tabletas. Las tres formulaciones son mezclas de polvo
directamente compresibles. El rnezclado se realiza en una
mezcladora "V’1 de Patterson-Kelly. Las tabletas se comprimen
5 utilizando troqueles para tabletas de borde achaflanado de
cara plana de 1/4 de pulgada a una dureza de 20-25 kilopondios. A continuación se indican los pesos en mg de]a granulación que comprende cada tableta:

Tableta 1 Mg -
10 Nu-Tabfi (azücar compresible 30/35 N.F.) 194.00
Tableta 2
Fosfato de calc–o dibÆsico anhidro 158.59
Estearato de Magnesio 2.79
PVP K-30 2.62
15 Total 164.00
Tableta 3 Mg.
Lactosa 316 Fast Flo 70.00
Celulosa Microcristalina (Avicel) PH102fi 24.00
Crospovidona 4.00
20 Dióxido de silicio coloidal 0.50
SAceite vegetal hidrogenado 1.00
Laca de Aluminio Rojo #40 de FD&C 0.50
Formulacjón de Granulación en Himtedo de Lecho Fluido
La siguiente formula se utiliza para elaborar una
25 granulación inactiva en hiimedo que subsecuentemente se

- 45 -

comprime en una tableta de capa rnica. La granulación en
hümedo se hace utilizando el siguiente procedimiento granulador de lecho fluido.
11. filtrar el Almidón 1500, Glicolato de Almidón de
5 Sodio y Celulosa Microcristalina a travØs de una
criba de 20 mallas US.
12 filtrar el Estearato de Magnesio a travØs de una
criba de 30 mallas US.
13. Pesar todos los ingredientes. El resto.
10 14. Preparar el 12% de la mezcla de Almidón agregando
150 g de Almidón 1500 a los 1100 g de Agua mientras
se agita con una mezcladora Lightnin con un eje
impulsor. Mezclar por un minimo de 10 minutos.
Mezclar contirivamente durante el proceso de
15 granulación.
15. Colocar 1/2 de la Celulosa Microcristalina, 22.5 g
de Glicolato de Almidón de Sodio y el resto de la
Celulosa Microcristalina en la Secadora/Granuladora
de Lecho fluido de Mendel acondicionada con una

20 tina de 20 litros y una boquilla rociadora
superior. Mezclar por un minima de 10 minutos
antes de empezar a radar. Los parÆmetros de
preparación son:
Temperatura de entrada: de 60 a 70°C
25 Proporción de Roclo: de 25 a 35 g/min

Presión de Atomización: 1 bar
16. ROCiar toda la mezcla de Almidón 1500 sobre la
mezcladora.
17. Secar la granulación a aproximadamente 2% de
5 humedad.

18. Moler la granulación seca utilizando el Comil con
una criba equivalente a 20 mallas.
19. Colocar la granulación molida en una Mezcladora-V
de 4 cuartos y agregar el resto 12.5 g de Glicolato
10 de Almidóri de Sodio y mezclar durante 5 minutos.
20. Agregar el Estearato de Magnesio a la Mezcladora-V
y mezclar durante 3 minutos.
Las tabletas se comprimen sobre una Prensa Beta de
estación 16 de Manesty, prensa para tabletas giratoria de
15 capa (mica. Las tabletas se comprimen utilizando troqueles para tableta de borde achaflanado de cara plana, de 1/4 de pulgada, a una dureza de 20-25 kilopondios. El peso de la tableta es de 70.0 mg.
La siguiente formula puede utilizarse par producir
20 una granulaciOn que puede producir sub-unidades de tabletas de la invenciOn.

25

fl
L

5

10

15

- 47

Granulación en Hiimedo Inactiva

Ingrediente Porcentaje Cantidad Cantidad
por Tab].eta por por
Tableta Lote
(mg) (g)
Almidón 1500 15.00% 10.5 150
(Colorcon)
Celulosa Microcristalina 80.00% 56.0 800
(Avicel PH102) (FMC)
Glicolato de AlmidÆn 4.5% 3.15 45
de Sodio
Estearato de Magnesio 0.5% 0.35 5
(Mallinckrodt)
Agua 1100*
(no como parte de la
mezcla final)
100% 70 1000

20 Las formulas activas e inactivas anteriores son
. tambiØn adecuadas para rellenar cÆpsulas. Las formulas
tienen que ajustarse para acomodarse al volumen de relleno de
cÆpsula deseado.
Para producir una forma de dosis farmacØutica
25 adhesivamente unida, puede producirse una tableta utilizando

