

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 555 152**

51 Int. Cl.:

A61K 9/44 (2006.01)

A61K 9/20 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **23.11.2005 E 05849671 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **23.09.2015 EP 1827391**

54 Título: **Formas de dosificación impresas en tres dimensiones**

30 Prioridad:

26.11.2004 US 631252 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

29.12.2015

73 Titular/es:

**APRECIA PHARMACEUTICALS CO. (100.0%)
2010 CABOT BLVD. WEST, SUITE F
LANGHORNE, PA 19047, US**

72 Inventor/es:

**YOO, JAE D.;
SURPRENANT, HENRY L.;
MONKHOUSE, DONALD C. y
WEST, THOMAS G.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 555 152 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formas de dosificación impresas en tres dimensiones

1. Campo de la invención

5 Esta invención se refiere en general a formas de dosificación en la ciencia farmacéutica y, más concretamente, a diseños de formas de dosificación sólidas y a estrategias que se pueden usar para complicar o frustrar los intentos de falsificación.

2. Antecedentes de la invención

10 Las formas de dosificación farmacéuticas convencionales son bien conocidas y se utilizan de manera omnipresente en el tratamiento de enfermedades. Esta categoría incluye las píldoras, comprimidos, cápsulas, comprimidos oblongos, cápsulas de gel y otras formas de dosificación sólidas que comprenden la gran mayoría de los productos farmacéuticos que se comercializan en la actualidad.

15 Sin embargo, no todos los productos que se venden hoy en día son auténticos. En los últimos años ha habido un incremento importante del número de productos farmacéuticos falsos o falsificados en el mercado. El marketing directo al consumidor, la competencia global de precios y las ventas por Internet han aumentado las posibilidades de que productos farmacéuticos falsificados sean producidos o consumidos en cualquier lugar del mundo. Se ha estimado que 10% de los productos farmacéuticos vendidos a nivel global son falsificados, con una incidencia sustancialmente mayor entre los medicamentos de precios más altos o de gran demanda (Nota Descriptiva de la Organización Mundial de la Salud, N° 275, Nov. 2003).

20 Por lo general, estos productos falsificados imitan las características externas de los productos originales tales como tamaño, forma, peso, color, o la presencia de textos o logotipos en la superficie, utilizando la misma tecnología básica de procesamiento que los originales. Los productos farmacéuticos falsificados resultantes pueden ir desde malas imitaciones, que no contienen ningún ingrediente activo, hasta productos que contienen sustancias activas similares o cantidades incorrectas de la sustancia activa verdadera.

25 Hasta la fecha, los intentos de frustrar la falsificación de productos farmacéuticos se han centrado en dos abordajes principales. El primero consiste en el uso de marcadores químicos o “*taggants*” en la forma de dosificación que podrían ser identificados usando técnicas analíticas complejas. El segundo consiste en el uso de tecnología de identificación por radiofrecuencia (RFID, por sus siglas en inglés) en el material de acondicionamiento del producto que permita trazar y autenticar su identidad a lo largo de toda la cadena de suministro, generando un “pedigrí” para cada producto. (Informe de la FDA, “*Combating Counterfeit Drugs*”, 18 de febrero, 2004).

30 Aunque estos abordajes aseguran poder reducir la incidencia de las falsificaciones, tienen limitaciones previsibles. El método del marcador químico se puede anular descubriendo la identidad del marcador (mediante un análisis químico u otro medio) y agregándolo a las formas de dosificación falsificadas. Esto es especialmente cierto cuando el marcador se añade a todas las formas de dosificación, o de manera uniforme a la superficie de la forma de dosificación, empleando técnicas de procesamiento farmacéutico habituales. De forma similar, el abordaje RFID se puede contrarrestar por medio del uso de medios electrónicos para modificar o falsificar la lectura, transmisión o contenido del “pedigrí” electrónico. Adicionalmente, las técnicas de RFID no se asocian directamente a las formas de dosificación físicas, es decir, dentro de un envase con la RFID correcta puede haber un producto falsificado. Por último, estas dos estrategias requieren del uso de equipos o información específica para verificar la identidad del producto. Aun cuando pueden funcionar bien para los profesionales gubernamentales y de la industria a lo largo de la cadena de suministro, no ofrecen ningún método de verificación directa para el paciente que utiliza el medicamento en último término.

35 Por consiguiente, existe la necesidad de atributos adicionales de la forma de dosificación y estrategias asociadas, capaces de mejorar la capacidad para autenticar los productos farmacéuticos y disuadir a los responsables de los intentos de falsificación. Puede ser deseable, además, que estas estrategias incluyan características que puedan ser identificadas por el usuario final, el paciente.

40 Un método para impartir nuevos atributos a formas de dosificación farmacéuticas consiste en utilizar una nueva tecnología de procesamiento para su fabricación. Entre las tecnologías que prometen resultados a este respecto se encuentran las técnicas de fabricación de formas libres sólidas (SFF, por sus siglas en inglés), que emplean una secuencia de procedimiento capa a capa para conformar estructuras tridimensionales. Estos procedimientos pueden generar geometrías internas y externas complejas mediante la creación de patrones diferentes a medida que se agrega cada una de las capas de la estructura.

45 Existe un procedimiento de SFF, la impresión tridimensional (3DP), que resulta particularmente útil para crear formas de dosificación farmacéuticas gracias a su capacidad para manejar la mayor parte de los ingredientes farmacéuticos activos e inactivos. A pesar de que en la técnica se ha descrito una diversidad de formas de dosificación farmacéuticas generadas por 3DP, no se ha abordado el problema de la falsificación farmacéutica ni de estructuras o estrategias que pueden servir para reducir o anular los intentos de falsificación.

Los documentos WO-A-01/87272 y US-B-7276252 describen cápsulas con dos elementos internos fabricados por impresión tridimensional que comprenden triyodotironina y tetrayodotironina.

El documento US-B-6799725 describe una etiqueta en forma de código de barras y un recubrimiento de película transparente destinados a prevenir el cambio no autorizado de medicación.

- 5 El documento US-A-2004/166063 describe un método para marcar productos farmacéuticos mediante la adición de un aroma para prevenir la falsificación.

