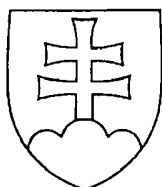


SLOVENSKÁ REPUBLIKA

(19) SK



ÚRAD  
PRIEMYSELNÉHO  
VLASTNÍCTVA  
SLOVENSKEJ REPUBLIKY

ZVEREJNENÁ  
PATENTOVÁ PRIHLÁŠKA

- (22) Dátum podania prihlášky: 3. 8. 2000  
(31) Číslo prioritnej prihlášky: 60/147 406  
(32) Dátum podania prioritnej prihlášky: 5. 8. 1999  
(33) Krajina alebo regionálna organizácia priority: US  
(40) Dátum zverejnenia prihlášky: 10. 9. 2002  
Vestník ÚPV SR č.: 09/2002  
(62) Číslo pôvodnej prihlášky v prípade vylúčenej prihlášky:  
(86) Číslo podania medzinárodnej prihlášky podľa PCT: PCT/US00/21149  
(87) Číslo zverejnenia medzinárodnej prihlášky podľa PCT: WO01/10464

(11), (21) Číslo dokumentu:

179-2002

(13) Druh dokumentu: A3

(51) Int. Cl.<sup>7</sup>:

A61K 47/00,  
A61K 9/48,  
A61K 9/20,  
A61K 9/44,  
A61K 9/28,  
A61K 9/42,  
A61K 9/36

(71) Prihlasovateľ: DIMENSIONAL FOODS CORPORATION, Boston, MA, US;

(72) Pôvodca: Begleiter Eric, Boston, MA, US;

(74) Zástupca: PATENTSERVIS BRATISLAVA, a. s., Bratislava, SK;

(54) Názov: Požívateľné holografické produkty, hlavne farmaceutické, spôsoby a zariadenie na ich výrobu

(57) Anotácia:

Požívateľné výrobky, ako sú jednotkové dávkovacie formy farmaceuticky aktívnych látok obsahujú vrstvu materiálu, ktorá môže prijať a uchovať vysoko rozlišovací mikroreliéf, ktorý môže prenášať informácie. Mikroreliéf je tepelne tvarovateľný a výhodne vytvorený z vodného roztoku HPMC a/alebo HPC plus plastifikátor a farbivo. Ďalšie prísady, ako sú spevňovače, povrchovo aktívne činidlá a adhérenty možno použiť podľa použitia. Materiály sú zvolené a ich pomery určené tak, aby kontrolovali blednutie alebo zmenu farby viditeľného obrázku alebo efektu vytvoreného reliéfom, aby sa zobrazilo vystavenie neprijateľnému stupňu tepla alebo vlhkosti. Dávkovacia forma môže byť vrstva obsahujúca sama osebe reliéf s farmaceutikom v nej. Potiahnuté tablety sú vytvorené tak, aby odolávali zdvojovaniu. Aby sa takéto dávkovacie formy vyrobili, potiahnuté jadro sa dopravuje spolu s pružnou maticou alebo prenášacou doskou, ktorá môže teplom kopírovať mikroreliéf na vonkajšiu vrstvu dávkovacej formy, potom nasleduje chladenie a uvoľnenie prenášacej dosky z povlaku.

14980

**Poživatelné holografické produkty, hlavne farmaceutické a spôsoby a zariadenie na ich výrobu**

Oblasť techniky

Vynález sa týka hlavne pevných dávkovacích foriem, nesúcich vysoko rozlišovacie ohybové reliéfy vhodné na prenášanie informácie, ako je prestavba holografických obrazcov, rovnako tak ako spôsobu a zariadenie na ich výrobu.

Doterajší stav techniky

Vytváranie holografických obrázkov s použitím jemných ohybových obrazcov, osvetľovaných laserovým svetlom, je známe. „Hologramy“ s bielym svetlom sú tiež známe. Všeobecný príklad Bentonových „hologramov“ s bielym svetlom je vytváranie obrazcov na kreditných kartách a pod., aby sa zabránilo falšovaniu informácií nesených kartou a aby sa zlepšila ich vizuálnych estetika. Známe obrázky zahŕňajú obrazce v podobe dúhy, obrázky s meniacimi sa farbami alebo prestavovanie obrázkov alebo ich častí zmenou uhlu pohľadu.

Zatiaľ čo je známe vytlačiť vhodný reliéf na časti v podstate plochej fólie z plastického materiálu, ako sa to uskutočňuje pri vytvorení kreditnej kary, vo vyhrievanej kovovej forme, výroba vysoko rozlišovacích ohybových reliéfov na poživatelných výrobkoch predstavuje zvláštne problémy. Materiály vhodné na prijatie a uchovanie ohybových reliéfov na poživatelných výrobkoch nemusia byť iba schopné prijať jemný obrazec, napr. 1000 až 5000 riadkov na mm a byť schopné udržať tento jemný obrazec (zostať stabilný), ale musia byť tiež potravinársky bezpečné a stráviteľné (chutné). Zachovanie

reliéfu vyžaduje odolnosť proti mechanickému poškodeniu počas pravidelného používania rovnako tak ako proti nepriaznivým účinkom vody, hlavne vlhkosti zo vzduchu a tepla. Požívatiny by mali byť tiež stráviteľné, čo obvykle znamená, že by mali byť vodou rozpustné. (Sú známe farmaceutické dávkovacie systémy, ktoré sa spoliehajú na kyselinu v žalúdku, ktorá rozpúšťa povlak, alebo ktoré majú v podstate nestráviteľný povlak s malými otvormi, ktorými sa uvoľňuje farmaceuticky aktívna látka.)

US patent č.4 668 523 (Begleiter) popisuje systém na uplatnenie vysoko rozlišovacej ohybovej mriežky na potravinárskych produktoch na výrobu požívateľných hologramov.

Zatiaľ čo sa dokázalo, že ohybové reliéfy vyrobené dehydratáciou vo formách sú schopné vytvoriť farbu a iné vizuálne efekty na bonbónoch a iných potravinárskych výrobkoch, neboli zatiaľ použité komerčne v dávkovacích podobách, ako majú lieky. Avšak komerčná výroba malých, holografy nesúcich výrobkov nesie so sebou nižšie uvedené problémy, nerátajúc s použitím známych spôsobov na vytvorenie holografických potravín, ako sú lízatka.

Farmaceutické produkty sa obvykle predávajú pevne a použiteľné v množstve podôb, každá znamená jednotku dávky farmaceutickej aktívnej dávky. Typické formy obsahujú tabletky zo zlisovaného prášku a potiahnuté tablety. Tento termín tiež obsahuje tobolky s tvrdým plášťom a tobolky s mäkkým gelom. Na účely tohto použitia sa tieto a iné jednotkové dávkovacie podávacie formy nazývajú „dávkovacie formy“. Tieto dávkovacie formy obvykle obsahujú jadro, ktoré naopak obsahuje farmaceuticky aktívnu zložku a farmaceuticky prijateľný inertný nosič. V mnohých prípadoch dávkovacia forma tiež obsahuje vonkajšiu vrstvu, ktorá obaluje jadro, chráni ho, zadržiava ho (napr. tobolky zadržiavajúce granulovaný, práškový alebo viskózný materiál jadra) a/alebo vytvára spojivo pre

nosný materiál, ktorý uľahčuje použitie dávkovacej formy, napr. „tlmivý“ povlak na tabletkách aspirínu.

Vo farmaceutickej oblasti je dôležité spoľahlivo identifikovať a rozlíšiť jeden výrobok od druhého. Spotrebiteľ si potrebuje byť istý, ktorý liek si berie. Výrobca ma záujem na zaistení druhu tovaru a predĺženej vernosti druhu tovaru. Je tiež predmetom záujmu, aby bolo možné odlíšiť falzifikáty a úplne rozlíšiť dávkovacie formy, napr. na použitie pri dvojitych slepeckých testoch.

Farmaceutiká a potravinársky tovar bol obmedzený na použitie určitých PDA a iných medzinárodne odskúšaných farieb, vyrábaných chemicky z farbív. Mnoho štátov má rôzne predpisy stanovujúce použitie týchto chemikálií a to vedie k ťažkostiam pri vytváraní jednotnej zhody výrobkov farmaceutických spoločností cez medzinárodné hranice. Ďalej by bolo potrebné mať schopnosť vyrábať väčšiu rozmanitosť farieb, ako je niekoľko, ktoré majú regulárne schválenie - hlavne „dúhové“ efekty vyrábané vzájomným pôsobením niekoľkých farieb postupne sa meniacich vlnových dĺžok.

Sledovaním podmienok skladovania je dôležité zabrániť zdvojovaniu výrobku.

„Edible Holografy: The application of holographic techniques to food processing“, SPIE, Vol, 1462, „Practical Holography V“ (1991) str.102 až 109 popisujú použitie lisovacej matrice na zlisovanie prášku do tabliet pri súčasnom použití kovovej raziacej dosky na vytlačovanie mikroreliefu, keď sa prášok stáva pevným jadrom v lise na tablety. Rýchle opotrebovanie a ťažkosti s uvoľňovaním zlisovaného jadra z matrice sú práve niektoré problémy, ktoré obmedzujú použitie tejto techniky.

Všeobecne povedané, komerčne životaschopný systém holograficky predávanej informácie na farmaceutiká musí vyhovovať ešte mnohým ďalším požiadavkám, ako sú tie vpredu uvedené pre potravinárske výrobky. Hlavný rozdiel je, že

farmaceutické dávkovacie formy sú „neusadené“, t.j. nie sú naliate do formy ako kvapalina, ako je to pri tvrdých bonbónoch. Tiež sú farmaceutické dávkovacie formy malé v porovnaní s doterajšími požívateľnými výrobkami ako sú lízatka a môžu mať nie rovinnú vonkajšiu plochu, na ktorú by bolo potrebné naniest' holografický ohybový obrazec. Ďalej materiál, na ktorom je mikrorelief vytvorený, nesmie nepriaznivo ovplyvňovať farmaceuticky aktívnu zložku(y), aby neznížil jej účinnosť a nemal by byť ani inak nežiadúci pri používaní, napr. alergenickej. Obrázok tvoriaci mikrorelief na dávkovacej forme musí byť tiež spoľahlivo trvanlivý a stabilný počas výroby, balenia dopravy a za prijateľných skladovacích podmienok, t.j. podmienok, ktoré nepriaznivo neovplyvňujú účinok alebo požadovanú životnosť dávkovacej formy. Mikrorelief by mal mať tiež dlhú skladovateľnosť, čo vyžaduje vysokú odolnosť proti zmenám tvaru v mikromerítke, vplyvom mechanického napätia a rozpadu vplyvom teplotných zmien alebo absorpcie vlhkosti. Takýto mikrorelief sa považuje za „stabilný“. Ak sa použije ako vrstva na jadre, vrstva obsahujúca relief by sa nemala oddeliť alebo „tvoriť bublinky“. Bublínky sa väčšinou robia, keď sa použije teplo na nanášanie alebo uskutočňovanie vrstvy.

Vhodné mikroreliefy používané na farmaceutikách by mali byť zlučiteľné s moderným vybavením a technikami na výrobu dávkovacích foriem a mali by byť hospodárne vo svojom zavádzaní. Mikrorelief nesmie tiež znižovať účinnosť farmaceutík. Každé teplo, použité ako súčasť výrobného procesu na uskutočnenie mikroreliefu, by nemalo znížiť účinnosť farmaceuticky aktívnej(-ych) zložky(-iek). Zatiaľ čo sa hologramy prenášajú a vytvárajú na rovinných plochách, potiahnuté tablety s rovinnými plochami majú sklon navzájom k sebe priľnúť, alebo sa „zdvojovať“ počas procesu potahovania. Výroba ohybových mikroreliefov na potiahnutých výrobkoch by mala zabrániť zdvojovaniu, aby sa zachovali prijateľné pomery

výťažnosti. Vhodné mikroreliéfy by mali byť tiež vytvorené s použitím materiálov, ktoré nevyžadujú regulárne schválenie.

Je tiež potrebné vedieť, či sa požívateľnosť produktu zachová i po výrobe a skladovaní. Inak povedané, bude užitočné mať ľahko viditeľný indikátor histórie prostredia každej danej dávkovacej formy. Takýto indikátor napr. by mal spoľahlivo udávať, či bola dávkovacia forma vystavená vysokým teplotám, napr. nad 38°C (100°F) a vysokým, vlhkostiam, napr. nad 80% relatívnej vlhkosti (RH), počas nejakého dlhšieho časového obdobia počas skladovania pred predajom alebo použitím. Tento problém je všeobecne riešený vytlačením dátumu, kedy končí jeho platnosť na obale výrobku. Bolo by však lepšie, keby existoval nejaký viditeľný ukazovateľ účinnosti výrobku ako takého.

Je preto hlavnou úlohou vynálezu vytvoriť požívateľný výrobok, obsahujúci dávkovaciú formu v akomkoľvek množstve rôznych tvarov a konfigurácií, ktorý ma stabilný mikroreliéf, ktorého stabilitu možno kontrolovať a ktorý bude obsahovať informácie, ako sú viditeľné holografické obrázky a efekty.

Ďalšou úlohou je vytvoriť zvláštny, dokonalejší materiál, spôsob a zariadenie na výrobu takého výrobku, ktoré sú cenovo výhodné a zlučiteľné s moderným vysoko rýchlostným výrobným zariadením, ako sú zariadenia na poťahovanie tabliet.

Ešte ďalšou úlohou vynálezu je vytvoriť systém na nanášanie holografických identifikačných značiek pre široký rozsah požívateľných výrobkov v širšom rozsahu foriem.

Inou úlohou vynálezu je vytvoriť vizuálny ukazovateľ kontroly akosti na každej dávkovacej forme v podobe hologramu, ktorý sa viditeľne mení, ak bola dávkovacia forma vystavená drsným nepriaznivým teplotným podmienkam alebo vlhkosti.

Ďalšou úlohou vynálezu je vytvoriť systém kontroly a zisťovania falšovaných dávkovacích foriem.

Ešte ďalšou úlohou vynálezu je vytvoriť dávkovacia formu s ukrytými identifikačnými znakmi, vhodnými na použitie v dvojitych slepeckých štúdiách.

Inou úlohou vynálezu je vytvoriť hore uvedené výhody, bez toho, aby bolo potrebné nové regulátorne schválenie dávkovacej formy.

Ešte ďalšou úlohou vynálezu je vytvoriť farebné a viditeľné obrázky a efekty na potravinových výrobkoch a farmaceutikách, (1) bez použitia farieb regulovaných FDA, farbív, atramentov alebo kovov, alebo (2) farbami inými ako tými, ktoré sú schválené FDA alebo (3) s použitím FDA schválených farbív iba ako kontrastných farieb, aby sa holografické efekty a obrázky vytvorili ľahšie viditeľné.

#### Podstata vynálezu

Podstata vynálezu spočíva v tom, že sa vytvoria farmaceutické dávkovacie formy a iné požívateľné výrobky, nesúce na sebe mikrorelief a hlavne vysoko rozlišovací ohybový relief. Ohybový relief je lisovaný za tepla vo vrstve vhodného materiálu a akonáhle je vytvorený, je stabilný. Podstatou vynálezu sú ďalej materiály, zariadenia a spôsoby, ktorými sa takýto ohybový relief môže naniesť. Pomocou vynálezu možno mikrorelief schopný ohýbať svetlo naniesť priamo na výrobok napr. v dávkovacej forme.

Predložený vynález umožňuje sledovanie skladovacích podmienok, aby sa zabránilo spojeniu výrobkov. Požívateľné ohybové mriežky ako štruktúrna zložka dávkovacej formy majú schopnosť urobiť pre pozorovanie prostým okom viditeľné mikroskopické zmeny, spôsobené teplom a vlhkosťou, ktoré sa môžu odlišovať hĺbkou a rozpätím mriežky a tak meniť spôsoby, akými navzájom pôsobia so svetlom. Tak celkové zmeny povlaku, ako je roztiahnutie a i tak malé, ako je vlnová dĺžka svetla,

možno zistiť prostým okom cez zmenu uhlu prestavby farieb a ohybovú účinnosť.

Vynález poskytuje ekonomickú výrobu požívateľných farieb bez toho, by bolo nutné pridávať do výrobku nežiadúce materiály, ako sú určité farbivá, atramenty, hliníkové organické farbivá a kovy, ako je zlato alebo striebro, alebo nerasty, ako je sluda.

V jednom vyhotovení podľa tohto znaku sa vynálezom poskytne dávkovacia forma obsahujúca:

- jadro, ktoré obsahuje farmaceuticky aktívnu látku a farmaceuticky prijateľný nosič;
- teplom lisovateľnú pevnú vonkajšiu vrstvu pokrývajúcu toto jadro a mikrorelief v tejto vrstve.

Vrstva materiálu, nesúca mikrorelief je v jednej podobe miska potiahnutá na jadre a úplne ho obklopujúca. V inej podobe táto vrstva čiastočne pokrýva jadro. Môže byť natlačená alebo nalaminovaná na jadro. V ešte inej podobe vrstva sama o sebe môže obsahovať farmaceuticky aktívny materiál a tvoriť celú dávkovaciu formu.