- 48 -

una de las formulas anteriores para comprimir una tableta de amlodipina utilizando las tØcnicas bien conocidas en la materia de elaboraciOn de tabletas. Una tableta inerte puede producirse utilizando una de las formulas anteriores. Una de
5 las formulaciones anteriores puede utilizarse para elaborar
una tableta de clortalidona de acuerdo con las tØcnicas
estÆndar. El adhesivo, tal como, El Vidriado FarmacØutico #4
de Mantrose-Heauser (Laca) 45/200 se aplica a ambos lados de
acoplamiento de la tableta inerte. El lado de acoplamiento
10 de la tableta de amlodipina se une a uno de los lados de
acoplamiento de la tableta inerte y la tableta de
clortalidona (lado de acoplamiento) al otro. El adhesivo
puede o no aplicarse a los lados de acoplamiento de las tabletas activas antes de acoplarlas con la tableta inerte.
15 Se deja a las tabletas secar con o sin presión aplicada bajo
condiciones de ambiente o en un tünel de secado.
Pueden producirse numerosos otros medios para crear
las formas de dosis de la invención utilizando las formulas
dadas anteriormente para permitir la producción de tabletas o
20 cÆpsulas. Puede producirse un nümero casi infinito de formas
. de dosis de acuerdo con la invenciOn utilizando cualquiera de
las muchas fOrmulas de tabletas o câpsulas que son conocidas
por parte de los expertos en la tØcnica y que serÆn, pero aün
no se han, desarrollado.
25 Puede utilizare como adhesivo las soluciones de

L

- 49 -

laca, preferentemente en el rango de 29% p/p a 36% p/p de
sólidos en un solvente que comprende etanol. Se sumerge un
aplicador en la laca completamente mezclada y se aplica la
solución de laca a las superficies a unirse. Una sub-unidad
5 de tableta se une a una(s) sub-unidad(es) de tableta; una
sub-unidad de cÆpsula se une a una(s) sub-unidad(es) de cÆpsula; unas sub-unidades de tableta pueden unirse a una(s) sub-unidad(es) de cÆpsula y sub-unidades de tableta o sub-
unidades de cÆpsula se unen entre sI con enlazadores. No se
10 propone ninguna limitación con respecto al nümero de sub-
unidades o enlazadores.
Ejemplos de MØtodos para Unir las Sub-Unidades
de la Forma de Dosis
1. Se aplica aproximadamerite un ml de solución de laca
15 a toda la superficie de union de una sub-unidad de
tableta. La superficie de union en el caso de una
sub-unidad de tableta es tipicamente cualquier
superficie plana sobre la sub-unidad de tableta,
pero no se limita a tal superficie. Se dejan
20 transcurrir aproximadamente de diez a veinte
Ssegundos mientras que una parte o todo el solvente (alcohol) presente en la solución de laca se
evapora, dejando un residuo de adhesivo pegajoso
sobre la sub-unidad de tableta. DespuØs se ponen
25 en contacto la superficie de uniOn de la segunda

sub-unidad de tableta con la superficie adherente
de la primera sub-unidad. Las sub-unidades se
mantienen juntas mediante una ligera presión de la mano por aproximadamente veinte segundos y despuØs
5 se dejan secar al aire ambiente.
2. Un mØtodo alternativo comprende colocar la solución
de laca sobre la superficie de union de ambas sub-
unidades aproximadamente al mismo tiempo, aplicando
manualmente una ligera presión a ambas sub-unidades
10 durante veinte segundos y permitiendo que la forma
de dosis se seque al aire por aproximadamente un
minuto para permitir la evaporación del solvente.
3. Pueden seguirse procedimientos similares en la
uniOn de capsules entre si y utilizar enlazadores
15 (sub-unidades) para unir tableta con tableta,
cÆpsula con cÆpsula y tableta con cÆpsula, creando
formas de dosis en las cuales las tabletas y
cÆpsulas preformadas despuØs funcionan como sub-
unidades de tableta y sub-unidades de cÆpsula.
20 No se proponen limitaciones en tØrminos de la
. dilución de la laca, la selecciOn de adhesivo
especifico, el tiempo o grado de presiOri aplicada
para unir adhesivamente las sub-unidades, el tiempo
permitido para que cualquier solvente se evapore,
25 el niimero de sub-unidades unidas, etc. La invenciOn

- 51 -

expresamente contempla mØtodos automatizados semi-automatizados para unir adhesivamerite las sub-unidades.