El documento US-A-2003/039691 describe comprimidos farmacéuticos que comprenden un núcleo con un placebo o medicamento y un recubrimiento comprimible con un segundo medicamento que se comprime sobre dicho recubrimiento.

- 10 El documento US-A-2003/143268 describe una forma de dosificación sólida, fabricada por impresión tridimensional, con una región de la matriz interna que contiene un principio activo, rodeada por una región de matriz que comprende una sustancia no activa. Se incluye un marcador fluorescente interno que permite identificar el límite entre ambas regiones.

- 15 El documento US-A-3015609 describe un comprimido con un núcleo medicinal recubierto de azúcar y una marca exterior, impresa sobre el mismo, que sirve para identificar la forma de dosificación. La marca está recubierta por encima con una capa transparente de material de recubrimiento semejante a cera de carnauba o cera de abeja.

- 20 B.M. Wu et al., *Journal of Controlled Release* 40 (1996), 77-87, se refieren a formas de dosificación impresas de forma tridimensional que comprenden dos tinciones como modelos de medicamento en una matriz sólida de polímeros biocompatibles. Los dispositivos están contruidos de manera que las tinciones se depositan en el interior en forma de puntos formando un patrón simétrico.

3. Compendio de la invención

La presente invención se refiere a

una forma de dosificación impresa de manera tridimensional (3DP) que comprende:

- 25 a) una matriz sólida que comprende al menos un ingrediente activo y al menos un ingrediente inactivo;
 b) al menos uno o múltiples marcadores químicos que definen uno o múltiples patrones tridimensionales internos que se pueden usar para autenticar la forma de dosificación;

en donde el o los múltiples patrones tridimensionales internos

- 30 i. forman estructuras tridimensionales complejas que son no concéntricas, asimétricas o muestran alguna otra variabilidad local,
 ii. se extienden de manera global a lo largo de la forma de dosificación, están confinadas a regiones específicas de la forma de dosificación, o una combinación de estas opciones, y
 iii. no se pueden observar por completo con la forma de dosificación intacta; y
 35 en la que el o los múltiples marcadores químicos se seleccionan del grupo que consiste en tinciones, pigmentos, sustancias que cambian de color, sustancias UV-activas y sustancias fluorescentes; y
 c) una o múltiples líneas de fractura;
 en donde la forma de dosificación está diseñada para romperse de una o múltiples maneras predeterminadas para poner en evidencia el o los múltiples patrones tridimensionales internos citados.

En las reivindicaciones dependientes aparecen las realizaciones preferidas.

- 40 La invención incluye formas de dosificación para la industria farmacéutica o nutracéutica, que se pueden utilizar de manera individual o combinada con la finalidad de frustrar la falsificación, proporcionar pruebas de manipulación, u ofrecer preparaciones más seguras de formas de dosificación farmacéuticas o nutracéuticas.

- 45 En una realización, la invención comprende formas de dosificación con características externas exclusivas que son difíciles de reproducir. Estas características incluyen, sin limitaciones, tamaño, forma, peso o color de la forma de dosificación, o la presencia de textos, logotipos u otras marcas en la superficie. En una realización, la superficie de la forma de dosificación puede incluir una textura uniforme y regular que se puede usar para su identificación. En otra realización, la forma de dosificación puede tener marcas superficiales que se pueden definir como regiones específicas con características superficiales en relieve o bajorrelieve, o se pueden definir por patrones de colores, marcadores químicos o combinaciones de los mismos. Estos patrones pueden ser observados fácilmente, o pueden
 50 requerir su exposición a productos químicos o sustancias habituales para la observación, o pueden exigir el uso de un equipo de análisis para su detección, o una combinación de éstos. En todavía otra realización, la forma de dosificación puede comprender una estructura general poco habitual tal como "bola en una jaula", "eslabones de cadena", "intersección de esferas" u otra forma compleja cuya reproducción puede ser difícil. En aún otra realización, la forma de dosificación se puede fabricar con el mismo procedimiento, y con los mismos materiales que un

contenedor semejante a un envase de acondicionamiento, dando como resultado una estructura dentro de una estructura.

La invención abarca formas de dosificación con características internas únicas que pueden ser difíciles de reproducir.

- 5 En el interior de la forma de dosificación se incorporan patrones tridimensionales por medio de la localización específica de marcadores químicos. Estos patrones pueden extenderse de forma global a lo largo de todo el dispositivo, o pueden estar confinados a regiones concretas del dispositivo, o combinaciones de estas opciones. Tras romper o dividir la forma de dosificación, estos patrones pueden ser observados fácilmente, o puede ser necesario exponerlos a sustancias químicas o sustancias habituales para la observación, o pueden requerir el uso
- 10 de un equipo de análisis para la detección, o combinaciones de éstos. Mediante la rotura o división de la forma de dosificación de maneras diferentes pueden observarse múltiples patrones. En una variación, las formas de dosificación se pueden diseñar para romperse de una o múltiples maneras predeterminadas para exponer los patrones internos que se usan para la autenticación. En otra variación, los patrones están situados inmediatamente por debajo de la superficie exterior de la forma de dosificación y, de este modo, pueden ser observados de manera
- 15 total o parcial a través de dicha superficie exterior. En todavía otra variación, puede haber regiones de polvo suelto en el interior de una forma de dosificación.

La técnica de fabricación de formas libres sólidas (SFF) para producir formas de dosificación difíciles de falsificar es la impresión tridimensional (3DP). La técnica de SFF se puede utilizar también junto con otras etapas de procesamiento. Por ejemplo, se crea un intermedio de forma de dosificación usando 3DP y, subsiguientemente, se somete a compresión. Asimismo, en combinación con una técnica de SFF se pueden usar una o múltiples técnicas convencionales de procesamiento tales como recubrimiento de superficie y acabado e impresión convencionales de la superficie, para producir formas de dosificación según la presente invención.

20

4. Breve descripción de los dibujos

La presente invención se entenderá mejor tras examinar las figuras siguientes que ilustran determinadas propiedades de la presente invención, en donde:

25

Figura 1 muestra realizaciones de dos vistas isométricas de formas de dosificación según dos aspectos de la presente invención.