Táto vrstva je vytvorená z vodného roztoku teplom lisovateľného materiálu zvoleného zo skupiny obsahujúcej modifikovanú celulózu, modifikovaný jedlý škrob, želatínu, vosky, rastlinnú živicu a ich kombináciu. Výhodné materiály obsahujú modifikovanú celulózu, hlavne hydroxypropylmetylcelulózu (HPMC), hydroxylpropylcelulózu (HPC) a ich zmesi.

Materiál tiež s výhodou obsahuje plastifikátor a farbivo. Voľba plastifikátora a/alebo teplom lisovateľného materiálu a ich pomerných zmesí sa zvolí a počas určitej doby sa kontroluje citlivosť mikroreliefu na vlhkosť. Oleje a vosky s meniacimi sa bodmi tavenia zmiešané s vrstvou poskytujú kontrolu citlivosti reliefu počas času na teplotu. Blednutie alebo zmena farby (vplyvom zmeny uhlu prestavby) viditeľného obrázku alebo efektu tvoreného mikroreliefom poskytujú

viditeľný ukazovateľ histórie prostredia dávkovacej formy a jej integrity. Vhodné vosky obsahujú parafín (nízky bod topenia) a kamuba (vysoký bod topenia). Vhodné hygroskopické plastifikátory obsahujú dextrózu (vysoko hygroskopická) a propylénlykol.

Ak sa vyrábajú dávkovacie formy potiahnutím v bubnovom nanášacom stroji, jadro sa vytvorí tak, aby odolávalo rozdeľovaniu zmenšením veľkosti rovinatej plochy na najkrajnejšej ploche dávkovacej formy a konvexným zakrivením najkrajnejších plôch, hlavne čelných plôch tabliet. Zmenšenie rovinatej plochy obsahuje vytvorenie vybrania v každej čelnej ploche tabliet s v podstate plochým dnom, ktorý preberá a pridržuje mikrorelief.

Podstata spôsobu vytvorenia mikroreliefu na dávkovacej forme podľa predloženého vynálezu spočíva v tom, že obsahuje kroky:

- a. potiahnutie jadra vrstvou teplom lisovateľného materiálu, ktorý môže prevziať a pridržať holografický ohybový obrazec;
- b. vytvorenie dosky, majúcej holografický ohybový obrazec, vyhotovený na aspoň časti jej prvej plochy;
- c. dopravu potiahnutých jadier do polohy proti prvej ploche;
- d. ohriatie aspoň jednej dosky a potiahnutie vrstvy počas alebo pred tým, ako sa uvedú do polohy proti sebe;
- e. zatlačenie prvej plochy dosky do potiahnutej vrstvy na okopírovanie holografického ohybového obrazca do potiahnutej vrstvy;
- f. ochladenie potiahnutej vrstvy takto okopírovanej; a
- g. sňatie prvej doskovej plochy z povlečenej vrstvy.

Podstata zariadenia na plynulú (nedávkovanú) výrobu mikroreliefu na jadre, ktoré môže obsahovať farmaceuticky aktívnu látku a ktoré je potiahnuté tenkou vrstvou za tepla lisovateľného materiálu spočíva v tom, že obsahuje

- dopravník, ktorý nesie potiahnuté jadrá prvým smerom, dosku obsahujúcu holografický ohybový obrazec na jednej svojej ploche obrátenej k potiahnutému jadru na dopravníku, doska je pohyblivá v prvom smere koordinovane so smerom pohybu dopravníka a jednu plochu má doska v určitom odstupe od potiahnutých jadier,
- ohrievač na rýchle zvýšenie teploty jednej z dosiek a tenkej vrstvy povlaku na úroveň, kedy je potiahnutá vrstva tvarovateľná,
- zariadenie na pritlačenie jednej plochy dosky na potiahnutú vrstvu po ohriatí, aby sa ohybový obrazec okopíroval do potiahnutej vrstvy,
- chladič na rýchle zníženie teploty potiahnutej vrstvy, aby sa stabilizoval ohybový obrazec na potiahnutej vrstve, a
- zariadenie na oddelenie jednej plochy dosky od potiahnutej vrstvy.

Tieto a ďalšie znaky a úlohy budú ľahko zrozumiteľné z nasledujúceho podrobného popisu príkladných vyhotovení a pripojených výkresov.

#### Prehľad obrázkov na výkrese

Príkladne vyhotovenie vynálezu je znázornené na pripojených výkresoch, kde:

Obr.1 je nárys potiahnutej tablety so zakrivenou čelnou plochou podľa predloženého vynálezu;

Obr.2 je pôdorys inej potiahnutej tablety so zakrivenou čelnou plochou podľa predloženého vynálezu s popisom na jednej čelnej ploche;

Obr.2A je čelný nárys tablety z obr.2;

Obr.2B je bokorys tablety z br.2 a 2A

Obr.2C je detailný pohľad na popis vo vertikálnom reze 2C-2C z obr.2;

Obr.3 je pôdorys odpovedajúci obr.2, alternatívneho vyhotovenia podľa predloženého vynálezu s rovinnými čelnými plochami a šikmými okrajmi;

Obr.3A je nárys potiahnutej tablety z obr.3;

Obr.3B je bokorys tablety znázornenej na obr.3;

Obr.3C je detailný pohľad na popis vo vertikálnom reze 3C-3C z obr.3;

Obr.4 je pôdorys odpovedajúci obr.3, inej potiahnutej tablety podľa predloženého vynálezu s plochými strednými čelnými plochami a guľatými okrajmi;

Obr.4A je nárys tablety z obr.4;

Obr.4B je bokorys tablety znázornenej na obr.4;

Obr.4C je detailný pohľad vo vertikálnom reze 4C-4C z obr.4;

Obr.5 je pôdorys potiahnutej tablety s rovnou čelnou plochou podľa predloženého vynálezu so stredným výrezom a zaoblenými okrajmi;

Obr.5A je nárys tablety znázornenej na obr.5;

Obr.5B je bokorys tablety znázornenej na obr.5;

Obr.5C je detailný pohľad vo vertikálnom reze 5C-5C z obr.5;

Obr.6 je pôdorys alternatívneho vyhotovenia potiahnutej tablety s rovnou čelnou plochou s dvojitým výrezom podľa predloženého vynálezu;

Obr.6A je nárys tablety znázornenej na obr.6;

Obr.6B je bokorys tablety znázornenej na obr.6;

Obr.6C je vertikálny rez 6C-6C z obr.6;

Obr.7 je bokorys tablety podľa predloženého vynálezu častí vrstvy obsahujúcej mikroreliefný obrazec, ktorý je prilepený na jadre tablety;

Obr.8 je perspektívny pohľad na tobolku podľa predloženého vynálezu s odrezanou časťou, aby mohol byť znázornený voľný alebo viskózný jadrový materiál obsiahnutý vnútri a kde tobolka ako taká má na sebe vytvorený mikroreliefný obrazec;

Obr.9 je perspektívny pohľad na mäkkú gelovú kapslu podľa predloženého vynálezu s odrezanou časťou, aby mohol byť znázornený viskózný jadrový materiál obsiahnutý vnútri a kde kapsla ako taká má na sebe vytvorený mikroreliefný obrazec;

Obr.10 je bokorys holografickej dávkovacej formy podľa predloženého vynálezu, kde vrstva nesúca mikroreliefný obrazec ako taký má v sebe farmaceuticky aktívnu zložku(y);

Obr.11 je perspektívny pohľad na balíček s niekoľkými dávkovacími formami;

Obr.12 A-H každý znázorňuje alternatívne usporiadanie ako pôdorysy tak bokorysy, s výnimkou obr.12C, ktorý je iba pôdorys, podľa predloženého vynálezu na kontrolu zdvojenia potiahnutých tabliet;

Obr.13 je zjednodušený perspektívny pohľad na zariadenie pásového typu podľa predloženého vynálezu s pohybujúcou sa dopravnou doskou na výrobu holografických farmaceutík tiež podľa predloženého vynálezu;

Obr.14 je bokorys zariadenia znázorneného na obr.13;

Obr.15 je detailný perspektívny pohľad na pohybujúcu sa dopravnú dosku za tepla lisujúcu zostavu znázornenú na obr.13 a 14;

Obr.16 je zjednodušený perspektívny pohľad na zariadenie pásového typu s dvojitou pohyblivou dopravnou doskou podľa predloženého vynálezu na výrobu holografických farmaceutík tiež podľa predloženého vynálezu;

Obr.17 je bokorys zariadenia znázorneného na obr.16;

Obr.18 je zjednodušený perspektívny pohľad na alternatívne vyhotovenie zariadenia pásového typu s dvojitou pohyblivou dopravnou doskou podľa predloženého vynálezu na výrobu holografických farmaceutík;

Obr.19 je bokorys zariadenia z obr.18;

Obr.20 je pôdorys dopravného pásu s doskovými segmentmi podľa predloženého vynálezu;

Obr. 20A je 20A-20A z obr.20;

Obr.21 je zjednodušený perspektívny pohľad na lineárny typ zariadenia s rámovými dopravnými doskami na výrobu holografických farmaceutík podľa predloženého vynálezu;

Obr.22 je detailný perspektívny pohľad na rámovú dopravnú doskovú jednotku znázornenú na obr.21;

Obr.23 je pôdorys zariadenia, ktoré používa konštrukcie a pracovný postup podľa obr.20 a 21;

Obr.24A a 24B sú bokorysy zariadenia v pohľade 24A -24A a 24B-24B z obr.23;

Obr.25 je perspektívny pohľad na ďalšie vyhotovenie rotačného zariadenia podľa predloženého vynálezu, ktoré pracuje s rámovými dopravnými doskami typu znázorneného na obr.22;

Obr.26 je perspektívny pohľad na iné otočného zariadenie s rámovými dopravnými doskami podľa predloženého vynálezu;

Obr.27 je bokorys zariadenia znázorneného na obr.27;

Obr.28 je podrobný perspektívny pohľad na kopírovaciu sústavu znázornenú na obr.26 a 27;

Obr.29 je perspektívny pohľad na otočnú lisovaciu matricu podľa predloženého vynálezu;

Obr.30 je detailný perspektívny pohľad na niekoľko lisovacích matric znázornených na obr.29 s otočnou strednou chlopňou na vysúvanie tabliet;

Obr.31 je bloková schéma znázorňujúca vysoko zovšeobecňujúci proces podľa predloženého vynálezu na tepelné lisovanie mikroreliefného obrazca na pevnú, povlečenú dávkovaciu formu;

Obr.32 je schematický pohľad na zariadenie podľa predloženého vynálezu na priame laserové tlačenie ohybového obrazca na vonkajšiu povlakovú vrstvu dávkovacej formy a

Obr.33 je perspektívny pohľad na iné zariadenie podľa predloženého vynálezu, ktoré pracuje ako vysoko rýchlostná tlačiareň.

### Príklad uskutočnenia vynálezu

Zatiaľ čo možno predložený vynález použiť na vytvorenie reliéfov na rôznych požívateľných dávkovacích formách, vrátane bonbónov, je primárne popísaný s použitím na farmaceutické výrobky.

Tu použitý výraz „mikroreliéf“ znamená pravidelný obrazec drážok a rýh alebo pod., ktorý zobrazuje optickú informáciu alebo viditeľný efekt, ak je vystavený vhodnej žiarivej energii. „ohybový reliéf“ a „mikroreliéf“ obsahuje ako (1) obrazec drážok a rýh vytvorené interferenciou laserového svetla, rycími strojmi a inými známymi technikami, ktoré možno potom preniesť na dávkovacia formu matricou alebo žiarivou energiou, tak (2) viditeľné informácie, obrázky a efekty, vytvorené týmito obrazcami drážok a rýh, ak sú správne osvetlené. Pravý hologram zaznamenáva interferenčné obrazce, vytvorené z laserového (koherentného) svetelného zdroja jeho výstupným deleným lúčom a obrázok alebo efekt je rekonštrukcia jeho laserového svetla. Tu použitý význam „hologram“ a „holografický“ obsahujú výrobu optických informácií, obrázkov a efektov na dávkovacej forme rovnako tak ako ich rekonštrukciu s použitím buď laserového svetla alebo bieleho, nekoherentného svetla.

Vo výhodnom vyhotovení, ohybový reliéf je vysoko rozlišovací ohybový reliéf. „vysoko rozlišovací“ znamená ohybový reliéf, ktorý je schopný ohýbať viditeľné svetlo a majúci aspoň 400, alebo obvykle 1000 až 5000 riadkov na mm (fázové posunutie mriežky o 1/2 až 1 mikrón). Rozmery ohybového reliéfu sú úmerné vlnovej dĺžke svetla, ktoré s ním

navzájom pôsobia. Zaznamenané informácie a aj vedené mikroreliefom môžu byť farebné, hĺbkové, optické údaje a/alebo kinetické efekty.

Obr.1 až 12 znázorňujú rôzne jednotky dávkovacích foriem 10 na podávanie farmaceutík ústami. „Farmaceuticky aktívna látka“ odkazuje na etické farmaceutiká rovnako tak ako na iné ústami podávané, poživatelné výrobky, ako sú voľne predávané lieky. Preto je tento výraz použitý v jeho bežnom zmysle, kedy znamená farmaceuticky aktívnu látku alebo zmes látok na liečenie choroby alebo kondície. Výraz môže tiež odkazovať na potravinové a dietetické doplnky, ktoré sú v podobe pevnej dávkovacej formy. Dávkovacie formy použité vo vynáleze obsahujú všetky súčasné známe formy, ako sú tablety zo zlisovaného prášku, potiahnuté tablety (kapsle), tvrdé a mäkké želatínové kapsle, rovnako tak ako nové formy a ako sú škrobové tablety vyrobené vstrekovacím lisovaním a tenkostenné „časti“ znázornené na obr.10. Na účel tohto vynálezu bude na dávkovacie formy 10, ktoré sú používané v jeho rozsahu, odkazované kolektívne jednoducho ako na „dávkovacie formy“. Je nutné poznamenať, že jadro dávkovacích foriem možno vytvoriť s alebo bez farmaceuticky aktívnych látok (ako v neúčinných látkach a cukrovinkách). „Farmaceutická dávkovacia forma“ odkazuje na dávkovaciú formu, ktorá obsahuje farmaceuticky aktívne prísady. Tieto formy sú obsiahnuté v rozsahu vynálezu a možno ich vyrobiť popísanými spôsobmi a zariadením. Vo farmaceuticky aktívnej tablete, tvrdej alebo želatínovej kapsli a vstrekovacím lisovaných formách škrobových tabliet, farmaceuticky aktívna prísada alebo prísady sú obvykle zmiešané s nosičom obsahujúcim excipient, ktorý nereaguje s aktívnou prísadou. Jadro môže obsahovať bežné farmaceutické excipienty združené s vyrobením pevných skôr spomínaných dávkovacích foriem, rovnako tak ako ostatných známych foriem. Preto takéto excipienty môžu, podľa presného obrazca obsahovať jedno alebo viacero spojív, príchutí, pufrov, riedidiel,

farieb, mazadiel, sladidiel, zahusťovadiel a kĺzadiel. Niektoré excipienty môžu slúžiť niekoľkým funkciám, napr. ako spojivo, alebo ako desintegrátor. Nosiče a excipienty sú dobre zdokumentované v stave techniky. Vid' napr. Remington's Pharmaceutical Sciences, 8. vydanie. Mack Publishing Company, 1990, ktorá tu je zhrnutá v odkazoch.

Predloženým vynálezom sú vytvorené dávkovacie formy nesúce ohybové reliéfy, ktoré môžu niesť informáciu, viditeľnú a/alebo prevádzanú do ľudského oka pri normálnom osvetlení (napr. dennom svetle a/alebo svetle žiarovky) a/alebo špeciálnym osvetlením (napr. laserovým). V aspoň jeden forme, sú tieto reliéfy vytvorené tepelným lisovaním spôsobmi zlučiteľnými so súčasnými vysoko objemovými, vysoko rýchlostnými zariadeniami a spôsobmi na výrobu dávkovacích foriem.

Jedným znakom predloženého vynálezu je použitie vonkajšej vrstvy 12 materiálu, ktorý môže prevziať vysoko rozlišovací ohybový reliéf 16 a udržať tento reliéfny obrazec spoľahlivo počas určenej životnosti výrobku za predpokladaných podmienok výroby, manipulácie, skladovania a použitia. Hlavne sa zistilo, že tieto určité materiály, môžu byť : (1) vytvarované do pevných vonkajších vrstiev alebo povlakov okolo jadra, (2) potom ohriate, aby vrstvy zmäkli (vrátane skvapalnenia), (3) vylisované, aby vytvorili vysoko rozlišovací ohybový reliéf a potom, (4) ochladené, aby udržali tento reliéfny obrazec v tuhej forme, keď sa (5) uvoľnia alebo znova zlisujú. Obvyklé vlastnosti týchto materiálov sú tie, že majú kontrolovateľnú vodnú stabilitu, sú tepelne tvarovateľné a možno ich nanášať na dávkovaciú formu známym miskovitým potahovaním, potlačením alebo technikami laminovania. Takéto materiály s výhodou tiež tvoria povlaky, ktoré sú odolné proti rozlámaniu, vrásneniu a/alebo kryštalizácii, môžu byť vyrobené tak, že skvapalnia alebo sa viažu pri teplotách nižších ako tie, ktoré by mali nepriaznivý účinok na jadro, môžu zadržovať mriežku s fázovým

posunutím v merítke vlnových dĺžok svetla, sú požívateľné, nebudú navzájom pôsobiť s uvoľneným obsahom jadra a majú kontrolovateľnú tepelnú a vodnú stabilitu pri skladovaní tak, aby sa dalo presne kontrolovať strácanie lesku a farby. Kontrolovateľné zmeny, viditeľné ako strata lesku alebo farby, predstavujú ihneď viditeľný ukazovateľ histórie prostredia dávkovacej formy a jej kvality.