S

- 52 -

REIVINDAClONES
1. Una forma de dosis farmacØutica sólida que
comprende una pluralidad de sub-unidades adhesivamente unidas
y que comprende tambiØn uno o mÆs de lo siguiente:
5 A. (i) una primera sub-unidad de tableta inerte y
(ii) una segunda sub-unidad activa;
B. (1) una primera sub-unidad de tableta con una
capa farmacØuticamente inactiva en la cual dicha capa tiene
una masa de al menos 20 mg y (ii) una segunda sub-unidad;
10 C. una sub-unidad de tableta que se proporciona
con una marca de separación; o
D. (i) una primera sub-unidad de tableta y (ii)
una segunda sub-unidad de cÆpsula que se une adhesivamente a dicha primera sub-unidad de tableta.
15 2. Una forma de dosis farmacØutica sólida como se
define en la reivindicación 1 que comprende dos sub-unidades
act ivas.
3. Una forma de dosis farmacØut–ca sólida como se
define en la reivindicación 1 en la cual todas las sub-
20 unidades contienen un ingrediente activo y una sub-unidad de
. tableta se proporcionan con una marca de separación.
4. Una forma de dosis farmacØutica sólida como se
define en la reivindicación 3 en la cual dicha marca de separación comprende una incision.
25 5. Una forma de dosis farmacØutica sOlida como se

- 53 -

define en la reivindicación 2 que comprende una sub-unidad de tableta inerte adhesivamente uriida a dos sub-unidades activas
y dichas sub-unidades activas no se encuentran adhesivamente unidas entre si.
5 6. Una forma de dosis farmacØutica sólida coma se
define en la reivindicación 5 en donde la sub-unidad de tableta inerte se proporciona con una marca de separación.
7. Una forma de dosis farmacØutica sólida coma se
define en la reivindicación 6 en la cual dicha marca de
10 separación comprende una incision.
8. Una forma de dosis farmacØutica sólida de la
reivindicaciOn 1 en donde una sub-unidad de tableta inerte se proparciona con una marca de separación.
9. Una forma de dosis farmacØutica sólida coma se
15 define en la reivindicaciOn 8 en donde dicha marca de separación comprende una incision.
10. Una forma de dosis farmacØutica sOlida coma se
define en la reivindicaciOn 1 que comprende una sub-unidad activa con una marca de separaciOn.
20 11. Una forma de dosis farmacØutica sOlida coma se
define en la reivindicación 10 en donde dicha marca de separaciOri comprende una incision.
12. Una forma de dosis farmacØutica sólida coma se
define en la reivindicaciOn 1 en donde el adhesiva comprende
25 laca, un pailmera acrilica farmacØuticamente aceptable a

- 54 -

hidroxipropil metilcelulosa.
13. Una forma de dosis farmacØutica sólida como se
define en la reivindicación 1 en la cual todas las sub-unidades activas contienen el mismc fÆrmaco o fÆrmacos.
5 14. Una forma de dosis farmacØutica sólida como se define en la rejvjndicacjón 1 en la cual dos sub-unidades activas contienen un fÆrmaco o fÆrmacos diferentes.
15. Un mØtodo para subdividir una forma de dosis
farmacØutica sólida como se define en la reivindicación 1 que
10 comprende la ruptura de dicha forma de dosis a travØs de una
sub-unidad de tableta sin disolver, remover o romper a travØs
de dicho adhesivo que une una pluralidad de sub-unidades

entre Si.
16. Un mØtodo como se define en la reivindicación
15 15 que implica la ruptura a travØs de una marca de separación.
17. Un mØtodo como se define en la reivindicación
16 en donde dicha marca de separación comprende una incision.
18. Un mØtodo para administrar una parte de una
20 sub-unidad activa de una forma de dosis farmacØutica sólida
, como se define en la reivindicación 1, comprendiendo dicho
mØtodo romper primero dicha forma de dosis farmacØutica a
travØs de una sub-unidad activa y despuØS administrar dicha
parte, incluyendo opcionalmente dicha parte una o mÆs sub-
25 unidades adicionales o partes de las mismas, a un paciente

- 55 -

humano u otro mamifero u otro animal con necesidad de la misma, quien despuØs ingiere completamente dicha parte de dicha forma de dosis.