Figura 2 es una vista isométrica de una realización de forma de dosificación de “bola en una jaula”, según un aspecto de la presente invención.

30 Figura 3 es una vista isométrica de una realización de forma de dosificación de “eslabones de cadena”, según un aspecto de la presente invención.

Figura 4 es una vista isométrica de una realización de forma de dosificación de “intersección de esferas”, según un aspecto de la presente invención.

35 Figura 5 es una vista isométrica de una forma de dosificación segmentada y engranada, según un aspecto de la presente invención.

Figura 6 es una vista isométrica de una forma de dosificación cilíndrica, con un canal axial y canales radiales, según un aspecto de la presente invención.

Figura 7 es una vista isométrica de una forma de dosificación de “estructura dentro de una estructura”, según un aspecto de la presente invención.

40 Figura 8 incluye una vista isométrica y múltiples secciones isométricas de realizaciones de formas de dosificación, según un aspecto de la presente invención

5. Descripción detallada de la invención

5.1 General

La invención se refiere a la forma de dosificación impresa de manera tridimensional descrita anteriormente.

45 La forma de dosificación comprende una o múltiples líneas de fractura. La o las múltiples líneas de fractura facilitan la exposición del patrón o múltiples patrones citados. El o los múltiples patrones son patrones internos.

En una realización, la forma de dosificación comprende una o múltiples piezas engranadas entre sí. En otra realización, la o las múltiples piezas engranadas entre sí comprenden una estructura de “bola en una jaula”.

50 En otra realización, el o los múltiples marcadores químicos son imperceptibles a simple vista. En otra realización, el o los múltiples marcadores químicos pueden ser revelados mediante una reacción con una sustancia disponible en

el ámbito doméstico.

En otra realización, el o los múltiples patrones internos se pueden detectar inmediatamente debajo de la superficie externa de la forma de dosificación. La forma de dosificación se fabrica por impresión tridimensional.

5.2 Formas de dosificación de la invención

5 La invención abarca formas de dosificación sólidas con características internas, o combinaciones de características externas e internas, que dificultan los intentos de copiar, imitar o falsificar de cualquier otro modo la forma de dosificación. Los expertos en la técnica reconocerán que tales características pueden incorporarse a formas de dosificación de todo tipo y aplicación, incluidas las orales, implantables o que se administran por otras vías, y de liberación inmediata, controlada u otro tipo de liberación. De manera similar, los materiales utilizados en la práctica
10 de la invención pueden incluir la gama completa de materiales usados habitualmente en las técnicas farmacéuticas. En la obra "*Handbook of Pharmaceutical Excipients*", cuarta edición (compiladores R. Rowe, P. Shesky, P. Weller, Pharmaceutical Press, 2003) se puede encontrar un listado de muestra de dichos materiales. Aspectos adicionales de la presente invención están dirigidos a métodos de fabricación y métodos de autenticación de las citadas formas de dosificación.

15 Para la producción de las formas de dosificación descritas en la presente invención se pueden utilizar técnicas de fabricación de formas de dosificación sólidas (SFF). Ejemplos de técnicas de SFF incluyen la fabricación de partículas balísticas, descrita en la Patente de EE.UU. N° 5.633.021, el modelado por deposición fundida, descrito en las Patentes de EE.UU. 5.260.009 y 5.503.785, y la impresión tridimensional (3DP), entre otros.

20 El proceso básico de 3DP se describe en las Patentes de EE.UU. Nos. 5.204.055; 5.340.656; y 5.387.380. Patentes y solicitudes de EE.UU. adicionales relacionadas con 3DP abarcan los campos siguientes: preparación de dispositivos médicos (documentos 5.490.962; 5.518.690; 5.869.170; 6.530.958), formas de dosificación multifásicas (documentos 6.280.771; 6.514.518), formas de dosificación de dispersión rápida (documento 6.471.992), encapsulación de materiales tóxicos en formas de dosificación (documento 2002/0015728), métodos para controlar la migración de aglutinantes (documento 2002/0106412), compresión uniaxial de formas de dosificación (documento 2003/0143268), formas de dosificación que exhiben liberación de orden cero (documento 2003/0198677), impresión de suspensión (documento 2003/0198677) y formas de dosificación controladas por difusión (documento 2004/0005360).

30 Para una descripción detallada de 3DP se pueden consultar una serie de las patentes y solicitudes enumeradas anteriormente. Brevemente, la impresión tridimensional crea estructuras a través de una secuencia repetida de aplicación de capas delgadas de polvo suelto y uniendo las áreas dentro de las capas por deposición selectiva ("impresión") de un material líquido. El proceso continúa, con la construcción vertical capa a capa, hasta formar una estructura o grupo de estructuras tridimensionales. Las zonas en las que se depositan gotitas líquidas se convierten en regiones sólidas, y las áreas en las que no se depositan gotitas líquidas se mantienen en forma de polvo suelto. Después de imprimir y secar las piezas, se pueden separar las partes sólidas del polvo suelto. Debido a que el patrón impreso en cada capa puede ser diferente, las estructuras resultantes de 3DP pueden mostrar características
35 internas y externas complejas, a diferencia de lo que ocurre con las técnicas de fabricación convencionales. En 3DP se pueden utilizar múltiples boquillas para el depósito de múltiples materiales líquidos en el interior de las estructuras. Por lo tanto, el proceso se presta para el control local tanto de la geometría como de la composición.

40 Las instrucciones de fabricación para un trabajo de impresión se pueden generar de muchas formas diferentes, incluida la codificación directa, la derivación desde un modelo CAD sólido u otros medios específicos para la interfaz del ordenador de la máquina de 3DP y del software de aplicación. Estas instrucciones pueden incluir información sobre el número y localización espacial de gotitas y sobre parámetros generales de impresión tales como espaciado de las gotas en cada dimensión lineal (X, Y, Z) y el volumen o masa de líquido por gotita. Estos parámetros se pueden ajustar para un conjunto determinado de materiales con el fin de refinar la calidad de la estructura generada.
45 La resolución global de la estructura creada es función del tamaño de la partícula de polvo, el tamaño de la gotita de líquido, la balística de la gotita-polvo, los parámetros de impresión y las propiedades del material.