Odkazom na teplom tvarovateľnú „vrstvu“ 10 sa rozumie, že obsahuje teplom tvarovateľné vrstvy potiahnuté a/alebo uložené tesne vedľa seba, napr. teplom tvarovateľný základný povlak, ktorý je vyfarbený, aby tvoril podklad prekrytý jasnou teplom tvarovateľnou vrstvou, ktorá preberá mikrorelief.

Hlavne potravinárske materiály, ktoré môžu do určitej miery slúžiť, i keď s meniacim sa stupňom stability, ako teplom tvarovateľný vonkajší povlak na preberanie a udržanie ohybového reliéfu obsahujú: glukózu, fruktózu, sacharózu, dextrózu, maltózu a ich zmesi; proteíny a/alebo polypeptidy ako albumín, kazeín, fibrín a kolagén a želatíny, hlavne želatíny s pevnosťou 150 až 250 podľa Blooma; lipidy ako sú oleje, triglyceridy a tuky; vosky s kontrolovateľným bodom topenia ako parafín, karnuba a mazivá; a rôzne polysacharidy hlavne karbohydráty, ako je celulóza a škroby, komplexné gely, modifikované celulózy a hydrokoloidy. Vhodné modifikované celulózy, ktoré sú teraz preferované, obsahujú hydroxypropylcelulózy (HPC) a hydroxypropylmetylcelulózy (HPMC).

V dávkovacej forme 10 podľa predloženého vynálezu, je ohybový relief obsahujúci vrstvu 12 je s výhodou vytvorený z dvoch povlakov z (1) farebného povlaku alebo vrstvy vodného roztoku modifikovanej celulózy HPC a/alebo HPMC, plastifikátora a kontrastného farbiva, aby sa vytvoril hologram ihneď viditeľný (2) druhého číreho povlaku z HPMC, ktorý pokrýva a zakrýva farebný povlak. Ak nie je použité žiaden farbivo, ani v jadre ani v teplom tvarovateľnej vrstve

12, mikrorelief nesený vrstvou 12 nemôže byť ľahko viditeľný. Môže slúžiť prirodzene ako vodoznak na kvalitnom papieri. Takéto hologramy nepoužívajúce žiadne farbivo v jadre a číra vrstva 12 môže slúžiť na kontrolu falzifikátov a tvoriť výhodnú skrytú informáciu.

V holografických farmaceutikách 10 podľa predloženého vynálezu, sa lepidlá ako je šelak na základe vody a gumové škroby ako je arabská guma, používajú v niektorých prípravkoch hlavne, keď je potreba prilepiť vrstvu 12 k jadru 14 alebo prilepiť nálepku vrstvy 12 k jadru alebo vonkajšiemu povlaku na dávkovacej forme.

V nalsedujúcej Tabuľke I sú príklady materiálov, ktoré sa zmiešali vo vodnom roztoku a sú skúšané ako vysoko rozlišovací relief obsahujúci vrstvy na farmaceutické dávkovacie formy 10:

Tabuľka I

Modifikované celulózy	Plastifikátor	Farbivo	Ďalšia podstatná prísada
1.HPMC P5/6	Maltodextrín DE 40		
2.HPMC P5/6 HPC LF			
3.HPMC 606			
4.HPMC E-15			šelak priľn.
5.HPMC	Triacetín	Spectraspray™ Purpur (0-340)	
6.HPMC			Monodiglycerid (povrchovo aktívne čínidlo)
7.HPMC 606		Spectraspray	Peg 400, 14,8g

100 g		Červený D360,8g	(povrchovo aktivne čínidlo) Voda 51,8g
8.HPMC 606 100g		Spectraspray 1072,8 g	Peg 400, 2g (povrchovo aktivne čínidlo) Voda, 16g
9.HPMC 600 100g	Triacetín, 2g	Spectraspray 1072,8 g	Voda, 14g
10.HPMC 606 50g	Myracet 2g monodiglycerid	Spectraspray 1072,8 g	Marcoat™ 125 Šelak, 20g (povrchovo aktivne čínidlo) Aspartám 0,015g (sladidlo)
a. <u>Podklad</u> 11.HPMC Laktóza b. <u>Vrchná</u> <u>vrstva</u>	Triacetín	Kysličník titaničitý DfaC modrý#2 Hliníkové organické farbivo	Laktóza (príchut')
12.HPMC 2910	Polyetylén glykol 3350	Kysličník titaničitý	
a. <u>Podklad</u> 13.HPMC e-5 b. <u>Vrchná</u> <u>vrstva</u> <u>PHMC e-5</u>	Polyetylén glykol 3350 Polyetylén glykol 3350	Kysličník titaničitý FD a C modrý#2 Hliníkové organické farbivo	

14.želatína 250 Bloomova pevnosť		áno	Obilný sirup (stužovač) glylycerín
---	--	-----	--

Hore uvedené druhy HPMC (napr. "P5/6") vyrába Dow Chemical Co. „Spectrasray“ je obchodný názov vodného farbiva spoločnosti Warner-Jenkins, Inc, „Marcoat“ je obchodný názov vodného roztoku šelaku spoločnosti Emerson, Inc., „DE 40“ znamená „ekvivalent 40% dextrózy“.

Príklady č.11 a 13 používajú dva úplné povlaky, obidva možno nanášať na tablety s použitím obvyklého otočného bubna „kolového“ nanášacieho stroja. Podklad s výhodou nesie farbivo; vrchný povlak je číry a jasný rovnako tak ako vysoko stály a zadržujúci mikroreliefový obrazec. Stužovače ako šelak, nízko konverzný glukózový sirup a iné také materiály s vysokou molekulárnou hmotnosťou, materiály s vysokou priečnou väzbou možno pridať kvôli stuženiu vrstvy, ako na zadržanie obrazca počas uvoľňovania z matrice pri lisovaní teplom a neskoršou manipuláciou, skladovaní a použití. Sú to obvykle materiály s dlhými reťazami, vysokou molekulovou hmotnosťou, vysokou priečnou väzbou, ktoré dodávajú pevnosť a stabilitu mikroreliefu nesúcu vrstvu 12. Povrchovo aktívne činidlá znižujú povrchové napätie vrstvy 12; riadia „ukladanie“.

Farbivá tvoria požadovanú podkladovú alebo kontrastnú farbu pre dávkovaciú formu a holografický obrázok alebo efekt tvorený mikrorelieфом. Farbivá môžu urobiť reliéf omnoho ľahšie pozorovateľný.

Pretože vrstva 12 sa používa a prijíma ústami, vrstva 12 tiež môže obsahovať sladidlá na uľahčenie cucania a/alebo prehĺtania dávkovacej formy alebo potravinárskeho výrobku.

### Príklad 1

Tento príklad znázorňuje výhodné vyhotovenie s použitím štandardných materiálov a poťahovacích zariadení.

Prvý roztok na nanášanie (farebnej) vrstvy s použitím štandardného kolového a nanášacieho stroja (dostupný pod registrovanou ochrannou známkou ACCELACOTA od formy Thomas Engineering, Chicago, III.) bol vyrobený zmiešaním nasledujúcich zložiek:

<u>Zložka</u>	<u>Množstvo (%hmotn.)</u>
Vodný roztok obsahujúci 10% hmotn. HPMC	78%
Triacetín (plastifikátor)	1,6%
Čierna FD&C farba	6,4%
FD&C Modré 2 organické farbivo, Červená 40 organické farbivo FD&C žltá 6 organické farbivo	
Voda	14%

Výsledný roztok povlaku obsahoval približne 12% hmotn. pevných látok.

2kg jadier tabliet vylisovaných z prášku typu znázorneného na obr.3 (zaoblený tvar kosoštvorca, šírka 10,2 mm (0,4020 palca), dĺžka 14,07 mm (0,5540 palca) a hrúbka asi 6,17 mm (0,243 palca) v svojom strede) a popísaných bolo ďalej potiahnutých v hore uvedenom ACCELACOTA otočnom bubnovom chladiacom zariadení s 381 mm (15 palcov) otočným bubnom a pracujúcim za podmienok uvedených v Tabuľke 1, kde podmienky určené v Tabuľke sú podmienky všeobecne známe zo stavu techniky.

Tabuľka 1

Čas Minúta	Hm/ml	Vstupná teplota şC	Výstup. teplota şC	ot/M	mm <sup>3</sup> /M	Atm. Vzduch G/mm <sup>2</sup>	Postrek g/min
0	0	70	52,5	12	240	32,13	0
5	89	70	51	12	240	32,13	17,8
10	185	70	50,5	13	240	32,34	19,2
15	280	70	50,9	14	240	31,99	19
20	381	69	51	15	240	31,85	20,2
25	481	68	50,5	15	240	31,92	20
30	640	70	50,2	15	240	32,06	17,7

V príkladoch 1 a 2 „Hm/ml“ je akumulované zvýšenie hmotnosti počas nanášacieho procesu potahovania dávkovacích foriem, „ml“ alebo „mililiter“ je približná daná hmotnosť meraná v gramoch kedy 1 ml vody váži jeden gram. Vstupná a výstupná teplota v stupňoch C je vstupná a výstupná teplota vzduchu do a z potahovača v stupňoch C. „mm<sup>3</sup>/min“ je kubický milimeter za minútu tohto prúdenia vzduchu za minútu cez potahovač a „Atm.Vzduchu“g/mm<sup>2</sup> je tlak vzduchu v bubnovom nanášacom stroji v gramoch na štvorcový milimeter. „ot/M“ sú otáčky za minútu, rýchlosť, ktorou sa otáča bubon potahovača. „Postrek g/min“ je rýchlosť v gramoch za minútu, ktorou sa vodný roztok potahovaného materiálu rozstrekuje do bubna nanášacieho stroja. „Čas minúta“ je čas, ktorý uplynie počas operácie potahovania v bubne na toto potiahnutie.

Po nanesení prvého povlaku sa naniesla druhá (číra) vrstva roztoku obsahujúceho nasledujúce zložky, povlak sa nanášal v bubnovom nanášacom stroji, pracujúcom pri podmienkach uvedených v Tabuľke 2:

Zložka

Množstvo % hmotn.

Vodný roztok obsahujúci	34%
10% hmotn. HPMC	
Triacetín	0,5%
Voda	54,5%

Konečný roztok obsahoval asi 5% hmotn. pevných látok.

Tabuľka2

Čas Minúta	Hm/ml	Vstupná teplota	Výstup. teplota	ot/M	mm <sup>3</sup> /M	Atom. Vzduch g/mm <sup>2</sup>	Postrek g/min
4	53	68	50,2	15	6,79	32,06	13,3
8,5	117	68	51	15	6,79	32,13	15,5

Výsledná hmotnosť farebnej vrstvy bola 3% hmotn. hotových tabliet (t.j. jadro potiahnuté obidvoma vrstvami). Výsledný hmotnostný nárast čírou vrstvou bol 0,25% hmotnosti hotovej tablety.

Mikrorelief bol tepelne prenesený na tablety s použitím zariadenia 69 a prenášacej dosky 76, ako je to znázornené na obr.21 až 24, s výhodnými hodnotami danými v popise, tepelne tvarovateľný relief bol nanášaný asi 2 sekundy pri tlaku asi 10 kg/tabletu a pri teplote asi 125 °C.

Potiahnuté tablety boli skladované 3 týždne pri 29 °C a 65% relatívnej vlhkosti (RH). Po 3 týždňoch si tablety udržali ešte 80 až 90% účinnosti difrakcie. Tablety skladované pri podobných teplotách, ale pri 80% RH, dosiahli bod, kedy mikrorelief začal blednúť, t.j. bod, pri ktorom zmeny účinku obrázkov boli viditeľné a/alebo zistiteľné.

## Príklad 2

Ako to už bolo popísané v Príklade 1, prvá farebná vrstva bola vytvorená na tabletách typu popísanom v príklade 1 nanosením roztoku obsahujúceho nasledujúce zložky:

<u>Zložka</u>	<u>Množstvo % hmotn.</u>
Vodný roztok obsahujúci 10% hmotn. HPMC	68%
Triacetín	0,5%
FDA farba (Modré 2 Hliníkové organické farbivo)	5%
Laktóza	1%
Kysličník titaničitý	0,6%
Voda	24,9%

Hotový roztok obsahoval asi 12% hmotn. pevných látok.

2,2 kg zlisovaných tabliet typu znázorneného na obr.1 (zaoblený tvar kosoštvorca, 10,2 mm (0,4020 palca) široký a 14 mm (0,5540 palca) dlhý a asi 5 mm (0,198 palca) hrubé vo svojom najvyššom bode) a popísané nižšie boli potiahnuté v rovnakom 38 mm bubnovom nanášacom stroji, popísanom v príklade 1, pracujúcim za podmienok podľa Tabuľky 3.

Tabuľka 3

Čas Minúta	Hm/ml	Vstupná teplota şC	Výstup. teplota şC	ot/M	mm <sup>3</sup> /M	Atom. Vzduch PSI	Postrek G/min
0	0	70	53,2	11	6,79	31,01	0
5	102	70	50,7	11	6,79	31,01	20,4
10	201	70	50,8	12	6,79	31,15	19,8

17	335	69	50,7	12	6,79	31,36	20
25	494	69	51	13	6,79	30,17	19,5
33	650	68	52	13	6,79	31,15	19,8

Po nanosení prvého povlaku bola druhá (číra) vrstva nanosená z roztoku, obsahujúceho nasledujúce zložky, povlak bol nanosený pri prevádzkových podmienkach bubnového nanášacieho stroja, uvedených v Tabuľke 4:

<u>Zložka</u>	<u>Množstvo % hmotn.</u>
Voda HPMC (10% roztok)	42%
Triacetín	0,5%
Voda	57,5%

Tabuľka 4

Čas Minúta	Hm/ml	Vstupná Teplota şC	Výstup. Teplota şC	ot/M	mm <sup>3</sup> /M	Atom. Vzduch g/mm <sup>2</sup>	Postrek g/min
0	0	69	53,6	13	6,79	31,01	0
10	159	69	52,5	13	6,79	30,56	15,9
20	324	69	51,2	14	6,79	30,45	16,5
35	618	70	51	14	6,79	30,94	19,6

Výsledný hmotnostný nárast pre prvú vrstvu (vyjadrený v % hmot.) bol asi 2% hmotnosti hotovej tablety. Výsledný hmotnostný nárast pre číru vrstvu bol 1,25% hmotnosti hotovej tablety.

Mikroreliéf bol tepelne prenesený na tablety s použitím zaradenia 69 a prenášacej dosky 76, znázornenej na obr.21 až

24, vo výhodných hodnotách daných v popise, tepelne vytvarovaný mikrorelief nanosený, ako to bolo popísané v Príklade 1.

Potiahnuté tablety boli skladované 3 týždne pri 12,7  $\text{°C}$  a 50% relatívnej vlhkosti. Po 3 týždňoch si stále tablety udržali 80-90% ohybový účinok. Tablety skladované nad 37,7  $\text{°C}$  bledli.

V hore uvedených výhodných vyhotoveniach vonkajší povlak 12 obsahoval dva kompletne povlaky, obidva boli nanosené s použitím bežného otočného bubna „bubnových“ nanášacích strojov na tablety. Farbivá v prvom povlaku vytvorili požadovaný základ pre dávkovaciú formu a spôsobili kontrast pre holografický obrázok alebo efekt, vytvorený mikroreliefom. Je tiež možné pridať farbu do jadra pred vylisovaním. Často môže veľkosť častíc hliníkových organických farbív a kysličník titaničitý použité v prvom povlaku, ak nie sú dostatočne jemné, narušovať prenášací proces tým, že sa zapichnú do matrice. To má za následok škvrnitý, neúčinný obrazec. Preto s výhodou iba podklad alebo jadro nesie farbivo, vrchný povlak je číry a tým je to stabilnejšie.