19. Un mØtodo para administrar un ingrediente
5 farmacØutico activo que se encuentra presente dentro de una
sub-unidad activa de una forma de dosis farmacØutica sólida como se define en la reivindicación 1 la cual comprende la ruptura de dicha forma de dosis a travØs de una sub-unidad de tableta inerte y despuØs administrar una parte de dicha forma
10 de dosis que contiene toda o parte de una sub-unidad de tableta activa y una sub-unidad de tableta inerte a un paciente humano u otro mamIfero o animal con necesidad de la misma, quien despuØs ingiere completamente dicha parte de dicha forma de dosis.

15 20. Un mØtodo para elaborar una forma de dosis
farmacØutica sólida como se define en la reivindicación 1 que
comprende:
(a) primero, aplicar un adhesivo a una primera
sub-unidad activa o sub-unidad de tableta inerte, y
20 (b) segundo, poner en contacto dicha primera sub-
* unidad activa o sub-unidad de tableta inerte que contiene el
adhesivo con una segunda sub-unidad activa o sub-unidad de
tableta inerte que opcionalmente se proporciona con adhesivo
de manera que dicha primera sub-unidad y dicha segunda sub-
25 unidad se adhieren entre 51, presionando opcionalmente dicha

- 56 -

primera y segunda sub-unidades entre si.

- 57 -

RESUMEN

Una forma de dosis farmacØutica que es un conjunto adhesivamente unido de sub-unidades preformadas que puede fragmentarse convenientemente en partes mÆs pequeæas.

103

101

0

3/4

29

26-s. /

104 108

106
102

100

24

27

30

FIG 9

109

107

105

FIG. 10 FIG. 11 FIG. 12

117 118

115a115 120a120
116 119

FIG. 13 FIG. 14

300

114

112

110

S

International application No.
INTERNATIONAL SEARCH REPORT
PCTITJS05/47499

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC: A6IK 9/20(2006.01)

USPC; 424/464
According to International Patent Classification (IPC) orto both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
U.S. 424/464

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

Electronic data base consulted during the international search (nameofdata base and, where practicable, search terms used)
WEST

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category* Citation ofdocument, with indication, where appropriate, ofthe relevant passages Relevant to claim No.

Y US 5,009,896 A (BECKER) 23 April, 1991 (23,04.1991), see entire document. 1-20

Y US 2005/0249807 Al (BROWN etal.) 10 November 2005 (10.11.2005), see entire 1.20
document.

[Ii Further documents are listed in the continuation ofBox C. [] See patent tinnily annex.

Special categories of cited documents: T. later document published afterthe international filing date or priority
date and not in conflict with she application but cited to understand die
"A" document defining the general state ofthe in is not considered to be of principle or theory underlying the invention
particular relevance
"It" document ofparticular relevance; the claimed invention cannot be
"E" earlier application or patent published on or alter the international filing date considered novel or cannot be considered to bivalve an uweIive step
when the document is taken alone

"I." document may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as "Y" doctnneitt ofparticular relevance; the claimed invention cannot
specified) considered to involve an Inventive step when she document is
contbinr4with one or more other such documents, such combination
"0" docuntentrefeising to an oral disclosure, use, exhibition or other means being obvious to a person skilled its the alt

"P" document published prior to the international filing date but later than site "&" documentmember ofthe same patent family
priority due claimed

Date ofthe actual completion ofthe international search Date ofmailing ofthe international search report

09 June 2006 (09.06.2006) 0 4 13 2flfl6
Name and mailing address ofthe ISA/US Authorized officer

Mail Stop PCT, Attn: ISA/US Lakshini S. Channavajjala Commissioner for Patents
P.O. Box 1450

Alexandria, Virginia 22313-1450 Telephone No. 703-308-1235
Facsimile No. (571) 213-3201

Form PCTILSAI2I0 (second sheet) (April 2005)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY REPORT ON PATENTABILITY

(Chapter 1 of the Patent Cooperation Treaty)

(PCT Rule 44bis)

Applicant’s or agent’s file reference FOR FURTHER ACTION See item 4 below 1322-01 4PCT

International application No. International filing date (day/month/year)Priority date PCT/US2005/047499 30 December 2005 (30.12.2005)
International Patent Classification (8th edition unless older edition indicated)
See relevant information in Form PCT/ISA’237

Applicant
ACCU-BREAK TECHNOLOGIES, INC.