En relación con los materiales, el polvo puede comprender un único material o una mezcla de materiales para obtener las propiedades deseadas. Se pueden usar uno o múltiples líquidos para la aglutinación y éstos pueden incluir disolventes puros, soluciones, suspensiones u otros medios líquidos apropiados para aglutinar las capas de
50 polvo. Para formas de dosificación farmacéuticas, estos materiales se pueden seleccionar de los usados habitualmente en la técnica farmacéutica, incluidos los que se mencionan en el "*Pharmaceutical Excipients Handbook*" citado anteriormente, así como otros materiales tales como ingredientes activos que son adecuados para tales productos. A través de las vías del polvo, el líquido, o ambas, se pueden incorporar ingredientes tanto activos como inactivos, si bien a menudo se prefiere la vía del líquido para los ingredientes activos por motivos de eficiencia del material y control de localización.
55

Gracias a su capacidad para gestionar una gama de materiales farmacéuticos y controlar tanto la composición como la arquitectura a nivel local, 3DP se adapta de manera adecuada a la fabricación de formas de dosificación difíciles de falsificar, de acuerdo con la presente invención.

En un aspecto de la presente invención, se crean características externas que se pueden usar para identificar, distinguir o autenticar un producto genuino de uno falsificado. En una realización, la superficie de la forma de dosificación tiene una textura uniforme que se puede usar para identificarla.

5 Es posible obtener una forma de dosificación de este tipo utilizando 3DP, en donde la textura es resultado de la resolución del proceso. Como se ha mencionado anteriormente, la resolución global de la estructura creada es función del tamaño de la partícula de polvo, el tamaño de la gotita de líquido, la balística de la gotita-polvo, los parámetros de impresión (espaciados de gota en X, Y, Z), y las propiedades del material. De estos factores, el grosor de capa (es decir, espaciado de gotas en la dirección Z) puede ser el parámetro más importante, aun cuando se pueden utilizar otros factores. En términos generales, el grosor de capa en un trabajo de impresión debe ser mayor que el tamaño de partícula del polvo que se emplea, con el fin de facilitar la extensión del polvo y prevenir los daños en la superficie de la nueva capa o el desvío del material subyacente. En consecuencia, el grosor de capa puede estar comprendido en el intervalo de 50 a 1000 μm de tamaño, preferiblemente 100 a 500 μm . Las formas de dosificación producidas usando grosores de capa dentro de estos intervalos tenderán a generar una textura laminar en los lados que habitualmente resulta evidente a simple vista. La textura es especialmente evidente en cualquier superficie curva en la cara superior o inferior de la forma de dosificación.

Por lo general, las formas de dosificación creadas con el uso de 3DP pueden mostrar múltiples niveles de textura que se pueden utilizar para distinguir la forma de dosificación de potenciales falsificaciones. Puede ser posible identificar a simple vista el texturizado asociado con cualquiera o todos los espaciados de gota (X, Y, Z). Mediante el empleo de dispositivos apropiados, por ejemplo un microscopio electrónico, es posible detectar elementos de textura más pequeños relacionados con el tamaño de la partícula de polvo y la microestructura resultante de la pieza impresa. Con el empleo de tales dispositivos puede ser posible observar una forma de dosificación creada por 3DP con una magnificación suficiente que permita ver tanto la textura asociada con el espaciado de gotas (y el tamaño de gota) como la textura asociada con el tamaño de la partícula de polvo.

Es necesario señalar que un trabajo de impresión determinado puede no estar limitado a un único conjunto de estos parámetros para la totalidad de la estructura que se debe crear. Si se desea, se puede modificar cualquiera o todos los espaciados de gotas en regiones determinadas del trabajo de impresión. Este abordaje puede ser deseable, por ejemplo, para mejorar la resolución de las regiones superior e inferior de una forma de dosificación con superficies curvas, o para la fabricación de formas de dosificación usando múltiples polvos o mezclas de polvos en diferentes zonas del dispositivo. Como podrán apreciar los expertos en la técnica, existen también otras variaciones en torno a este tema. Se pueden lograr otras variaciones del texturizado laminar usando otros procedimientos de SFF, tal como lo reconocerán los expertos en la técnica.

En otra realización de la presente invención, la forma de dosificación puede tener un texto, logotipos u otras marcas superficiales que pueden estar definidas por regiones concretas con características superficiales en relieve o bajorrelieve, o que pueden estar definidas por patrones de colores, marcadores químicos o combinaciones de los mismos.

Si se emplea un procedimiento tal como 3DP, es posible crear regiones en relieve o bajorrelieve mediante la inclusión o exclusión específicas de gotas de líquido en el patrón impreso. Esta inclusión o exclusión de gotitas puede ser gestionada en la programación inicial de instrucciones para el dispositivo de 3DP, tal como se ha descrito anteriormente. La resolución sobre tales características depende de una serie de factores, pero por lo general se encuentra en el intervalo de 50 a 1.000 μm . Por consiguiente, el grosor de la línea usada en cualquier texto, logotipo u otra marca superficial puede hallarse dentro de este intervalo y, de este modo, se puede utilizar para crear rasgos sutiles o destacados en la superficie de una forma de dosificación que puedan distinguirla de las falsificaciones.

Cabe la posibilidad de crear características de resolución similar que incorporen colores o marcadores químicos. Esto se puede lograr imprimiendo las formas de dosificación usando dos o múltiples líquidos para aglutinar el polvo. En este caso, el primer líquido contiene el marcador químico y se puede depositar de manera específica dentro de un patrón de línea que constituye el texto, logotipos u otro tipo de marca superficial que se desee. El segundo líquido no contiene un marcador químico o contiene un marcador químico diferente del primero, y se puede utilizar para aglutinar el resto de la forma de dosificación. Se puede usar un método similar con tantos líquidos y marcadores químicos como sean necesarios para alcanzar los efectos deseados de crear la forma de dosificación y las características superficiales. Marcadores químicos según este método pueden incluir tinciones, pigmentos, sustancias que cambian de color, sustancias UV-activas o fluorescentes, ingredientes farmacéuticos activos o inactivos, o cualquier otro elemento químico apropiado que se pueda distinguir de los materiales que lo rodean empleando una técnica adecuada. Estas características pueden ser tan simples como un patrón de puntos o tan intrincadas como un patrón de código de barras apto para ser leído por un escáner.