Bolo zistené, že plastifikátor vo vrchnej vrstve hlavne pomáha pri kontrole popraskania. Obvykle plastifikátor poskytuje vrstve 12 pružnosť, Plastifikátory tiež tvoria spôsob ako kontrolovať odozvu, po čase, vrstvy 12 na vlhkosť vzniknutú zo vzduchu (vlhkosť). Plastifikátory, ako je propylén glykol a sladidlo, ako je laktóza, zvyšujú účinok vlhkosti na vrstvu 12 a ohybový reliéf, ktorý nesie. Zmenou množstva a typu hygroskopických materiálov sa môžu meniť hygroskopické vlastnosti povlaku, môže sa naduť pri vlhkom počasí. Ako už bolo hore uvedené, celkové hygroskopické nadutie povlaku v rozsahu vlnových dĺžok svetla bude meniť obrazce reliéfu dostatočne tak, aby bol viditeľný pomocou zmien efektu, vytvoreného ohybovým reliéfom. Kontrola cez odozvu vrstvy 12 na vlhkosť môže tiež stanoviť voľbu a pomer

tepelne tvarovateľných materiálov. Niekoľko iných plastifikátorov, ktoré sú hygroskopické, obsahuje polyetylénglykoly. Plastifikátory, pri ktorých sa zistilo, že nie sú tak hygroskopické, obsahujú polyhydrolické alkoholy, glycerín a triacetín.

HPC je viac hygroskopické ako HPMC a tieto dve látky možno zmiešať v rôznych pomeroch, aby sa menila odpovedajúcim spôsobom stabilita štruktúry mriežky v odozve na vlhkosť.

Oleje a vosky možno použiť podobne, ale ukazujú účinok tepla namiesto vlhkosti, na vrstvu 12 a mikrorelief, ktorý nesie. Niektoré vosky obsahujú zmeny parafínov s nízkym bodom topenia a kamubové vosky s vysokým bodom topenia, ktoré sa môžu pridávať počas procesu nanášania, aby sa ovplyvnil bod tavenia ohybovej mriežky. Odborník môže ľahko nastaviť zmesi a tým kontrolovať blednutie holografického reliéfu v čase, ako odozvu na teplotu.

Ak nie je vrstva 12 nanosená na jadro alebo obal (napr. kapsla), môže byť vytvorená samostatne ako vytlačená časť alebo ako laminovaná časť. Aj bez samostatnej adhéznej vrstvy možno použiť materiály v roztoku tvoriacom vrstvu 12 na zvýšenie schopnosti vrstvy priľnúť na jadro alebo na kapslu, alebo na iný povlak na jadre. Keď sa HPMC ohreje, roztečie sa a prilne k HPMC. To isté platí pre HPC. Ak sa použije vrstva 12 ako úplne zakrývajúca povlak tablety, tvorí sa asi 0,25% až 7,5% celkovej hmotnosti dávkovacej formy.

Materiály popísané zhora môžu byť (a) vytvorené ako pevná vonkajšia vrstva alebo povlak okolo jadra, (2) následne ohriate, aby vrstvy zmäkli (vrátane skvapalnenia), (3) vytvarované, aby sa vytvoril vysoko rozlišovací ohybový reliéf a potom (4) ochladené, aby zachovali reliéfny obrazec v pevnej forme, keď (5) sú uvoľnené alebo vybraté z matrice. Obvyklé charakteristiky týchto materiálov sú, že môžu byť uvedené do tekutého stavu alebo spojiť sa pri teplote nižšej ako je teplota, ktorý by ovplyvnila jadro, môžu uchovávať mriežku

s fázovým posunutím v merítke vlnových dĺžok svetla, sú poživatelné, nebudú narušovať uvoľňovanie obsahu jadra a majú kontrolovateľnú tepelnú a vodnú stabilitu pri skladovaní.

Tieto materiály sú tiež schopné uchovať jemný obrazec, napr. vzdialenosť  $\frac{1}{2}$  až 1 mikrónu medzi zvýšenými časťami, keď je vystavený zmenám teploty a vlhkosti, s ktorými sa bežne počíta počas dopravy, skladovania a používania po celom svete. Materiály, vykazujúce tieto kvality sa nazývajú „stabilné“. Je tiež podstatné, aby sa materiály z matrice uvoľňovali ľahko, čisto a bez poškodenia mikroreliefu, akonáhle sa ochladia. Sú to tiež materiály, ktoré boli schválené zodpovednými U.S. a medzinárodnými regulačnými orgánmi na použitie v potravinárstve a farmaceutickom priemysle.

Vrstvy 12 vytvorené z týchto materiálov sa používajú na obalenie celého jadra buď v bubnovom nanášacom stroji alebo čiastočne obalením časti jadra, ako keď sú nanesené známym potlačovaním alebo technikami laminovania. Ak sú vrstvy ako také vytvorené v častiach, časti ako také možno použiť v dávkovacích formách po vyrobení, aby absorbovali svoj obsah farmaceuticky aktívneho činidla, ako to bude ďalej popísané podrobnejšie s odkazom na obr.10.

Obr.1 znázorňuje dávkovaciú formu 10 v podobe tablety, vytvorenej podľa predloženého vynálezu s naneseným povlakom 12, ktorý úplne zakrýva jadro 14. Toto jadro tablety je bežne vyrobené štandardnou technikou vylisovaním z prášku. Vrstva 12 je s výhodou vytvorená z hore popísaného materiálu, hlavne obsahuje ako základnú zložku modifikovanú celulózu, obsahujúcu HPMC, HPC alebo ich kombinácie. Mikrorelieф 16, schopný niesť informácie, ak je vystavený slnečnému svetlu a/alebo bežnému umelému svetlu, je tepelne vytvarovaný, priamymi alebo nepriamymi spôsobmi s použitím zariadenia techník popísaných ďalej s odkazom na obr.13 až 33. Mikrorelieф je znázornený ako vyrobený so zakrivenými, tak rovinnými plochami 18 dávkovacej formy 10. Bočná plocha 20 dávkovacej formy je obvykle rovná (v

pohľade na vertikálny rez alebo bokorysu) a sleduje celkový obrys dávkovacej formy pri pohľade zhora alebo zdola. Tento obrys môže mať samozrejme mnoho rôznych tvarov, ako je kruhový, oválny, alebo tvaru kosoštvorca, kosoštvorca s guľatými rohmi, polygonálny, alebo môže mať iné tvary.

Určitým znakom výhodného vyhotovenia vynálezu je, že plochy 18 znázornené na obr.1 až 12 sú charakterizované 1) plytkým konvexným zakrivením, v podstate pozdĺž kruhového oblúka, ako je to znázornené, alebo 2) malým plochým výrezom. V podstate je omnoho obtiažnejšie preniesť na a potom rekonštruovať mikroreliéf na zakrivenú plochu ako na rovinnú plochu. Funkčne vy stupeň zakrivenia a veľkosť oblasti na vonkajšej ploche dávkovacej formy mala byť tak, aby sa tableta počas nanášacieho procesu nezdujovala a mohol sa vytvoriť dobrý ohybový reliéf (obrazec výstupov a drážok vo vrstve 12) a rekonštruovať (viditeľný hologram). Ako funkčná skúška určitého stupňa zdvojovania, s výhodou by malo byť zdvojovanie riadené tak, aby zdvojených tabliet bolo menej ako 0,5% zo všetkých tabliet. Ako funkčná skúška správneho stupňa rekonštrukcie obrazca, by nemal byť s výhodou ohybový účinok menší ako 80%. Zvýšenie rýchlosti otáčania bubnového nanášacieho stroja (RPM), rýchlosť postrekovania (g/min), doba behu, rovnako tak ako vstupná a výstupná teplota a tlak vzduchu v nanášacom stroji, to všetko ovplyvňuje veľkosť rovinatej plochy a/alebo stupeň plytkosti zakrivenia, ktoré možno použiť pred tým, ako zdvojovanie ovplyvní medze výnosu. Výhodné rýchlosti a teploty sú popísané v hore uvedených príkladoch.

Obr.2 až 2C znázorňuje alternatívnu zakrivenú plochu dávkovacej formy (potiahnutej tablety) 10, kde obidve čelné plochy 18 sú zakrivené, aby odolávali zdvojovaniu, ale zakrivené vo väčšej miere v porovnaní s plytkým plošným zakrivením z obr.1. Táto tableta 10 je tiež úplne pokrytá tepelne tvarovateľnou vonkajšou vrstvou 12. Obidve zakrivenia

čelnej plochy končia v priamej bočnej stene 20. Jedna bočná plocha vo vyhotovení z obr.2 obsahuje písmená vytvorené na jednej konvexne zakrivenej ploche 18 dávkovacej formy. Písmená 22 sú vyrezané do hornej čelnej plochy 18 dávkovacej formy ako to je najlepšie vidieť na obr.2C, tým sa zmenší oblasť čelnej plochy vystavená zdvojovaniu. Mikroreliéf môže napr. tvoriť ohybový dúhový lúč farieb cez plochy 18 a okolo písmen 22. Na hornej ploche sa tento efekt zvyšuje a zdôrazňuje reliéfne písmená 22 a tiež tvorí esteticky zvláštny a atraktívny vzhľad.

Obr.3-3C zobrazuje ešte ďalšie vyhotovenie tvaru tablety v dávkovacej forme 10 podľa predloženého vynálezu, ktorá je úplne pokrytá vrstvou 12 a nesie písmená 22. V tomto vyhotovení, holografický obrazec je nanosený iba na v podstate plochú, strednú časť 18a hornej a spodnej čelnej plochy 18, 18 (ako je znázornené) počas tepelného tvarovania. Opäť sú písmená 22 s výhodou zatlačené nadol pod hornú plochu, aby boli chránené a obklopené holografickým efektom. Horná plocha 18a končí v ju obklopujúcej časti 18b, ktorá je sklonená. V znázornenom vyhotovení je v podstate v priereze plochá a končí v „priamej“ stene 20. Súčasné vyhotovenie plochej strednej časti 18a uľahčuje kopírovanie mikroreliéfu do vrstvy 12, pretože kopírovanie nastáva na rovinnej ploche. Zatlačenie písmen 22 nadol tiež slúži na pomáhanie ovládania zdvojovania. Mikroreliéf 16 obvykle tvorí farba, s výhodou dúhový efekt, ktorý obklopuje a zdôrazňuje písmená 22.

Ako príklad, ale nie ako obmedzenie, tableta znázornená na obr.3-3C, má pôdorys v tvare kosoštvorca, kde dávkovacia forma 10 má dĺžku dlhšej osi asi 1397 mm (0,55 palca) a dĺžku kratšej osi asi 10,16 mm (0,40 palca), osadenie 18b prechádza naprieč asi 3,32 mm (0,13 palca) a má výšku asi 0,508 mm (0,02 palca). Písmená 22 sú vyrezané dovnútra do čelnej plochy 18 asi do hĺbky 0,203 mm (0,008 palca) a hlavne majú šikmú stenu, ako je znázornená na obr.3C, tento sklon je asi 37,5°.

Obr.4-4C znázorňuje ďalšie vyhotovenie tvaru tablety v dávkovacej forme 10 podľa predloženého vynálezu, ktorý je úplne pokrytý vrstvou 12 cez jadro 14. základný rozdiel medzi vyhotovením z obr.4 a vyhotovením z obr.3 je v tom, že osadené časti 18b obklopujúce rovinu strednej časti 18a sú zakrivené s výhodou pozdĺž kruhového oblúka v pohľade vo vertikálnom reze alebo v bokoryse alebo v pohľade zo zadu. Osadenia 18b, 18b majú hĺbku, pre dávkovaciú formu 10 s ilustrovaným tvarom a veľkosťou popísanou zhora s odkazom na obr.3-3C, asi 1,524 mm (0,06 palca). Každá osadená časť prechádza priečne do vzdialenosti asi 2,54 mm (0,10 palca). Táto veľkosť zaobleného osadenia sa tiež ukázala účinná pre ovládanie zdvojovania i napriek tomu, že má ploché rovinné časti 18a, 18a. Obr.4-4C predstavuje bežnú výhodnú formu holograficky zdokonalenej dávkovacej formy 10, keď je dávkovacia forma vytvorená ako zlisované farmaceutické alebo cukrové jadro, uzatvorené v nanosenej vrstve 12 potravinárskeho tepelne tvarovateľného materiálu, schopného prebrať a zachovať jemný rozlišovací ohybový reliéf.

Obr.5-5C znázorňuje ďalšie vyhotovenie tvaru tablety dávkovacej formy 10 podľa predloženého vynálezu, ktorá je úplne pokrytá vrstvou 12. Ako vyhotovenie z obr.4-4C, používa ploché rovinné čelné plochy 18a, 18a a guľaté osadenia 18b, 18b, ale vyhotovenie z obr.5-5C má tiež stredný výrez 24, 24 vytvorený na obidvoch plochých rovinných čelných plochách 18a, 18a. Každý výrez 24 má v podstate rovnakú hĺbku, ako je výška písmen 22 umiestnených vo výreze. Ako pri iných predchádzajúcich vyhotoveniach, tvar a rozmery sa môžu meniť v závislosti na faktoroch, ako je celkový tvar, a veľkosť dávkovacej formy, povaha a rozsah povlaku 12 a prítomnosť ďalších proti zdvojovacích opatrení. Hĺbka výrezu, do ktorej je mikroreliéf prenesený, ho tiež napomáha chrániť proti abrázii. Tabletká, ktorá má celkový kosoštvorcový tvar znázornený na obr.5 a dávkovacia forma majúca dĺžku hlavnej

osi asi 13,97 mm (0,55 palca) a dĺžku kratšej osi 0,7112 mm (0,028 palca) a prechádzajú prične asi 1,778 mm (0,07 palca) so zakrivením ležiacim v uhle 0,1 radiánu a stredný výrez 24 má hĺbku asi 4,129 mm (0,0064 palca). Horná plocha písmen 22 je v podstate v rovnakej rovine ako rovinná plocha okolo čelnej časti písmena 22. Mikroreliéf 16 je vylisovaný do v podstate plochých a v jednej rovine ležiacich častí písmen 22 a okolitých oblastí plochej rovinatej časti 18a.

Obr.6-6C znázorňuje ešte ďalšie vyhotovenie dávkovacej formy 10 v tvare tabliet s jadrom 14 potiahnutým vrstvou 12 a majúcim kruhové osadenie 18b a stredný výrez 24 na ovládanie zdvojovania, všetko podľa predloženého vynálezu. Vyhotovenie z obr.6-6C a líši od vyhotovení z obr.5-5C hlavne v tom, že písmená 22 prechádzajú skôr nadol ako nahor v stredných výrezoch 26. Obr.6C je podrobný rez C-C z obr.6, aby sa zobrazil tvar výrezu a jeho relatívna výška. Mikroreliéf 16 je obvykle vytvorený vo vrstve 12 a zakrýva časť 24. Môže byť tiež tepelne vytvarovaný v okolitej spodnej ploche rovnako tak ako rovinatej ploche 18a obklopujúcej obidva výrezy 24 a 26. zatiaľ čo dvojitý výrez tvaru dávkovacej formy je viac komplexný, má výhodu v tom, že poskytuje rovinnú plochu 26 na prijatie ohybového reliéfu 16, zatiaľ čo je súčasne zdôraznená oblasť okolo písmen 22. Iba na vysvetľujúce účely, dávkovacia forma znázornená na obr.6-6C, má v podstate rovnaký tvar a rozmery ako dávkovacie formy na obr.4 a 5, majú maximálnu hĺbku v prvom výreze 24 asi 0,137 mm (0,0054 palca) a maximálnu hĺbku druhého výrezu asi 0,16 mm (0,0064 palca). Tak ako pred tým, hĺbka výrezu, do ktorého sa prenáša mikroreliéf, ho tiež pomáha chrániť pred abráziou. Opäť sú tieto hodnoty iba ilustratívne a žiadnym spôsobom by nemali byť považované za obmedzujúce rozsah tohto vynálezu do tejto určitej miery, alebo i do blízkeho rozsahu týchto hodnôt.

Obr.7 znázorňuje tabletu, do ktorej bola časť vnesená laminovaním. Zlisované jadro 14 nesúce vrstvu 12, t.j. 1 až 2

mikróny silnú, ktorá má vysoko rozlišovací ohybový reliéf 16, vytvorený na jeho vonkajšej ploche. Adhézna vrstva 30 viaže časť 28 k vonkajšej ploche jadra. Hrúbka vrstiev 12 a 30 je na obr.7 pre väčšiu jasnosť vysoko nadsadená. Vhodné lepidlá sú vodou a/alebo alkoholom riediteľné a nereagujúce s materiálmi tvoriacimi jadro alebo vrstvu 12. Sú s výhodou teplom aktivovateľné a spoľahlivo zaisťujú jadro k časti 28. Vhodné lepidlo je vosk alebo rastlinná živica. V praxi však bolo zistené, že lepidlo bude vytlačované von pozdĺž okrajov časti, keď je pripevnené k dávkovacej forme. Aby sa odstránil tento problém, výhodné usporiadanie (znázornené na obr.7 ako alternatívne usporiadanie) adhéznej časti 28' nesúci reliéf na dávkovacej forme musí tvoriť vonkajšiu vrstvu 12 dávkovacej formy a časť 28' materiálu, ktorý bude do nej pri ohriati zatavený. Je výhodné vytvoriť časť 28' a zapuzdriť dávkovaciu formu jadra 14, alebo zakryť materiál 14 jadra rovnakým materiálom, HPMC. Inokedy nanosená časť nemá mať vopred vytvarovaný mikroreliéf a tak požitý stupeň ohriatia použitý na vytvorenie reliéfu spôsobí, že materiály časti 28' a tento povlak alebo puzdro navzájom do seba zatečú, aby sa spojili. To dovoľí, že sa môže naniest menšie množstvo povlaku počas nanášacieho procesu a tak ešte viac znížiť zdvojovanie. HPMC tie tvorí žiarivý povlak pri tepelnom razení, ktorý je atraktívny nezávisle na ohybovom reliéfe.