1. This international preliminary report on patentability (Chapter 1) is issued by the International Bureau on behalf of the
International Searching Authority under Rule 44 bis.l(a).

2. This REPORT consists of a total of 4 sheets, including this cover sheet.

In the attached sheets, any reference to the written opinion of the International Searching Authority should be read as a reference
to the international preliminary report on patentability (Chapter I) instead.

3. This report contains indications relating to the following items:

Box No. I Basis of the report

Box No. II Priority

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial
applicability

1-1 Box No. IV Lack of unity of invention
Box No. V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial
applicability; citations and explanations supporting such statement

Box No. VI Certain documents cited

Box No. VII Certain defects in the international application

Box No. VIII Certain observations on the international application

4. The International Bureau will communicate this report to designated Offices in accordance with Rules 44bis.3(c) and 93bis.I but
not, except where the applicant makes an express request under Article 23(2), before the expiration of 30 months from the priority
date (Rule 44bis.2).

The International Bureau of WIPO
34, cheniin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
No. +4122 338 82 70

Form PCTIIB/373 (January 2004)

Date of issuance of this report
01 July 2008 (01.07.2008)
Authorized officer

DorothØe Mühausen

e-mail: pt0l.pct@wipo.int

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AU

To;
TED W. WHITLOCK
SOLAPHARM, INC.
lOOt) SOUTH PINE ISLAND ROAD
SUITE 230
PLANTATION, FL 33324

PATENT COOPERATION TREATY

PC1t6PCT20
CT

WR1TEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PET Rule 43b1s.l)

Date ofmailing
(day/month/year) 04 AUG 7006
Applicant’s or agent’s file reference FOR FURTHER ACTION

1322-0I4PCT

See paragraph 2 below

International application No. International filing date (day/month/year) Priority date (day/month/year)

PCT/US05/47499 30 December 2005 (30.12.2005)
International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC

IPC: A61K 9120(2006.01)
(JSPC: 424/464
Applicant

SOLAPHARM, INC.

I. This opinion contains indications relating to the following items:

Box No. I Basis ofthe opinion

0 Box No. 11 Priority

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

[] Box No. IV Lack of unity ofinvention

vN Box No. V Reasoned statement under Rule 43bi:. l(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial
-- applicability; citations and explanations supporting such statement
Box No. VI Certain documents cited

0 Box No. VII Certain defects in the international application

[J Box No. VIII Certain observations on the international application
2. FURTHER ACTION
If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.Ibzs(b) that written opinions of this international Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date ofmailing ofForm PCT/1SAJ220 or before the expiration of22 months from the priority date, whichever expires later.
For further options, see Form PCTIISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Mail Stop PCT, Alto: ISA/US
Commissioner for Patents
P.O. Box 1450
Alexandria, Virginia 22313-1450

09 June 2006 (09.06.2006) 1 Lakshmz S.
Telephone No. 703-308.1235

I
lL

0

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY PCT/uSO5/47499
Box No. I Basis ofthis opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of;
the international application in the language in which it was filed
a translation ofthe international application into, which is the language ofa translation furnished forthe Moses of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b)).
2. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:
a. type ofmaterial

[=1 a sequence listing

[J table(s) related to the sequence listing
b. fomaat ofmaterial

0 on paper

in electronic form

C. time of filing/furnishing
Ocontained in the international application as filed.
filed together with the international application in electronic form.

0 furnished subsequently to this Authority for the purposes ofsearch.

3. [J In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table(s) relating thereto has been filed

or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does notgo beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.
4. Additional comments:

Form PCT/ISA/237(Box No.

U

.4 &

WRITTEN OPINION OF THE
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

PCT/US05147499

Box No. V Reasoned statement under Rule 43 bls.I(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supuortinu such statement

1. Statement

Novelty (N)

Inventive step (IS)

Industrial applicability (IA)

2. Citations and explanations:

Claims 1-20 YES

Claims NONE N0

Claims NONE YES

Claims 1-20 NO

Claims 1.20 YES

Claims NONE NO

Claims 1-20 lack an inventive step under PCT Article 33(3) as being obvious over US 5009896 to Becker in view ofUS 2005/0249807 to Brown 01 al (Brown).

Becker teaches a multi-fractionable tabletstructure that is divisible into subunits each having an active agent and a score marking that enables division ofthe score marking into two or more parts (figures and col. 1-3). Becker teaches including active agents as well as inert agents in the tablet but fails to teach the claimed layers, adhesively joining the units.