Figura 1 ilustra una forma de dosificación 100 con múltiples regiones 110 que se distinguen por el uso de diferentes marcadores químicos. Estos marcadores están presentes tanto en la superficie externa de la forma de dosificación como en el interior, tal como se muestra en la vista de sección transversal.

De acuerdo con la presente invención, puede ser deseable que los rasgos de identificación de las formas de dosificación puedan ser observados tras la exposición a otras sustancias, como resultado de un cambio físico o

químico. Dicho cambio puede incluir la disolución preferencial de un material, o la reacción química de un material para modificar propiedades tales como el color o la firma espectroscópica, o cualquier otro cambio semejante capaz de aumentar u ofrecer un contraste entre la región de identificación y las zonas circundantes de la forma de dosificación. En una versión de esta realización, la sustancia que efectúa el cambio puede ser un artículo de uso relativamente frecuente en el ámbito doméstico que incluye un elemento químico deseado, entre los que se incluyen bicarbonato sódico (soda de hornear), vinagre (ácido acético diluido), licores fuertes tales como vodka (40% de etanol), alcohol de frotar (isopropanol diluido), leche (lactosa, crema, proteína de la leche), zumos (ácido cítrico, fructosa), aceite para cocinar, agua mineral con gas (ácido carbónico), azúcar (sacarosa), lejía para lavar (hipoclorito sódico), leche de magnesia (hidróxido de magnesio), o sal (cloruro sódico). Tal como se reconoce en las técnicas de química, se pueden utilizar otras sustancias de uso doméstico.

Las técnicas que se pueden usar para discernir las características distintivas de la presente invención incluyen observación directa a simple vista, microscopía óptica, microscopía electrónica, espectroscopia infrarroja (micro-FTIR), espectroscopia micro-Raman, perfilometría de superficie o cualquier otra técnica analítica capaz de distinguir diferencias físicas o químicas a la resolución de los rasgos que se describen en este documento. Se contempla la posibilidad de que determinadas mejoras de la resolución del proceso de fabricación o del equipo analítico permitan el uso de características distintivas de menor tamaño que las descritas en este documento.

En otra realización de la presente invención, la forma de dosificación puede comprender una estructura superior inusual tal como "bola en una jaula", "eslabones de cadena", "intersección de esferas", u otras formas complejas que puedan ser difíciles de reproducir o falsificar. Las estructuras de este tipo se pueden fabricar usando un procedimiento SFF tal como 3DP mediante la introducción de instrucciones para la máquina de suficiente complejidad y seleccionando materiales y parámetros de impresión con suficiente resolución para capturar la forma compleja deseada. Como se ha mencionado anteriormente, las instrucciones para la máquina pueden derivarse de una serie de fuentes, incluida la conversión de un diseño CAD u otro modelo sólido. Para la 3DP, la correspondencia de los conjuntos de materiales y parámetros de impresión para conseguir una resolución particular se puede llevar a cabo mediante la prueba sistemática de los tres espaciados de gotitas (X, Y, Z) y el volumen de la gotita para ajustar el nivel de saturación de líquido obtenido localmente en el polvo. Los expertos en la técnica conocen y utilizan habitualmente este método. En una realización relacionada, la forma de dosificación se puede fabricar durante el mismo proceso, y con materiales similares a los de un contenedor semejante a un envase de acondicionamiento, lo que da como resultado una estructura dentro de una estructura. Puede ser deseable fabricar una estructura de este tipo a través de 3DP.

Las formas de dosificación "bola en una jaula" 200, "eslabones de cadena" 300 e "intersección de esferas" 400 se ilustran en las Figuras 2, 3 y 4, respectivamente. En Figura 2, la bola 210 y la jaula 220 no están unidas entre sí y pueden moverse libremente de manera independiente. De modo similar, en Figura 3, los eslabones de cadena 310 también pueden moverse independientemente y no están unidos (aunque sí entrelazados). En Figura 4, las dos esferas 410 están conectadas como una sola pieza sólida, tal como están los segmentos 510 de la forma de dosificación 500 en Figura 5. La forma de dosificación de forma anular 600 en Figura 6 define un único canal axial junto con varios canales radiales en intersección.

Figura 7 ilustra una forma de dosificación 700 que comprende una estructura dentro de una estructura. En este caso, la estructura exterior se asemeja a las dos piezas 710 y 720 de una cápsula y el interior está relleno tanto con polvo suelto 730 como con otras estructuras esféricas 740. Una forma de dosificación de este tipo se puede fabricar directamente por un procedimiento de SFF tal como 3DP.

La mayoría de las formas de dosificación convencionales están diseñadas para que el paciente las pueda tragar con facilidad. En general, estas formas de dosificación tienen formas redondeadas y no más de una dimensión longitudinal (como ocurre en las cápsulas, comprimidos oblongos y cápsulas de gel). Las formas de dosificación descritas en este documento, con formas físicas globales inusuales, se pueden diseñar teniendo en cuenta estas circunstancias. Según la realización anterior, puede ser deseable crear una forma de dosificación cuyo aspecto sea semejante al de una cápsula, pero que incluya canales que atraviesen el dispositivo y que sean visibles como perforaciones en la superficie. De modo similar, puede ser deseable crear una estructura dentro de una estructura en la que la estructura interna comprenda una forma de dosificación con formas aptas para la deglución, y la estructura exterior comprenda una estructura de dispersión rápida cuya disolución se prevé que tenga lugar en la boca tras la administración, o fuera del organismo (similar al acto de "abrir" un envase). En el caso de una forma de dosificación de dispersión rápida en su totalidad, puede ser aceptable prácticamente cualquier forma, puesto que no está previsto que la forma de dosificación sea tragada intacta y, por consiguiente, no requiere bordes redondeados ni dimensiones concretas.