Časť 28 môže byť nanosená pri vysoko rýchlostnej operácii s použitím vrstvy 12 v podobe pásiku. Vrstva 12 sa potom posúva v koordinácii s pohybom jadier 14, adhezívny povlak 30 sa umiestňuje na každú časť 28 v styku s príslušným jadrom 14. Jadro a časti sa ohrejú. Keď ležia navzájom proti sebe a vo vzájomnom styku. Ohriatie zlepšuje priľnavosť časti k jadru a tiež sa môže tepelne vytvarovať mikroreliéfny obrazec vo vrstve 12, ak sa toto kopírovanie neuskutočnilo skôr. Priľnuté časti sa potom ochladia a časť 28 sa preniesie. Požívateľná vrstva 12 môže byť kombináciou HPMC, HPC a modifikovaného

škrobu. Požívateľný prilnavý povlak 30 (ak sa nepoužije priame tepelné spojenie) môže byť kombináciou vosku a rastlinných gúm plus triglyceridov a rozpúšťadla. Prenášanie možno riadiť a lokalizovať použitím razidla alebo tepelnej tlačiarne na prenesenie časti s vopred stanoveným písmenom alebo tvarom na dávkovaciú formu pritlačením na dávkovaciú formu.

Ako už bolo uvedené hore, aby sa tablety s plochými oblasťami nezdvojovali, je možné naniest' časť vonkajšej povlakovej vrstvy 12 laminovaním alebo natlačením. Pri natlačení je vrstva 12 nanosená tradičným zariadením na označovanie tabliet. Vrstva môže byť nanosená ako nepretržitá časť, alebo v podobe mletých pevných častí materiálu tvoriaceho vrstvu 12, ako to bolo popísané hore. Rovnako tak ako natlačenie časti 12 na jadro, zariadenia tohto typu, môžu byť použité na pridanie vrstvy 12 pred a/alebo po prenose ohybových reliéfov na zdôraznenie oblastí a natlačených písmen, ktoré sú použité spolu s ohybovými obrázkami. Pri tlačení komplexných obrázkov môže byť každá natlačená vrstva vytvorená z rôznej zmesi vrstvy 12, ako je to popísané v iných častiach tejto prihlášky, takže sa uchovávajú obrázky a efekty vytvorené svojou mriežkou pri rôznych teplotných a vlhkosťných podmienkach. Tak môžu byť vytvorené komplexné obrazce, ktoré sa zachovávajú pri účinku maximálnych skladovacích podmienok cez veľký rozsah rôznych faktorov prostredia (t.j. rozsah teplôt a vlhkosti), napríklad môžu byť nanosené dva pásiky (ako časti 28' popísané hore) vrstvy 12, z ktorých každý mení svoj obraz pri rôznych relatívnych vlhkosťach. Pásiky môžu byť natlačené na dávkovaciú formu, jeden používajúci vrstvu 12 vytvorenú s použitím materiálov z príkladu 1 a druhý s použitím materiálov popísaných hore s odkazom na Príklad 2.

Obr.8 znázorňuje tvrdú tobolku 10, ktorá nesie vnútri tobolky jadro 14 ako prášok, granule alebo viskóznu hmotu. Plášť tobolky obsahuje a chráni materiál jadra, ale podľa predloženého vynálezu, je tiež vytvorený z tepelne

tvárovateľnej vrstvy 12, ktorá môže byť tepelne tvarovateľná s mikroreliéfnym obrazcom 16 priamo na vnútornej alebo vonkajšej ploche tobolky. Vhodné materiály na vytvorenie tobolky obsahujú želatínu, škrob a HPMC alebo ich zmesi.

Obr.9 znázorňuje tobolku 10 z mäkkého gélu podľa predloženého vynálezu, ktorá je podobná svojou funkciou tvrdej tobolke popísanej s odkazom na obr.8. Tvrde a mäkké tobolky sú s výhodou vytvorené zo želatinového materiálu, s výhodou s pevnosťou podľa Blooma 200 až 250, podľa predloženého vynálezu.

Obr.10 znázorňuje jednotku vrstvy dávkovacej formy 10 podľa predloženého vynálezu, kde vrstvy ako také sú vytvorené z dielov a sú použité ako dávkovacie formy sami o sebe potom, čo sú vyhotovené ako absorpčné, alebo sú vytvorené spoločne s obsahom aktívneho činidla, ktoré je v nich. Obvykle vrstva 12 absorbuje farmaceutikum ako pijak, v ktorom je nasiaknutá farba, alebo je vytvorená s ňou z bežného vodného roztoku. Dáva sa prednosť absorpcii, napr. rozstrekovaním farmaceutika do vopred vytvarovanej vrstvy 12. Výhodné materiály pre tento dielový typ dávkovacej formy sú HPMC, želatíny, dextríny a rastlinné gummy, ako je arabská guma, živica alebo ich zmesi.

Obr.1 znázorňuje teplotne a vlhkosťne kontrolovaný obal pre niekoľko dávkovacích foriem 10. Obsahuje oddiely pre odkladáciu 29 a podložnú 27 vrstvu, ktoré môžu obsahovať tepelnú a vlhkosťnú prekážku pre ďalšiu kontrolu vlhkosti a teploty, ktoré pôsobia na dávkovaciu formu 10.

Obr.12A-H znázorňujú v pôdoryse a bokoryse dávkovaciu formu 10, ktorá je potiahnutá vonkajšou vrstvou 12, ktorá nesie mikroreliéf 16. Každá tableta 10 má celkový tvar zaobleného kosoštvorca v pôdoryse a má dve v podstate rovinné čelné plochy 18,18. Navzájom sa líšia v mechanizme, použitom na zmenšenie oblasti čelných plôch 18,18 na kontrolu zdvojovania počas nanášania poťahovacej vrstvy 12.

Obr.12A znázorňuje prične drážky 19 vytvorení v jadre 14 tablety. Oblasť čelných plôch 18, 18 je zmenšená o oblasť drážok 19 na čelných plochách 18, 18. Šírka drážok sa môže meniť hlavne kvôli danému tvaru a spôsobu poťahovania. Stupeň zmetkovitosti vplyvom zdvojovania je skúška, ktorou sa meria, či je drážka správne vytvarovaná.

Obr.12B znázorňuje tabletu 10, ale s niekoľkými sústrednými drážkami 19'.

Obr.12C znázorňuje tabletu 10, používajúcu kombináciu drážok 19, a 19'.

Obr.12D znázorňuje tabletu 10 s povlakom 12 s dvomi sústrednými, obvykle rovinnými čelnými plochami 18, 18 obklopenými osembokými, kosoštvorcovými lúčmi plochých, šikmých osadených častí 18b'.

Obr.12E znázorňuje tabletu 10 s povlakom 12, nesúcim písmená 22 vyrezané do najmenej jednej čelnej plochy 18 spolu so sadou prehíbení 21 tiež vytvorených v inak rovinných čelných plochách 18, 18. Zdvojovanie je znížené v pomere ku kombinovanej oblasti plochy (na čelnej strane 18) písmen 22 a prehíbení 21.

Obr.12F znázorňuje tabletu 10 s povlakom 12, ktorý má zdvihnutú, zväčšenú časť 23, 23 na obidvoch koncoch tablety. Koncové časti 23, 23 kontrolujú zdvojovanie fyzickým narážaním tabliet 10 čelnou plochou 18 na čelnú plochu 18.

Obr.12G je variant vyhotovenia z obr.12F, kde sa zdvihnuté koncové časti 23' jemne zbiehajú s telesom tablety na obidvoch koncoch, aby sa vystužili koncové časti 23', 23'.

Obr.23H znázorňuje iné vyhotovenie tablety 10 s v podstate plochými čelnými plochami 18, 18 a stredným v podstate pologuľovým výstupkom 27 v strede každej čelnej plochy 18. Výstupok 27 môže mať samozrejme mnoho tvarov a možno ho použiť v zdvojenom tvare na každej ploche.

Čo sa týka zariadení a techník a spôsobov vhodných na výrobu dávkovacích foriem 10, obr.13 až 15 znázorňuje

zariadenie 30, ktoré používa pružnú formu alebo „prenášaciu dosku“ 32 vytvorenú ako pás a upravenú na pohyb v koordinácii so zoskupením dávkovacích foriem 10, z ktorých je každá nesená vo vhodných zahĺbeniach 33 vyrovnaných na dopravnom páse 34.

Ako je znázornené, dávkovacie formy 10 boli aspoň čiastočne potiahnuté vrstvou 12 a sú zoskupené cez dopravný pás 34 v niekoľkých radoch usporiadaných vo vzájomnom rozostupe. V každom podobnom obrazení zahĺbení 33 j zasunutá jedna tableta alebo tobolka typu dávkovacej formy 10, aby sa dosiahlo toto zoskupenie. Jeden z valcov 36a, 36b, ktorý nesie pás 34 je poháňaný, aby dávkovacie formy 10 postupovali dopredu, na obrázku sprava dolava, kopírovacia sústava 38 prvého reliéfu má rám 38a a tri valce 38b, 38c a 38d, uložené v ložiskách na ráme. Valce nesú súvislú pásovú prenášaciu dosku 32. Aspoň jeden z týchto valcov je tiež poháňaný, aby pohyboval prenášacou doskou v koordinácii s pohybom pásu 34.

Prenášacia doska 32 je s výhodou vytvorená ako tenká, teplote odolávajúca fólia materiálu, ktorý môže uchovávať vysoko rozlišovací mikroreliéf, ako je ohybový obrazec na svojej vonkajšej ploche, ktorá je s výhodou tepelne vodivá a schopná sa dostatočne ohýbať, aby sa prenášal reliéf na teplom zmäkčenú a/alebo skvapalnenú vrstvu 12 na ploche 18 (obr.2 až 12H dávkovacej formy 10, keď sa prispôsobuje jej tvaru. Výhodný materiál je ohybová plocha zložená z galvanoplastického kovu alebo telu odolnému plastu, oboje s hrúbkou v rozsahu 0,0254 mm až 0,127 mm. Napätie v prenášacej doske 32 vytvára tlak smerom nadol pretlačujúci mikroreliéfny obrazec na prenášacej doske tak, aby sa okopírovala na vrstvu 12 dávkovacej formy pri jej prechádzaní medzerou, určenou pásom 34 (na valci 36a) a protiľahlou časťou prenášacej dosky 32.

Povlak 12 sa ohreje s výhodou tesne pred a/alebo počas kopírovania na teplotu, pri ktorej dostatočne zmäkne, aby prijal mikroreliéf. Obvyklá teplota vrstvy 12, na ktorú sa ohreje je v rozsahu asi 90 °C až 150 °C a s výhodou asi 125

šC. Môže sa dosiahnuť ohriatím prenášacej dosky, povlaku 12 dávkovacej formy alebo obidvoch. Tepelný zdroj môže byť prúd horúceho vzduchu, elektrický odporový ohrievač, pulzy laseru, zdroj infračerveného žiarenia, tekutinový ohrievaný valec alebo niektoré iné z širokého rozsahu známych zariadení. V znázornenom zariadení je s výhodou ohrievaný valec 38b a ten potom ohrieva prenášaciu dosku. AK sa ohrievajú dávkovacie formy, môžu byť ohrievané ako celok, alebo ohrievané riadeným impulzom radiačnou energiou (napr. laserovým svetlom), ktoré ohreje iba vonkajšiu vrstvu 12, ale podstatne nezvýši teplotu jadra 14. Prenos reliéfu môže nastať v zlomku sekundy, obvykle za 0,3 až 3 sekundy a pri tlaku medzi 5 až 10 kg na pilulku. Po prenose mikroreliéfu na vrstvu 12 sa vrstva rýchlo ochladí, aby sa reliéf vo vrstve zafixoval. Keď má dôjsť k uvoľneniu, použije sa posuvný mechanizmus, ktorý presunie pás, ktorý drží zoskupenie dávkovacích foriem na strane a tým nastane uvoľnenie. Opäť možno použiť širokú škálu chladiacich techník, ako je prúd chladeného vzduchu, studené valce, okolitý vzduch a radiačné ochladenie alebo pôsobenie chladného jadra 14 (obr.1 až 12H) ako tepelného poklesu. Pri znázornenom zariadení sú s výhodou chladené valce 38d a 36a, ktoré ochladzujú prenášaciu dosku 32 a dávkovacie formy 10 nesené pásom 34. Chladením sa tiež uvoľňuje vonkajšia vrstva 12 od prenášacej dosky.

Pás 34 a prenášacia doska 32 sa pohybujú vo vzájomnej koordinácii pokiaľ sa chladením mikroreliéf nezafixuje. Vodiaci člen 40 zadržuje dávkovacia formu na páse 34 pri jeho otáčaní okolo pružného valca 36a, aby boli možné rôzne zmeny v hrúbke dávkovacích foriem a aby sa prevrátili práve orazené dávkovacie formy 10. I napriek tomu je na obrázkoch znázornený nepretržitý pás, možno použiť i iné vodiace prostriedky, napr. reťaz nesúcu niekoľko v určitej vzdialenosti od seba umiestnených doskovitých segmentov 35 (obr.20 a 20A), ktoré nesú dávkovacie formy a prenášacie

dosky. Každý doskovitý segment 35 môže potom byť posunovaný pozdĺž svojej dĺžky nezávisle na pohybu ostatných segmentov, aby sa uľahčilo uvoľňovanie dávkovacích foriem z prenášacej dosky. Dosky sú s výhodou uložené na skrutkách alebo čapoch 37, zachytených v pozdĺžnych otvoroch 35a, ktoré vedú posuvný pohyb. Pružiny 39 držia dosky v normálnej pozícii. Pevná vačková dosky 41 na stane pásu 34 zaberá s doskami pri ich pohybe a spôsobuje posuvný pohyb proti smeru sily pružiny.

Dávkovacie formy 10 sa prenesú do zoskupení zahĺbení 33' v páse 34'. Nesú ich do druhej potlačovacej sústavy 38', ktorá prenáša ohybový mikrorelief na opačnú čelnú plochu dávkovacej formy 10. Sústava 38' má rovnakú konštrukciu ako sústava 38. Mikroreliefny obrazec sa samozrejme môže líšiť. Spracovávaná čelná plocha alebo povrch potiahnutej dávkovacej formy sa ohreje, mikroreliefny obrazec sa tepelne preniesie, ochladí a uvoľní ako v sústave 38 pri ich plynulom pohybe sústavou 38'. Po opustení sústavy 38' sa dávkovacie formy 10 pohybujú po páse 34' a padajú na odvádzací dopravník 44.

Obr.16 a 17 znázorňujú alternatívne zariadenie 45 podľa predloženého vynálezu, ktoré ako zariadenie 30 z obr.13 až 15, používa dve prenášacie dosky 46, 46', na kopírovanie vysoko rozlišovacieho ohybového reliéfu na protiľahlé čelné plochy 18 dávkovacích foriem 10, nesených v otvoroch 48 pohybujúceho sa pásu 50. Horný okraj pásov 50 sa pohybuje sprava doľava, ako je to znázornené, keď sa dávkovacie formy 10 podávajú do otvorov 48, ktoré vyrovnávajú dávkovacie formy a dopravuje ich. Otvory 48 prechádzajú cez pás 50. Panel 52, alebo pás alebo iný rovnocenný člen, podopiera dávkovacie formy na ich spodnej časti, aby ich pridržal v otvoroch 48 pred a za prenášacími doskami 45, 46. Každá z prenášacích dosiek 46, 46' je uložená na valcoch, 54a, 54b, ktoré poháňajú prenášacie dosky v koordinácii s pohybom pásu 50. Prenášacie dosky obklopujú dávkovacie formy z oboch strán medzi sebou. Valce 55 usporiadané za každou doskou tesne vedľa dávkovacích foriem

sú ohrievané, aby ohrievali dávkovacie formy cez prenášacie dosky na vhodnú teplotu, opäť asi na 90 °C až 150 °C. Chladiace valce 56 potom pomáhajú v uvoľňovaní. Je nutné poznamenať, že tenkosť prenášacích dosiek nielen uľahčuje rýchly prenos tepla, ale tiež uľahčuje pôsobenie v podstate rovnomerného tlaku cez plochu dávkovacej formy, preberajúcej mikrorelief, bez ohľadu na skutočnosť, že plocha nemusí byť rovinná, ale môže to byť napr. zakrivená plocha 18 dávkovacej formy 10 znázornená na obr.1 a 2. Rovnomerné rozloženie tlaku môže byť zdokonalené použitím pružného tlakového člena, napr. penové puzdro na pohybujúcich sa valcoch 54 a 54' a 56 a 56' pod dávkovacou formou tak, aby každý ohrievací alebo chladiaci valec pritlačoval hornú časť alebo spodnú časť dávkovacej formy na proti ležiaci pružný člen.