Brown teaches a pharmaceutically acceptable polymeric composition suitable for a single or a multi-component dosage form. The dosage form comprises plurality ofsub-unit, each ofthem having an active agent (same or different) and the sub-units are joined together (abstract, 0014, 0022 and 002.3). Th sub-units of brown also contain coatings for different release layers (00.15). Brown teaches that the subunits are welded together so they can easily be broken (0052 and 0068). It would have been obvious for one ofan ordinary skill in the art the time ofthe instant invention to include several subunits that constitute either active or inactive or both agents in each one ofthen adhering orjoining the subunits and also include several types ofrelease agents in the subunits, in the tablet of Becker, with an expectation to achieve differentrelease profiles upon administering the dosage form. -

Claims 1-20 meet the criteria Set out in PCT Article 33(2) because claimed dosage form is novel.

Claims 1-20 meet the criteria set out in PCT Article 33(4), and thus have industrial applicability because the subject matter claimed can be made or used in industry.

Form

PATENT COOPERATION TREATY PCT/US2005/047499

V51

0

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT To:

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

WHITLOCK, Ted, W.
LBREAK-NOLOGIES, INC.
1000 South Pine Island Road
Suite 230

(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

Plantation, FL
DAMERIQUE 33324ETATS-UNIS

Date of mailing (day/montWyear)

17 June 2008 (17.06.2008)

Applicant’s or agent’s file reference
1 322-014PCT IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/US2005/047499

international filing date (day/month/year)

30 December 2005 (30.12.2005)

I. The following indications appeared on record concerning:

the applicant 0 the inventor 0 the agent 0 the common representative
Name and Address State of Nationality State of Residence
SOLAPHARM, INC. US
1000 South Pine Island Road

Suite 230 Telephone No.
Plantation, FL 33324 954-236-7270

United States of America Facsimile No.
954-236-7271

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

X the person 0 the name the address the nationality the residence
Name and Address State of Nationality State of Residence
ACCU-BREAK TECHNOLOGIES, INC. US US
1000 South Pine Island Road

Suite 230 Telephone No.
Plantation, FL 33324 954-236-7270

United States of America Facsimile No.
954-236-7271

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:
Please note that the agent’s address has also been changed as indicated in the above-addressee box.

4. A copy of this notification has been sent to:
the receiving Office the designated Offices concerned
the International Searching Authority 0 the elected Offices concerned
the International Preliminary Examining Authority 0 other:

The International Bureau of WIPO Authorized officer
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland Carrie Christine
e-mail pt0l.pct@wlpo.int
Facsimile No. +4122 338 87 40 Telephone No. +41 22 338 74 01
rorm t t/U:jlUO (uctooer ZU.i)) 1/L.".J.A.JOJL).’J

PERINTENDENCIA E tNtUERtA CGN.ER;iO

NIT

RECiO rC.IL DE CAJ,A SUPERINTENDENCiA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
E1 :0:E
No. 08-079357- -00001-0000
Fecha: 2008-07-3109:46:34 Dep. 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 379 FASENACIONALU
Act. 329 CTOINFORMACION Foos: 116

0NSt0N4CI0N

9.NCC CUENT4 , PD FECHA DEE V’ r PAGE

- -

CME! PINION ASENAREAS CENGACIEN BAtCO DE G:cTA O2743B7 TiI i7;:ooG 000.00

0 0 N C E P T 0

rT. pCNTITIDJ :EWCEPTO TOTAL C0NCEP

5i5--0j SELIC:TL’DEE; t tRMiTES DE DE FATENTE DE IN

5O1c.1.!00G

i1INIENT0S UN 1 PESCE

PERPONBLE ......

REElED DE C43A AFLiCADOL EXPEDiENE Nc.

4

REPUBLICA DE COLOMBIA

PATENTE DE INVENCION

EXPEDIENTE No.

Contiene los documeutos relativos a la solicitud de registro de:

Titulo:

Clase:

Solicitante

De

FORMA DE DOSIS ADHESIVAMENTE UNIDA.

de la ClasificaciOn Internacional de Niza

ACCU-BREAK TECHNOLOGIES, INC.

: FLORIDA, USA.