La presente invención proporciona formas de dosificación con características internas únicas que puedan ser difíciles de reproducir. Se incorporan patrones tridimensionales dentro de las formas de dosificación por medio de la localización específica de tinciones u otros marcadores físicos o químicos. Estos patrones se diferencian de las características y marcas superficiales que se han descrito anteriormente y no pueden apreciarse con la forma de dosificación intacta. Adicionalmente, pueden extenderse de manera más completa en el espacio del volumen de la forma de dosificación, pudiendo constituir disposiciones tridimensionales complejas que sean no concéntricas, asimétricas o muestren otras variaciones locales.

Estos patrones pueden extenderse de manera global por todo el dispositivo, o pueden estar confinados a regiones específicas de las formas de dosificación, o combinaciones de estas opciones. Después de romper o dividir las formas de dosificación, estos patrones pueden ser observados fácilmente, o puede ser necesario exponerlos a sustancias químicas o habituales para observarlos, o pueden requerir el uso de equipos analíticos para la detección, o combinaciones de estas opciones. Por medio de la rotura o división de las formas de dosificación pueden apreciarse múltiples patrones por diferentes métodos. Se pueden diseñar patrones tridimensionales para exponer patrones bidimensionales en las superficies interiores expuestas de las formas de dosificación cuando éstas se rompen o dividen a lo largo de ejes específicos de las formas de dosificación.

Con el empleo de un procedimiento como 3DP se pueden depositar múltiples líquidos en regiones preseleccionadas en el interior del dispositivo con el fin de crear patrones o características internas según esta realización. Como se ha descrito anteriormente, uno o más de estos líquidos pueden contener los marcadores deseados y se pueden usar para imprimir un patrón de gotitas apropiado para los fines de identificación y definidos previamente en las instrucciones de la máquina. Las sustancias químicas elegidas y las técnicas analíticas que pueden ser aplicables son similares a las descritas más arriba para las características y marcas externas. Del mismo modo, tal como se ha descrito anteriormente, estas características pueden tener resoluciones en el intervalo de 50 a 1.000 μm y pueden ser tan simples como un patrón de puntos o tan intrincadas como un patrón de código de barras. Estas características pueden apreciarse fácilmente, o pueden requerir ser expuestas a sustancias químicas, incluidos los artículos de uso doméstico. Se considera que el uso de características de menor tamaño, basado en tecnología de impresión y equipos analíticos con mayor resolución que la disponible en la actualidad, está comprendido dentro del ámbito de la presente descripción.

Las formas de dosificación están diseñadas para partirse en una o múltiples maneras predeterminadas para exponer los patrones internos usados para su autenticación. Con el empleo de 3DP se pueden crear estas formas de dosificación a través del diseño de una separación mayor entre gotitas o eliminando las gotitas del todo, u otras modificaciones de la estructura o composición a lo largo de la línea de fractura diseñada. Al igual que en el caso de las características descritas anteriormente, los detalles de la línea de fractura se pueden definir en el conjunto inicial de instrucciones de la máquina para generar formas de dosificación. La identificación de parámetros concretos para una línea de fractura efectiva se puede obtener por iteración. En el caso de un espaciado más ancho para las gotitas a lo largo de la línea de fractura, el ensayo se puede llevar a cabo usando múltiplos del espaciado normal entre gotitas hasta alcanzar las propiedades deseadas. En el caso de la exclusión de gotitas, el ensayo se puede realizar eliminando gotitas con una frecuencia creciente a lo largo de la línea de fractura deseada, por ejemplo, dejando de imprimir una de cada cinco, o una de cada cuatro o una de cada tres gotitas que se imprimirían normalmente en ese espacio. Tal como lo reconocen los expertos en la técnica, es posible también utilizar otros abordajes o metodologías para obtener los resultados deseados.

En una realización, se puede generar un patrón interno que esté situado inmediatamente bajo la superficie externa de la forma de dosificación, de modo que permita la observación del patrón a través de la superficie externa. En una variación de esta realización, la forma de dosificación se puede crear mediante una etapa inicial de SFF tal como 3DP y un procesamiento posterior tal como compresión. En esta variación, el patrón puede no ser apreciable en el intermedio de la forma de dosificación resultante del proceso SFF, pero puede hacerse visible en la forma de dosificación final resultante de la compresión.

Anteriormente, se han citado algunos ejemplos de patrones y estructuras internas. En la Figura 1, el patrón exterior de marcadores químicos 110 mostrado refleja también el patrón interno de la forma de dosificación. En las Figuras 2, 3 y 7 se crean estructuras físicas que son internas con respecto a las restantes.

Figura 8 contiene múltiples vistas de una forma de dosificación 800 con patrones internos que pueden observarse rompiendo o dividiendo la forma de dosificación 800. Estos patrones incluyen letras y números que están situados a lo largo de diferentes ejes 810 de la misma forma de dosificación, códigos de lote 820 y otros patrones internos 830 que pueden ser usados para identificación.

Un aspecto adicional más de la presente invención incluye el uso de técnicas de fabricación de formas libres sólidas (SFF) para producir formas de dosificación que resultan difíciles de falsificar. En una realización preferida, la técnica SFF usada puede ser la impresión tridimensional (3DP). Aunque los ejemplos de esta descripción se detallan en su mayor parte en términos de impresión tridimensional, se pueden utilizar otras técnicas de SFF, de acuerdo con el conocimiento de la correspondiente técnica de procesamiento. En estos procesos de SFF, la capacidad para cambiar y fabricar rápidamente un prototipo de una nueva versión de una forma de dosificación se considera conveniente para los intentos de combatir la falsificación farmacéutica. De manera similar, la capacidad de combinar una o múltiples técnicas SFF con procedimientos más tradicionales tales como compresión, recubrimiento y el acabado o impresión de superficie también es ventajosa en la creación de formas de dosificación con múltiples características que se pueden usar para la autenticación.