Prenášacie dosky 46 a 46' môžu byť vopred zakrivené v mieste styku s dávkovacou formou, aby sa uľahčilo prenášanie na nepravidelne vytvarované časti. Mikroreliefny obrazec na prenášacej doske môže byť tiež opticky predkreslený, aby sa prispôbil na prenesenie obrázku na dávkovaciú formu pri zakrivených nepravidelne tvarovaných častiach. Dávkovacie formy sú tak súčasne a plynulo kopírované s mikroreliefným obrazcom na oboch stranách komplexne tvarovaných plôch a sú nesené okolo valca 58a a pridržované v otvoroch 48 prispôbených vodiacim členom 40a. Keď dávkovacie formy opúšťajú vedenie, padajú na odoberací dopravník 44a.

Obr.18-19 znázorňuje zariadenie 59 s dvojistou pásovou prenášacou doskou podľa predloženého vynálezu, ktoré je alternatívnym vyhotovením, využívajúcim znaky zariadenia 30 a 45 z obr.13 až 15 a obr.16 a 17, ale vypúšťa prenášanie dávkovacej formy medzi pásmi, sprevádzajúce vyhotovenie z obr.13 až 15. Zoskupenie dávkovacích foriem 10 s povlakom 12 na aspoň niektorých častiach ich hornej a spodnej čelnej plochy, sú dopravované v otvoroch 61, vytvorených v nepretržitom páse 60. Otvory 61 prechádzajú cez pás 60,

ktorý pôsobí jednak ako dopravník, tak ako vyrovnávací mriežka. Jeho horný vetva sa pohybuje sprava doľava, ako je to znázornené na obr.18, cez prvý valec 62 a potom medzi kopírovacou sústavou 38 a oporným valcom 64. Prvý valec 38a sústavy 38 ohrieva prenášaciu dosku 32 obsahujúci mikroreliéfny obrazec, ktorý ma byť prenášaný, tu ohybový reliéf s holografickým obrázkom, ktorý je pritlačovaný do vrstvy 12, aby sa okopírovala štruktúra. Napätím pásu a rozmermi medzier sa nastavuje tlak. Oporný valec a/alebo prenášacia doska majú s výhodou pružnú vrstvu, ktorá rozdeľuje pôsobiacu silu v podstate rovnomerne a pritlačuje tenkú prenášaciu dosku na vrstvu 12, i keď je vo vyrezanej alebo zakrivenej časti dávkovacej formy. Valec 38b sústavy 38 sa ochladí, aby sa mikroreliéf zafixoval. Uvoľnenie je rovnaké ako v skôr popísaných vyhotoveniach.

Plynulý pohyb potom nesie dávkovacie formy cez potlačovaciu sústavu 38' so zrkadlovým obrazom a spolupracujúcu s oporným valcom 64, ktorý kopíruje reliéf na protilahlú čelnú plochu dávkovacích foriem 10. Vedenie 66 nesie dávkovacie formy okolo odoberajúceho dopravníka 68.

Obr.21 až 24 znázorňuje ďalšie zariadenie 69 podľa predloženého vynálezu na prenášanie mikroreliéfneho obrazca na povlak 12 dávkovacej formy 10. Toto vyhotovenie používa sústavu 71 paliet, ktoré majú pravouhlý rám 70, ktorý podopiera kryciu dosku alebo mriežku 72, ktorá na druhú stranu drží zoskupenie dávkovacích foriem 10 v otvoroch 74, ktoré prechádzajú cez mriežku. Tenká, pravouhlá prenášacia doska 76, s výhodou vyrobená z kovu majúca mikroreliéfny obrazec vyleptaný alebo inak vytvorený na jednej čelnej ploche, je umiestnená v ráme. Prenášacia doska 76 je uložená na čapoch alebo plochách (napr. vnútorných plochách bočných stien rámu 70), ak sa potreba mať presné krytie reliéfneho obrazca a dávkovacích foriem. Pružná základňa 70 podopiera dávkovacie formy zospodu. Môže mať zahĺbenia vyrovnané s otvormi, aby sa

prispôsobila zakrivenej alebo silnej dávkovacej forme a chránila podopretú plochu pred mechanickým oterom. Zariadenie nesie palety 71 pozdĺž v podstate lineárnej dráhy, ktorá obsahuje prerušované zastávka v rade staníc.

Rámy sú nesené na nepretržitom dopravnom páse, ako je to najlepšie vidieť na obr.23, v dvoch stupňoch, ktorý každý prenáša mikroreliefný obrazec 16 na jednu čelnú plochu 18 každej dávkovacej formy. V druhom stupni 82 snímací a ukladací mechanizmus 84 prenáša dosku 76 na rovnobežný dopravník 86 na vrátenie prenášacích dosiek a posúva sa do rámu 70, cez zoskupenie dávkovacích foriem 10 naložených do mriežok 72. V stanici 88 sa ohrievací prítlačný prvok 90 spustí na prenášaciu dosku, ohreje aspoň časť povlakov 12 tesne pri prenášacej doske na požadovanú teplotu (90 °C alebo 150 °C a s výhodou na 125 °C) a pritlačí prenášaciu dosku na ohriaty povlak 12, aby sa okopíroval mikroreliefný obrazec. To obvykle vyžaduje  $\frac{1}{2}$  sekundy, ale môže spadať aj do rozsahu 0,3 až 3,0 sekúnd. Ohrievací prítlačný prvok, ako je to jasné z obr.21, s výhodou má ohrievaciu prítlačnú dosku 91, ktorá je v podstate rovnakého rozsahu ako prenášaca doska, na jej ohriatie a aby na ňu vyvíjala rovnomerný tlak. Ako už bolo uvedené hore, pružná vrstva, tu základňa 77 z penovej gumy, pomáha zlepšiť rovnomerné rozloženie pôsobiacej sily. Obvyklý tlak je 5 kg až 30 kg na pilulku, s výhodou 10 kg na pilulku. Po potlačení sa ohrievací prítlačný prvok 90 pohybuje a zdvíha z prenášacej dosky a paleta sa pohybuje cez niekoľko vzduchom chladiacich staníc 92 (t.j. oblastí pod výstupmi 93 chladiaceho vzduchu), kde sa zafixuje mikrorelief. V stanici 94 sa potom prenášacia doska zdvihne z paliet 71, aby ju uvoľnila z dávkovacích foriem 10 a preniesie ju na dopravník 86 kvôli vráteniu späť do stanice 82.

Otáčací mechanizmus 98 mení orientáciu zoskupení dávkovacích foriem vložených medzi dve rámové sústavy o 180 ° na druhý lineárny dopravník 100 druhého stupňa. Tento druhý

stupeň opakuje kopírovanie mikroreliéfu prvého stupňa, aby sa umiestnil mikroreliéf na opačnú čelnú plochu 18 každej dávkovacej formy 10. Po odstránení prenášacej dosky 32 zo stanice 94, sa krycia mriežka a rám prenášajú okolo valca 102 do výstupu dávkovacích foriem na odoberací dopravník 104, ktorý ich dodáva do zberného zásobníka 106.

Obr.25 znázorňuje otočné zariadenie 108 na tepelné vytvarovanie vysoko rozlišovacieho reliéfu do vrstvy 12 na skupine dávkovacích foriem 10, nesených na paletách 71. Prenášacia doska 76 ohybového obrazca je umiestnená na každej prichádzajúcej palete 71 v mieste 110. Paleta sa preto dopravuje do polohy 112, kde je zovretá medzi párom členov 114, 116, ktoré sú podpreté na konci ramena 118 otočnej hlavy 120. Aspoň jedno rameno 118 každého páru sa otočí, aby otváralo, uzatváralo a pritlačovalo prenášaciu dosku smerom k dávkovacej forme. Ako sa hlava otáča, zovretá sústava sa ohreje a pritlačí v uhlovej polohe 119, ochladzuje sa v polohe 120 a uvoľní otvorením členov 114, 116 v polohe 122, keď sa sústava dopraví do uvoľňovacej stanice 124 prenášacích dosiek.

Obr.26 a 27 znázorňuje otočné zariadenie 126 podľa predloženého vynálezu, kam sa zasúvajú dávkovacie formy 10, ktoré sa privádzajú vertikálne do krycieho rámu 128. prídružený posuvný mechanizmus 130 pohybuje ako horným prenášacím prvkom („MTE“) 132 mikroštruktúry (reliéfu), tak dolnou MTE doskou 134 dovnútra a von z polôh, vyrovnaných s rámom 128. V privádzacej polohe 126 je horný MTE 132 „otvorený“ t.j. presunutý na stranu, zatiaľ čo dolný MTE je „uzatvorený“, t.j. v polohe pod rámom 128, aby podopieral dávkovaciu formu 10 v otvore 136 v MTE 128. horný MTE sa potom zatvára, ako zariadenie otáča dávkovacou formu(y) a MTE cez tepelne formovacie a chladiace polohy 138 a resp. 140. V polohe 142, dolný MTE 134 sa presunuje do otvorenej polohy, aby mohli dávkovacie formy vypadnúť z rámu 128 na sklz, pás alebo iné odoberacie zariadenie.

Je zrejmé, že posuvný mechanizmus môže obsahovať vačkový mechanizmus, alebo iné rovnocenné mechanické usporiadanie na vyvodzovanie sily, ktorá pritlačuje MTE smerom k ohriatej vrstve dávkovacej formy 12 a/alebo uľahčuje uvoľňovanie dávkovacích foriem z MTE. Pritlačovanie tiež môže využiť samostatný a/alebo teplom pôsobiaci člen, pôsobiaci ako člen 90 na prenášanie tepla.

Obr.29 a 30 znázorňujú zariadenie 138 podľa predloženého vynálezu, ktoré otáča sadou lisovacích razníkov 140, z ktorých každý má teleso 142 so stredovým otvorom, ktorý určuje obrys tejto dávkovacej formy a horný a dolný razník 144, 146 upevnený pre koordinovaný vratný pohyb na opačných koncoch telesa 142. Lisovacie razníky sú obvykle štandardnej konštrukcie na výrobu lisovaných práškových tabliet, s výnimkou (1) koncovej čelnej plochy každého razníka 144, 146 môžu niesť vymeniteľnú maticu s vysokým rozlišovacím mikroreliefnym obrazcom, vytvoreným na nej a (2) polkruhovito tvarovaný jazýček 148 je uložený v drážke 150 na bočnej strane steny telesa 142, aby vykonal otočný ohyb medzi polohou 148a kedy je dávkovacia forma v matici, znázornené na obr.30 najviac vľavo a polohou 148b, kedy je dávkovacia forma vysunutá z matrice, znázornenej na obr.30 najviac vpravo. Inokedy môže malý pohyblivý zverák (neznázornený) zovrieť a pohybovať dávkovacími formami do matrice 14 a držať ich v tejto polohe a potom ich z matric 14 vybrať.

V zariadení 138 sa dávkovacia forma 10 ako taká, nie razník alebo matica, ohreje, aby zmäkla vrstva 12 pred tým, ako sa zavedie do zariadenia 138. Ohriata dávkovacia forma sa potom zavedie do matrice drážkou 150 s jazýčkom v polohe 148b. Pohyb dávkovacej formy úplne do matrice je uskutočnený otáčaním jazýčka 148 do polohy 148a. Zariadenie sa potom otočí, aby sa matica potočila, s horúcou dávkovacou formou uloženou vnútri do polohy, kde sú studené razníky 144, 146 poháňané axiálne na prenesenie mikroreliefného obrazca do

vrstvy 12. Pretože sú razníky pomerne studené a majú veľkú hmotnosť v porovnaní s ohriatou dávkovacou formou, rýchlo ochladia vrstvu 12. Razníky sú potom vytiahnuté, aby sa uvoľnil mikrorelief takto vytvorený. Ďalšie krokovacie otáčanie zariadenia 138 prináša potiahnutú dávkovaciu formu 10 s mikroreliefom(y) 16 do výstupnej polohy. Činnosť jazýčka 18 do polohy 148b vyhadzuje dávkovaciu formu 10 z matrice. Matrica razníka je potom pripravená prijať inú ohriatu dávkovaciu formu. Inokedy môžu byť samozrejme razníky 144, 146 ohriate a dávkovacie formy zavedené pri izbovej teplote.

Obr.31 je bloková schéma výrobného procesu tepelného tvarovania podľa predloženého vynálezu v jeho najobvyklejšej forme. V bloku 152 je vrstva 12 v tuhom stave, či už čiastočne alebo úplne zakrývajúca jadro 14, tvrdý alebo mäkký plášť, nálepka, ktorá sa má pripevniť na jadro alebo tobolku alebo sama o sebe ako nosič farmaceutika dispergovaného vnútri. V bloku 154 je vrstva ohriata, či už formou alebo matricou, alebo priamo na teplotu postačujúcu na prijatie mikroreliefu. Bloku 156 je mikroreliefny obrazec prenesený na ohriatu vrstvu. V bloku 158 je mikrorelief takto vytvorený vo vrstve 12 ochladený, aby sa dostatočne zafixoval, aby sa nepoškodil pri uvoľňovaní dávkovacej formy z matrice. V bloku 160 sa vrstva 12 uvoľní z matrice (prenášacej dosky, MTE atď.).

Obr.32 znázorňuje ďalšie usporiadanie na vytvorenie holografického mikroreliefneho obrazca priamo na vonkajšej vrstve 12 na dávkovacej forme 10. Vysoko výkonný zdroj laserového svetla 161 (znázornený ako dva zdroje 161, ale obvykle je to len jeden zdroj, ktorého výstupný lúč sa rozdeľuje) vytvára dva lúče 162, 162 laserového svetla, ktoré zasahujú do oblasti 164, aby sa vytvoril požadovaný interferenčný obrazec 16 maximálnej a minimálnej svetelnej intenzity. Dávkovacia forma je umiestnená svojou vrstvou 12 v oblasti 164. Línie maximálnej svetelnej energie vytvárajú odpovedajúce drážky (mikrorelief) vo vrstve 12. Línie

maximálnej svetelnej energie vytvárajú odpovedajúce rebrá vo vrstve 12. Mikroreliéfny obrazec je preto vytvorený priamo obrazcom svetelnej energie „vypáleným“ do vrstvy 12. Je nutné poznamenať, že pretože interferenčný obrazec nastáva cez celú oblasť, automaticky sa prispôsobuje odchýlkam vrstvy 12 od úplne rovinných podmienok.

Obr.33 znázorňuje ďalšie alternatívne zariadenie 170 podľa predloženého vynálezu, ktoré prenáša vysoko rozlišovací mikroreliéf na vonkajší povlak 12 dávkovacej formy 10, hlavne tabliet. Toto vyhotovenie je podobné svojou konštrukciou spôsobom činnosti známym vysoko rýchlostným potlačovacím zariadeniam. Dávkovacie formy 10 sa privádzajú do privádzacej násypky 172. Podávacie zariadenie 174 odoberá dávkovacie formy z násypky 172, orientuje a vyrovnáva ich a odovzdáva ich na prenášanie na prvé dopravné koleso 176. Skupiny zahĺbení vo vonkajšej vrstve kolesa 176, alebo ich známe usporiadanie, nesie skupiny dávkovacích foriem na vonkajšom obvode telesa 176. Ochranná kolajnica 178 pridrža dávkovacie formy 10 na mieste na dopravníku 176, ako ich otáča z podávača 174 na druhé dopravné koleso 180. Otáčanie dopravníkov 176 a 180 je koordinované tak, aby sa dávkovacie formy prenášali z vonkajšej plochy dopravníka 176 na vonkajšiu plochu dopravníka 180 v medzere 182.

Dopravné koleso 180 potom otáča dávkovacie formy do medzery 184, kde je vyhrievaný valec 186, ktorý nesie prenášaciu dosku 32' na svojej vonkajšej ploche. Mikroreliéfny obrazec, s výhodou vysoko rozlišovací ohybový reliéf, je galvanicky vytvarovaný alebo inak vytvorený s použitím techník na vonkajšej ploche dosky 32' a umiestnený do styku s vrstvou 12 na prvej čelnej ploche dávkovacích foriem 10 pri ich prechádzaní medzerou 184. Teplom valca 186 zmäkne vrstva 12, aby sa do nej okopíroval mikroreliéfny obrazec. Veľkosť priestoru medzery, v spojení s určitými dávkovacími formami, prenášacími doskami a konštrukciou nosného kolesa (napr.

v alebo bez pružnej zadnej vrstvy pod dávkovacími formami ako je vrstva 77 vo vyhotovení z obr.21-24) vytvára požadovanú veľkosť tlaku, aby sa obrazec okopíroval na danú vrstvu 12 a pri danom stupni ohriatia. Tiež u skôr uvedených vyhotovení, tlak v rozsahu 5 až 15 kg na pilulku a s výhodou asi 10 kg na pilulku. Vodiaca koľajnica (neznázornená), ako koľajnica 176, môže byť použitá na preklopenie medzery 184 a v spojení s ostatnými dopravnými kolesami, napr. aby držali dávkovacie formy na kolese 180 potom, čo opustia 184 a pokračujú do medzery 188, kde sú dávkovacie formy opäť prenášané na vodiace koleso 190.