JAllIIM

Espaclo reservado para el adhesivo de radicaciOn

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL

I SOLICITUI) DL:
[xPatentdelnvencin. J1PtentedeMode(o de Ltilidad

LH Capitulo I Capitulo It

tNornbre: ACCL’-BREAkTECUNOLOGJES, INC. IDENTIFICACION
SOLICITANTE

(71) 000 SOUTH PINE ISLAND ROAD. SIA FF C. C P’l NIT C. 230, PLANTATION, FL 33324 L
(ESTADOS UNIDOS DE AMERICA)

TelØfono: Fax: CE. H °’° H

E-Mail:
Domiciiio: ESTADOS UNIDOS DL AMERICA N/micro

Nombre: MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO IDENTIFICACION
REPRESENTANTE

0 APODERADO DirecciOn: CRA. 9 No. 73-24, BOGOTA COLOMBIA CC. NIT
TelØfono: 3107055 Fax: 3106657 C. E. Otro
E-Mail: n1jaramillocot gornezpinzon.corn N6rnero 80.421.942 1’P 74.555

VENT0R (ES)

N oni h rc SOLOMON, Lawrence

(72)

Direccion: 710 AFTON VILLA COURT, BOCA RATON, FL

33433 ESTADOS UNIDOS DL AMI/RICA

____

NIT.

Dornicilio: ESTADOS UNIDOS DE AMERICA

, 1TC(86)
Solicitud internacional No. PCT/US2005047499 Fecha 3012/2005
PubhcaciOn internacional No. ’A’0/2007’078290 Al Fecha 12/07/2007

TITULO (54)

FORMA DE DOSIS ADHESIVAMENTE UNIDA

7 Clasificación Internadona) (5 1) A61 9i20 (2006.01)

8 Pr,oridad L (33) Pals de Origen (32) Fecha (3 1) N/iniero de Solicitud
SI NO FX

() Comprobante tie pago No. Fecha:

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

Pagina 1 de 3

S

,?X’?
Anexos
Comprobante de pago de la tasa de presentaciOn de Ia solicitud
LIIDocumento que acredita la existencia y representaciOn legal cuando el solicitante sea persona juridica
Poderes, si fuere el caso
Documento de cesiOn del inventor al solicitante o a su causante
Declaraciones

Copia de la solicitud internacional (resumen, descripciOn, reivindicaciones, dibujos)
FRI TraducciOn simple de la primera solicitud, si se reivindica prioridad
L1Copia del examen preliminar intemacional efectuado por la Autoridad Internacional de Examen Preliminar (IPEA) TraducciOn del examen preliminar internacional efectuado por Ia IPEA
De ser el caso, copia del contrato de acceso
De ser el caso, documento que acredite Ia licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de]as comunidades indIgenas
De ser el caso, certificado de depOsito del material biologico
Arte final 12 12

De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o tItulos en ci extranjero por el mismo titular o su causante, relacionadas parcial o totalmente con Ia invenciOn de esta solicitud
FRI De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional

FIGURA CARACTERISTICA:

solicito la concesiOn de la patente
NOMBRE: MAURIC1O JARAMILLO CAMPUZAN()

FIRMA:

C.C. 80.421.942 de UsaquØn T.P. 74.555 C.S.J.

Instrucciones para ci diligenciamiento del presente formulario, vet reverso de esta pÆgina.

Pagina 2 de 3

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA V COMERCIO DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
ludustria v Comervio EXTRACTO PARA PUBLICACION SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCION PCT

(21) N. De solicitud: (51) hit. Cl:
A61 9/20 (2006.01)
(22) fecha de solicitud:
(71) Sohcitante (s)

(30) prioridad (31) No. Prioridad (32) fecha SOLOMON, Lawrence

(33) pals (72) Inventor (es)

ACCU-BREAK TECHNOLOGIES, INC.

(74) Apoderado:
MAURICIO JARAMILLO CAMPUZANO

(85) Fecha limite inicio fase nacional: (87) publicación internacional
30.07.2008

(86) Datos relativos a la presentación de la solicitud fecha (ddlmmlaa): 12.07.2007
PCT N. publicación: WO/2007/078290
Fecha de presentación de la solicitud: 30.12.2005
No. De solicitud: PCT/US2005/047499

(54) Titulo:

FORMA DE DOSIS ADHESIVAMENTE UNIDA

RESUMEN

Una forma de dosis farmacØutica que es un conjunto adhesivamente unido de sub-

unidades preformadas que puede fragmentarse convenientemente en partes mÆs pequefias.