Se puede utilizar un método de autenticación de formas de dosificación de la presente invención. Este método puede incluir la correspondencia de un patrón interno o externo, tales como los descritos anteriormente, con un estándar de referencia. El estándar se puede proporcionar en el prospecto de envase o se puede acceder al mismo a través de una conexión segura de Internet u otro medio. El método puede requerir la introducción de información

5 en un formulario localizado en la red, tales como uno o múltiples códigos del producto del acondicionamiento primario y la selección de uno o múltiples patrones internos o externos de la forma de dosificación en base a un listado de muchos patrones disponibles en el formulario. Los códigos de producto o los patrones internos o externos pueden derivarse de manera aleatoria a partir de un conjunto mucho mayor de opciones disponibles, con un porcentaje bajo de las combinaciones totales que se utilizan en cualquier momento. La técnica de autenticación puede incluir la separación y adición de los dígitos individuales de uno o múltiples códigos numéricos para obtener un segundo valor, por ejemplo, 19704 generaría el número 21. El código numérico puede estar en la superficie o el interior de la forma de dosificación, y la suma de los dígitos del código puede corresponder con la cantidad o concentración de un marcador químico usado para indicar el código. Puede ser deseable que los patrones internos o externos o códigos sean escaneados usando un escáner de ordenador, un lector de códigos de barras u otro dispositivo adecuado para la captura de las características del patrón o código, con suficientes resolución y detalle para permitir una identificación apropiada.

10 Las secciones anteriores describen una serie de aspectos de la presente invención que pueden funcionar por sí solos o combinados para intentar disuadir la falsificación farmacéutica. Cabe esperar que se prefieran combinaciones de uno o más de los aspectos enumerados anteriormente en la práctica de la presente invención, dado que ofrecen múltiples niveles de protección contra potenciales falsificaciones.

REIVINDICACIONES

1. Una forma de dosificación impresa de manera tridimensional (3DP) que comprende:
- a) una matriz sólida que comprende al menos un ingrediente activo y al menos un ingrediente inactivo;
 - b) al menos uno o múltiples marcadores químicos que definen uno o múltiples patrones tridimensionales internos que se pueden usar para autenticar la forma de dosificación;
- 5
- en donde el o los múltiples patrones tridimensionales internos
- i. forman estructuras tridimensionales complejas que son no concéntricas, asimétricas o muestran alguna otra variabilidad local,
 - ii. se extienden de manera global a lo largo de la forma de dosificación, están confinadas a regiones específicas de la forma de dosificación, o una combinación de estas opciones, y
 - iii. no se pueden observar por completo con la forma de dosificación intacta; y en la que el o los múltiples marcadores químicos se seleccionan del grupo que consiste en tinciones, pigmentos, sustancias que cambian de color, sustancias UV-activas y sustancias fluorescentes; y
- 10
- c) una o múltiples líneas de fractura; en donde la forma de dosificación está diseñada para romperse de una o múltiples maneras predeterminadas para poner en evidencia el o los múltiples patrones tridimensionales internos citados.
- 15
2. La forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que uno o múltiples marcadores químicos resultan imperceptibles a simple vista.
- 20
3. La forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que uno o múltiples patrones internos son detectables inmediatamente bajo la superficie exterior de la forma de dosificación.
4. La forma de dosificación según la reivindicación 1 que comprende, además, una característica externa que se usa para identificar, distinguir o autenticar una forma de dosificación genuina de una falsificada.
- 25
5. La forma de dosificación según la reivindicación 4, en la que la característica externa comprende un logotipo, regiones específicas con características superficiales en relieve o bajorrelieve, un patrón de color, un patrón de marcador químico, o una combinación de los mismos.
- 30
6. La forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que tras la rotura o la división de la forma de dosificación el o los múltiples patrones tridimensionales internos resultan fácilmente apreciables, requieren ser expuestos a una sustancia química o habitual para su observación, exigen el uso de un equipo analítico para su detección, o una combinación de estas opciones.
7. La forma de dosificación según la reivindicación 1, en la que la forma de dosificación comprende una o múltiples piezas engranadas.