Dopravné koleso 190, konštruované ako dopravné kolesá 176 a 180, preberá skupiny dávkovacích foriem, z ktorých každá má mikrorelief na svojej vonkajšej vrstve 12 a nesie ich na druhý vyhrievaný valec 192, ktorý sa otáča spoločne s kolesom 190, aby sa mikrorelief okopíroval na druhú čelnú plochu dávkovacích foriem spôsobom popísaným hore vo vyhrievanom valci 186 v medzere 194. Po okopírovaní mikroreliefu v medzerách 184 a 194, sa vrstva 12 ochladí niektorým hore popísaným spôsobom, aby sa mikrorelief udržal na vrstve 12 a uľahčilo sa vybratie z prenášacích dosiek 32', 32'.

Keď majú dávkovacie formy vyrazený mikrorelief 16 na dvoch protilahlých čelných plochách, dávkovacie formy 10 opúšťajúce medzery 194 sú prenášané dopravným kolesom 190 do výstupného sklzu 196, kde uvoľnené dávkovacie formy vypadávajú z kolesa 190 s pomocou gravitačnej sily a kĺzaním dole po sklze 196.

Bolí tu popísané dávkovacie formy, ktoré môžu voliteľne uchovať a rekonštruovať optickú informáciu a efekty, pričom sú zlučiteľné s modernými vysoko rýchlostnými výrobnými technikami. Dávkovacie formy môžu mať noho rôznych tvarov, vrátane potáhaných tabliet, toboliek a ak sú vrstvy ako také vytvorené na sekciách, môžu byť použité ako dávkovacie formy potom, čo boli vyhotovené tak, aby do seba absorbovali obsah

farmaceuticky aktívneho činidla jadra. Holografické obrázky alebo efekty môžu tvoriť obchodné označenia, kontrolu proti falšovaniu a vytvárať kontrolu kvality. Dávkovacie formy môžu byť vyrobené s použitím materiálov, ktoré sú schválené pre potravinárske alebo farmaceutické použitie.

Tiež boli popísané mnohé zariadenia a spôsoby výroby týchto dávkovacích foriem. Tieto zariadenia a spôsoby sú zlučiteľné s modernými výrobnými rýchlosťami a technikami. Pri výrobe dávkovacích jednotkových foriem ako sú tablety, tiež odolávajú zdvojovaniu.

Aj keď bol predložený vynález popísaný s ohľadom na jeho výhodné vyhotovenia, iné modifikácie a varianty sú odborníkom zrejmé. Napríklad, odborníci ihneď poznajú, že výrobky, zariadenia a výrobné procesy tu popísané možno tiež prispôbiť výrobe nefarmaceutických jadier, ako sú cukrovinky a obsahujú jadra z materiálov ako je cukor, guma, tvrdé želé alebo množstvo iných bonbónov. Takéto modifikácie a varianty tiež spadajú do rozsahu pripojených nárokov.

## P A T E N T O V É      N Á R O K Y

1. Farmaceutická dávkovacia forma, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje vrstvu materiálu nesúcu mikrorelief, ktorý odovzdáva informáciu, tento materiál je tepelne tvarovateľný a stabilný.
2. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že táto farmaceutická dávkovacia forma ďalej obsahuje jadro, obsahujúce farmaceuticky aktívnu látku a vrstva je tuhá a pokrýva úplne alebo čiastočne povlak nanesený na jadre a informácia je holografický obrázok alebo efekt.
3. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 2, **vyznačujúca sa tým**, že mikrorelief vo vrstve kontrolovateľne odpovedá teplote a vlhkosti pôsojacej na túto vrstvu tak, aby viditeľná zmena holografického obrázku alebo efektu bola údajom o vystavení zvýšenému teplu a/alebo vlhkosti.
4. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 2 alebo 3, **vyznačujúca sa tým**, že je v podobe tabliet.
5. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 2 alebo 3, **vyznačujúca sa tým**, že je v podobe toboliek.
6. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že mikrorelief je ohybová mriežka.
7. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že obsahuje:

jadro, obsahujúce farmaceuticky aktívnu látku a farmaceuticky prijateľný nosič; tepelne tvarovateľnú tuhú vonkajšiu vrstvu nanesenú na jadro a mikrorelief v tejto vrstve.

8. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 7, **vyznačujúca sa tým**, že mikrorelief je ohybová mriežka.
9. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 8, **vyznačujúca sa tým**, že vonkajšia vrstva úplne pokrýva jadro.
10. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 8, **vyznačujúca sa tým**, že vonkajšia forma čiastočne pokrýva jadro.
11. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 7, **vyznačujúca sa tým**, že vrstva je vytvorená z vodného roztoku tepelne tvarovateľného materiálu, vybraného zo skupiny modifikovanej celulózy, modifikovaného potravinárskeho škrobu, želatíny, vosku alebo rastlinných gúm a ich kombinácie.
12. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 11, **vyznačujúca sa tým**, že modifikovaná celulóza je zvolená zo skupiny obsahujúcej hydroxypropylmetylcelulózy (HPMC), hydroxypropylcelulózy (HPC) a ich zmesi.
13. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 12, **vyznačujúca sa tým**, že vrstva tvorí 0,25 až 5,0% hmotn. hmotnosti farmaceutickej dávkovacej formy.
14. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 8 alebo 9, **vyznačujúca sa tým**, že vonkajšia vrstva sa nanáša potlačovaním alebo laminovaním.

15. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 14, **vyznačujúca sa tým**, že vonkajšia vrstva je pripojená k jadrú tepelným pritavením alebo chemickou väzbou.
16. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 15, **vyznačujúca sa tým**, že väzba je vytvorená z HPMC alebo HPC kontaktnej vrstvy, vosku, rastlinnej gúmy, modifikovaného potravinárskeho škrobu alebo ich zmesi.
17. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 7 alebo 11, **vyznačujúca sa tým**, že vrstva tvorí poživatelnú tobolku, ktorá drží jadro.
18. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 1, **vyznačujúca sa tým**, že pozostáva v podstate z vrstva a v nej absorbovanej farmaceuticky aktívnej látky.
19. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 9 a 10, **vyznačujúca sa tým**, že vonkajšia vrstva obsahuje najmenej jeden potravinársky materiál zvolený tak, aby kontrolovateľne zobrazoval účinky tepla a/alebo vlhkosti na mikrorelief.
20. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 19, **vyznačujúca sa tým**, že aspoň jeden materiál je vosky s nízkym bodom topenia.
21. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 18, **vyznačujúca sa tým**, že aspoň jeden potravinársky materiál oneskoruje účinky tepla na holografický obrázok alebo efekt, vytvorený mikroreliefom z vosku s vysokým bodom topenia.

22. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 8 alebo 0, **vyznačujúca sa tým**, že tuhá vonkajšia vrstva vytvorená z potravinárskych materiálov je zvolená tak, aby kontrolovateľne zobrazovala účinky vlhkosti na mikrorelief.
23. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 22, **vyznačujúca sa tým**, že aspoň jeden potravinársky materiál, ktorý odpovedá za zobrazovanie účinkov vlhkosti na holografický obrázok alebo efekt vytvorený mikroreliefom je zvolený zo skupiny obsahujúcej vysoko hygroskopický cukor a to taký, ako je dextróza alebo plastifikátor ako je propylén glykol.
24. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 22, **vyznačujúca sa tým**, že potravinársky materiál spomaľuje účinky vlhkosti a obsahuje nízko hygroskopickú modifikovanú celulózu.
25. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 4, **vyznačujúca sa tým**, že vonkajší tvar jadra znižuje zdvojovanie počas nanášacieho procesu.
26. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 25, **vyznačujúca sa tým**, že jej modifikácia obsahuje zmenšenie veľkosti plochých oblastí jadra.
27. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 26, **vyznačujúca sa tým**, že jej modifikácia obsahuje jadro, majúce aspoň jednu konvexne zakrivenú čelnú plochu s nie menej ako 0,6 radiánu.

28. Farmaceutická dávkovacia forma podľa nároku 26, **vyznačujúca sa tým**, že jadro má tiež na sebe vytvorený výrez, majúci v podstate rovinnú spodnú plochu.
29. Spôsob výroby mikroreliefu na požívateľných dávkovacích formách, majúcich jadro, ktoré môže obsahovať farmaceuticky aktívnu látku a farmaceuticky prijateľný nosič, **vyznačujúci sa tým**, že obsahuje kroky:
- a) potiahnutie jadra vrstvou tepelne tvarovateľného materiálu, ktorý môže prijať a uchovať holografický ohybový obrazec;
  - b) usporiadanie dosky, majúcej holografický ohybový obrazec vytvorený aspoň na časti jej prvej plochy;
  - c) dopravenie potiahnutých jadier do polohy oproti prvej ploche;
  - d) ohriatie aspoň jednej z dosiek a povlaku počas alebo pred tým, ako sa dostanú do vzájomne protiláhlej polohy;
  - e) pritlačenie prvej plochy na povlak, aby sa okopíroval holografický ohybový obrazec na povlak;
  - f) ochladenie povlaku takto nakopírovaného; a
  - g) uvoľnenie prvej plochy dosky od povlaku.
30. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 29, **vyznačujúci sa tým**, že poťahovanie je bubnové nanášanie a a ďalej obsahuje krok kontroly zdvojovania potiahnutých tabliet.
31. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 30, **vyznačujúci sa tým**, že kontrola zdvojovania obsahuje vytvorenie jadier s aspoň jednou zakrivenou čelnou plochou, ktorá preberá povlak a vytlačovanie.

32. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 31, **vyznačujúci sa tým**, že zakrivenie je postačujúce, aby odolávalo zdvojovaniu, ale nestačí poškodiť holografický obrázok vytlačený do povlaku.
33. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 32, **vyznačujúci sa tým**, že čelná plocha jadra je v podstate kruhová a merané ako uhol je v rovine čelnej plochy je zakrivenie v rozsahu asi 0,6 až 0,9 radiánu.
34. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 29, **vyznačujúci sa tým**, že kontrola zdvojovania obsahuje vytvorenie jadra s výrezom vnútri aspoň jednej čelnej plochy povlaku, výrez má v podstate ploché dno, ktoré preberá vrstvu povlaku.
35. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 34, **vyznačujúci sa tým**, že výrez je dostatočne plytký, aby sa pritlačením spoľahlivo preniesol holografický obrazec.
36. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 29, **vyznačujúci sa tým**, že výrez je menší asi 0,01 mm.
37. Spôsob výroby ohybových dávkovacích foriem podľa nároku 29, **vyznačujúci sa tým**, že povlak obsahuje tepelne tvarovateľný materiál spojený spoľahlivo s jadrom.
38. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 29 alebo 37, **vyznačujúci sa tým**, že tepelne tvarovateľný materiál je zvolený zo skupiny obsahujúcej želatínu, hydroxypropylénmetylcelulózu (HPMC),

hydroxypropylcelulózu (HPC), modifikovaný potravinársky škrob, vodky rastlinnú gumu a ich kombinácie.

39. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 38, **vyznačujúci sa tým**, že materiál obsahuje tuhé látky modifikovanej celulózy, plastifikátora a farbiva.
40. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 38, **vyznačujúci sa tým**, že povlak vytvára vrstvu v rozsahu 0,25 až 7,25% hmotnosti dávkovacej formy.
41. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 29, **vyznačujúci sa tým**, že doskové usporiadanie obsahuje pás z polopružného materiálu, obsahujúce obrazec na aspoň jednej svojej ploche, plynulo postupujúci v koordinácii v dopravou potiahnutých dávkovacích foriem.
42. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 41, **vyznačujúci sa tým**, že polopružný materiál je zvolený zo skupiny obsahujúcej: tenký plech, gumu, laminát z tenkého plechu vrstvu pružného zadného materiálu proti prvej ploche a zmesi gummy a kovu.
43. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 42, **vyznačujúci sa tým**, že tenký plech je zliatina niklu s hrúbkou 0,00254 mm až 0,0125 mm a holografický ohybový obrazec je galvanicky vytvorený na prvej ploche.
44. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 29 a 41, **vyznačujúci sa tým**, že sa pri doprave tiež vyrovnávajú potiahnuté jadrá.
45. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 41 alebo 43, **vyznačujúci sa tým**, že potiahnuté

jadro obrátené k doske nie je počas pritlačovania rovinné a pružnosť pásu je postačujúca, aby sa mohol pás prispôbiť nerovinnému povlaku vyžadujúcemu prítlak.

46. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 41, **vyznačujúci sa tým**, že doprava obsahuje vedenie lineárneho zoskupenia potiahnutých jadier v rovnobežnom, tesnom vzájomnom rozostupe s časťou pásu a pohyb pásu v koordinácii s týmto vedením.
47. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 46, **vyznačujúci sa tým**, že ohrievanie je rýchle, lokalizované ohrievanie pásu počas pritlačovania.
48. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 47, **vyznačujúci sa tým**, že ohriatím sa zvýši teplota ohybového obrazca na páse na teplotu v rozsahu 90 až 150 °C.
49. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 47, **vyznačujúci sa tým**, že pritlačovanie obsahuje krátky odklon ohriateho pásu, ktorým sa umiestni ohybový obrazec do povlaku, aby sa vytvorila kópia ohybového obrazca v povlaku.
50. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 29 a 47, **vyznačujúci sa tým**, že pritlačovanie nastáva počas doby asi 0,3 až 3,0 sekundy.
51. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 46, **vyznačujúci sa tým**, že chladenie je rýchle, lokalizované chladenie, ktoré začína ihneď akonáhle sa pritlačením v povlaku vytvoril ohybový obrazec.

52. Spôsob výroby holografických dávkovacích foriem podľa nároku 51, **vyznačujúci sa tým**, že uvoľňovanie obsahuje znovu nabytie vzájomného vzťahu medzi povlakom, keď povlak a pás pokračujú v pohybe vo vzájomnej koordinácii potom, čo začalo ochladzovanie.
53. Zariadenie na plynulú výrobu hologramu na požívateľné dávkovacie formy, majúce jadro, ktoré môže obsahovať farmaceuticky aktívnu látku a ktoré bolo potiahnuté tenkou vrstvou tepelne tvarovateľného materiálu, **vyznačujúce sa tým**, že obsahuje:
- dopravník, ktorý nesie potiahnuté jadrá prvým smerom,
  - dosku obsahujúcu holografický ohybový obrazec na jednej svojej ploche, obrátenej k potiahnutým jadrám na dopravníku, doska je pohyblivá pozdĺž prvého smeru v koordinácii s nesením dopravníka a s jednou plochou ležiacou v určitej vzdialenosti od potiahnutých jadier,
  - ohrievač na rýchle zvýšenie teploty jednej z dosiek a povlakov na úroveň, kedy je povlak tvarovateľný, zariadenie na pritlačenie jednej plochy do povlaku po jeho ohriatí, aby sa pohyblivý obrazec okopíroval na povlak,
  - chladič na rýchle zníženie teploty povlaku, aby sa stabilizoval ohybový obrazec v povlaku, a
  - zariadenie na oddelenie jednej plochy z povlaku.
54. Zariadenie podľa nároku 53, **vyznačujúce sa tým**, že doska obsahuje súvislý pás z polopružného materiálu s jednou plochou obrátenou von.
55. Zariadenie podľa nároku 53, **vyznačujúce sa tým**, že ohybový obrazec je vytvorený na aspoň častiach jednej plochy.

56. Zariadenie podľa nároku 54, **vyznačujúce sa tým**, že dopravník obsahuje prostriedky na pridržovanie potiahnutých jadier vo vopred stanovenom zoskupení a ohybový obrazec je vytvorený na zdvihnutých alebo zahĺbených častiach pásu, ktoré sú vyrovnané s potiahnutými jadrami počas pritlačovania.
57. Zariadenie podľa nároku 54, **vyznačujúce sa tým**, že pás je vytvorený z materiálu zvoleného zo skupiny obsahujúcej tenký plech, gumu, tenký plech so zadnou vrstvou z pružného materiálu alebo ich zmesí.
58. Zariadenie podľa nároku 54, **vyznačujúce sa tým**, že oddeľovacie zariadenie obsahuje aspoň jeden vodiaci člen, umiestnený tak, aby smeroval aspoň jeden z pásov a dopravník tak, aby sa oddelili navzájom od seba, aby sa napomohlo uvoľneniu.
59. Zariadenie podľa nároku 53, **vyznačujúce sa tým**, že ohrievač obsahuje zdroj radiačnej elektromagnetickej energie nasmerovaný pred pritlačovacie zariadenie na jednom z pásov a tenká vrstva je obrátená k pásu.
60. Zariadenie podľa nároku 53, **vyznačujúce sa tým**, že chladič obsahuje dýzu chladiacej tekutiny nasmerovanú na pás po pritlačovaní.
61. Zariadenie podľa nároku 53, **vyznačujúce sa tým**, že pritlačovacie zariadenie obsahuje vedenie pásu, ktoré vychyľuje časť pásu do tenkej vrstvy po prejdení ohrievačom.
62. Zariadenie podľa nároku 53, **vyznačujúce sa tým**, že pritlačovacie zariadenie obsahuje ovládač usporiadaný za

ohrievačom pre vratný pohyb do a od styku s pásom proti prvej ploche, aby sa ohybový obrazec natlačil do povlaku.