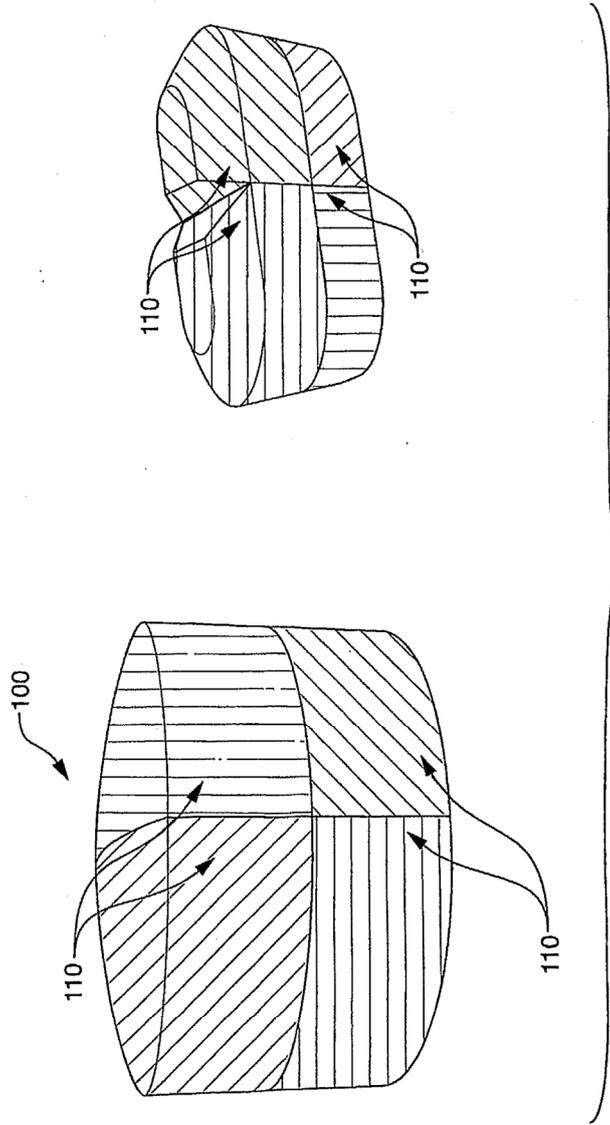


FIG. 1

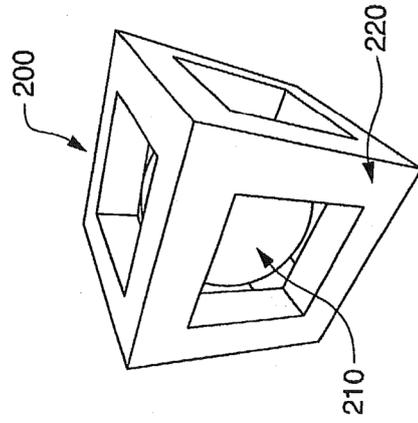


FIG. 2

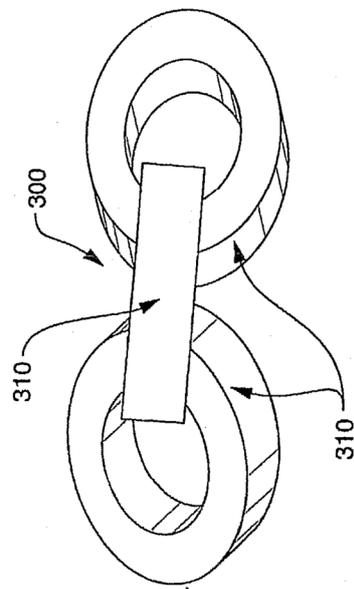


FIG. 3

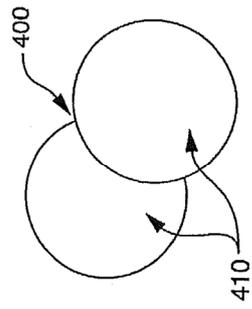


FIG. 4

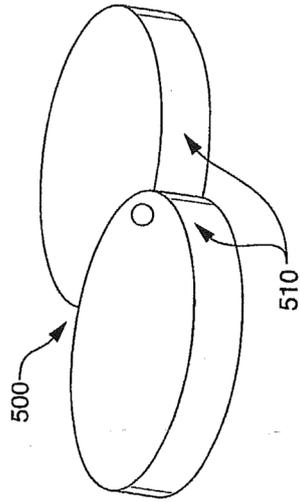


FIG. 5

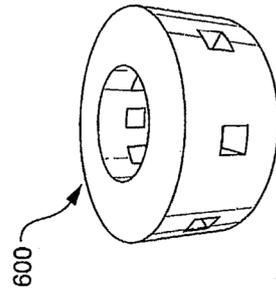


FIG. 6

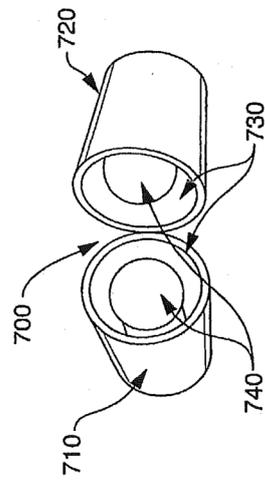


FIG. 7

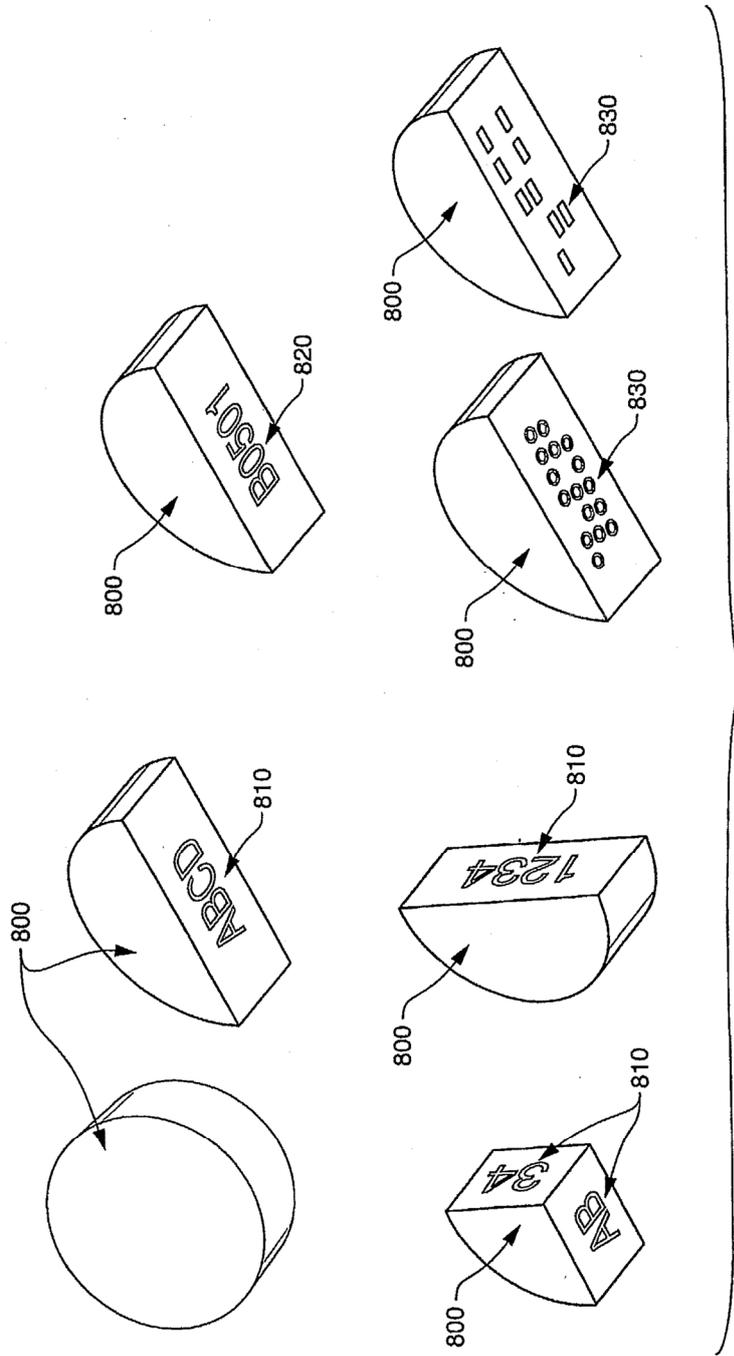


FIG. 8