FIG. 1

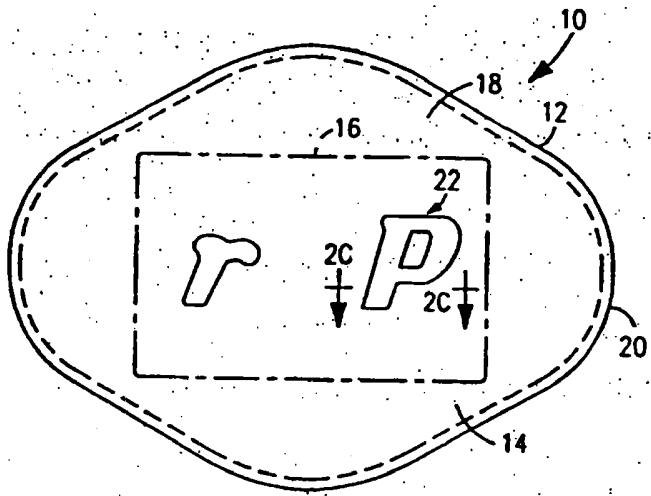
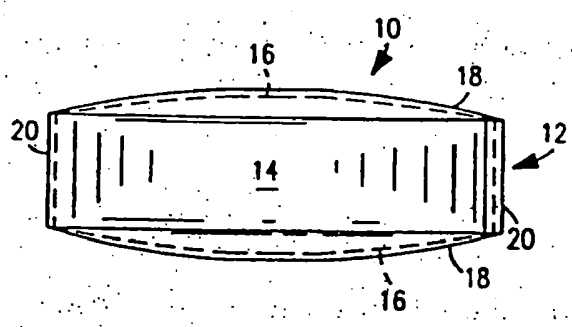


FIG. 2

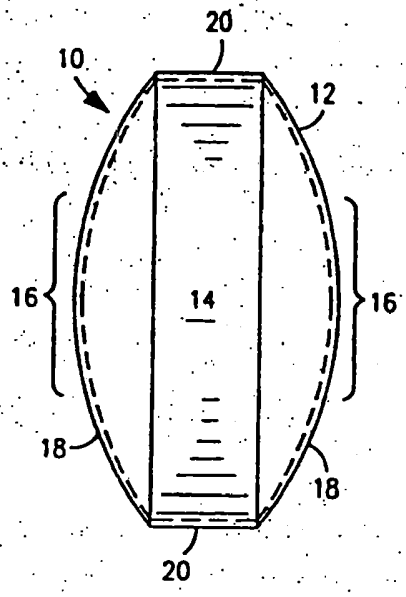


FIG. 2A

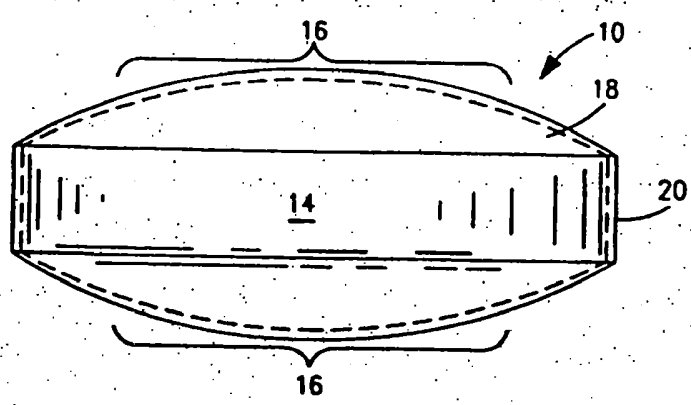


FIG. 2B

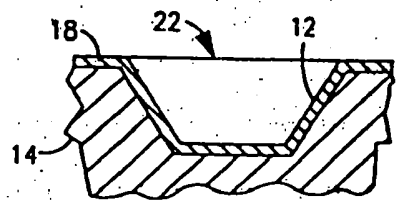


FIG. 2C

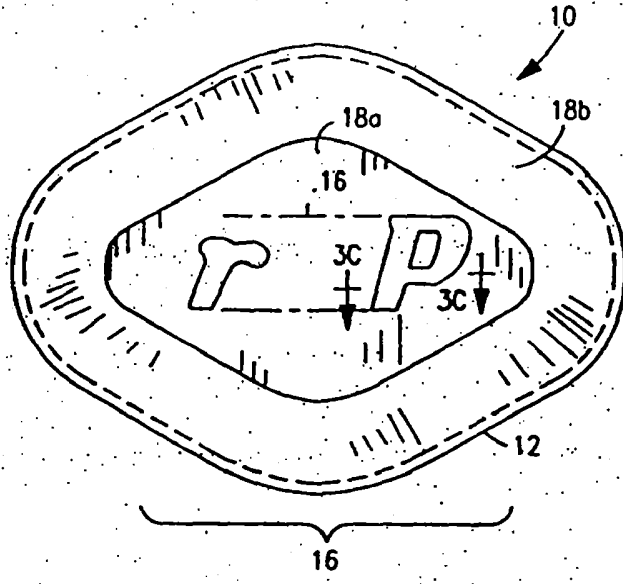


FIG. 3

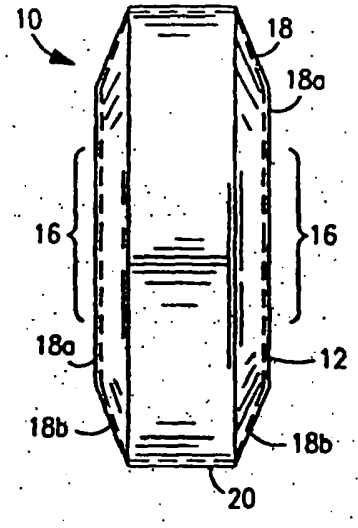


FIG. 3A

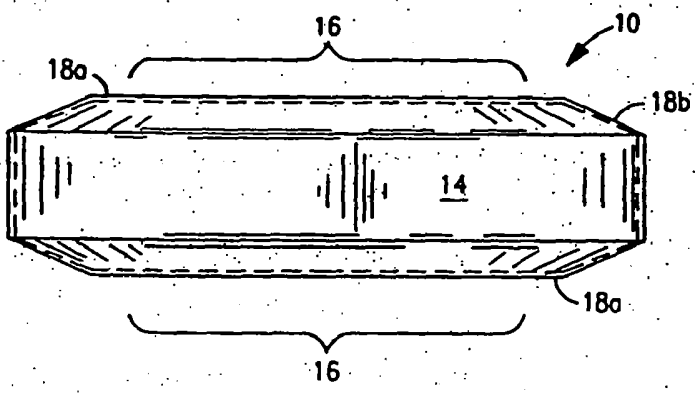


FIG. 3B

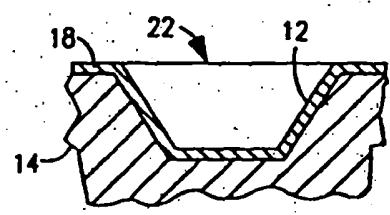


FIG. 3C

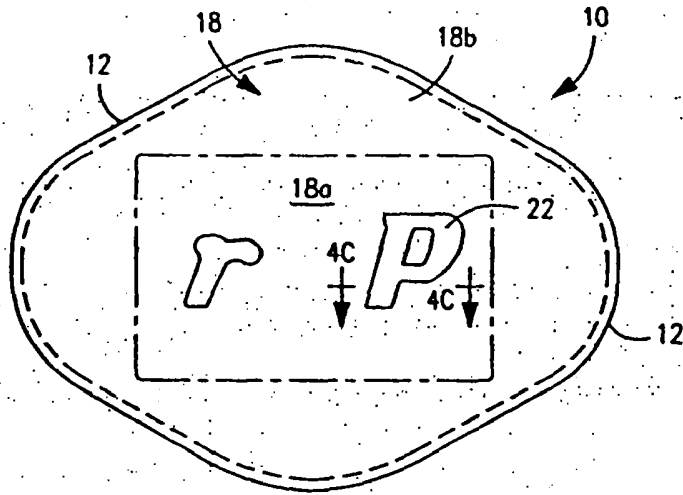


FIG. 4

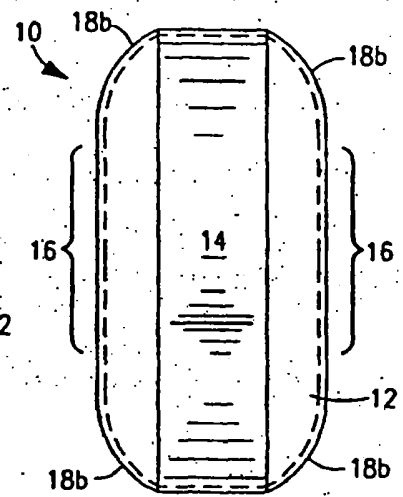


FIG. 4A

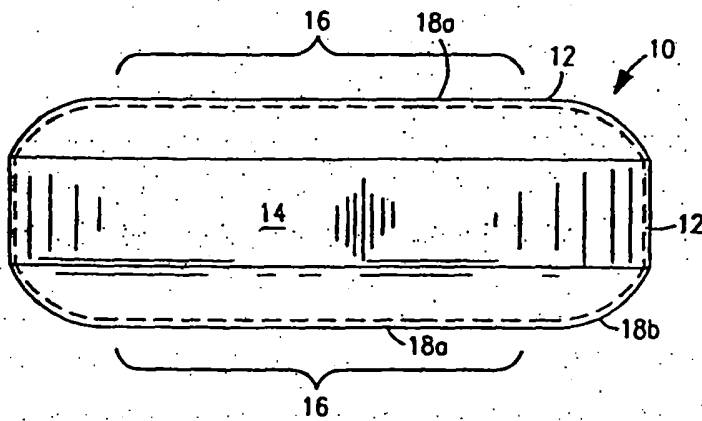


FIG. 4B

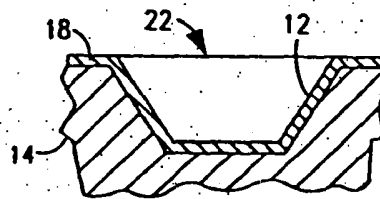


FIG. 4C

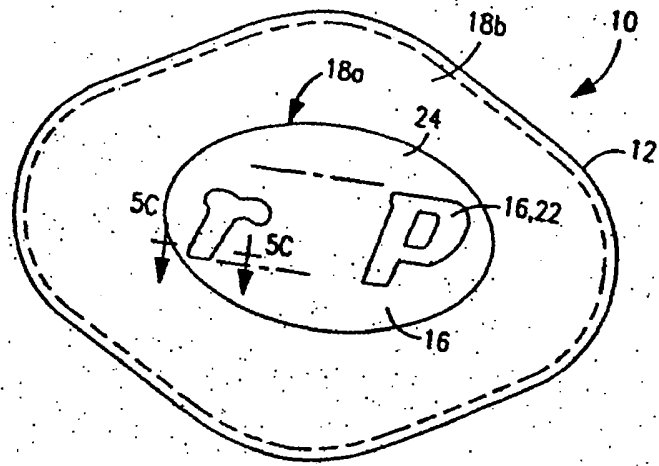


FIG. 5

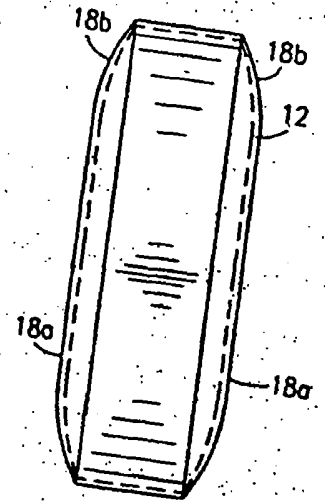


FIG. 5A

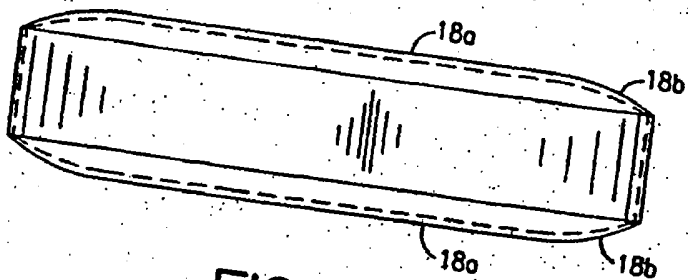


FIG. 5B

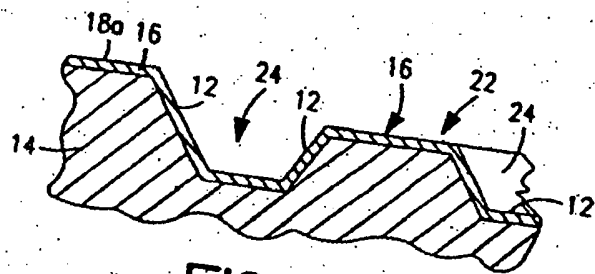


FIG. 5C

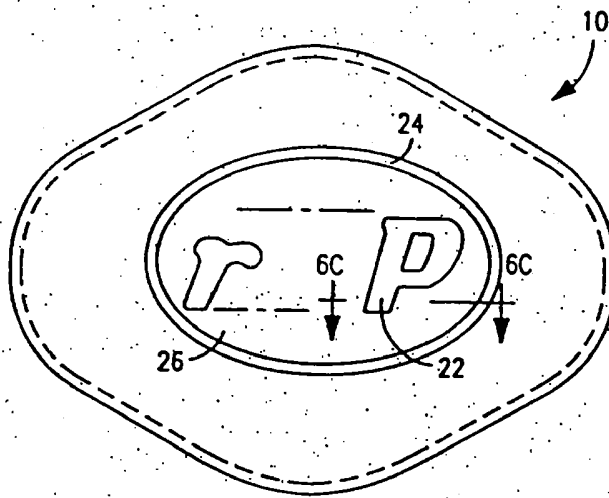


FIG. 6

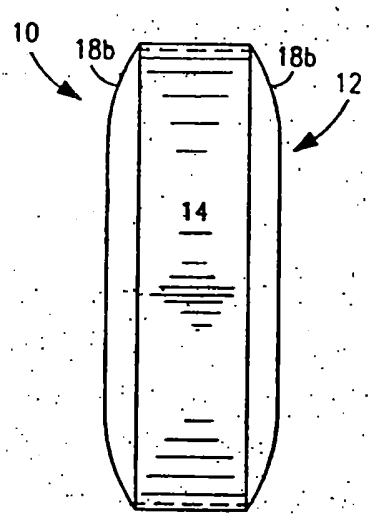


FIG. 6A

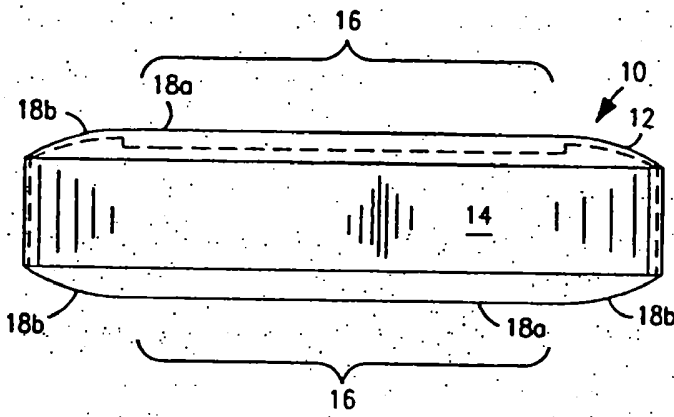


FIG. 6B

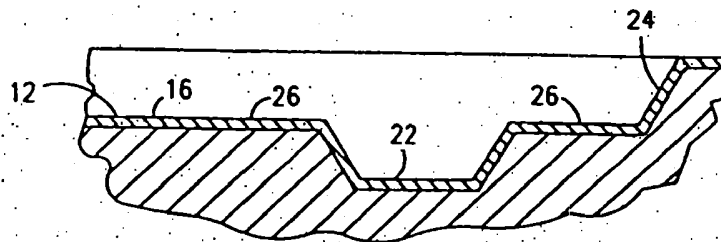


FIG. 6C

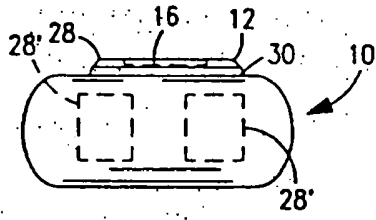


FIG. 7

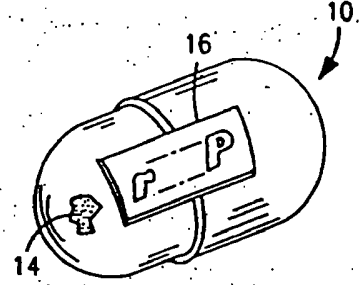


FIG. 8

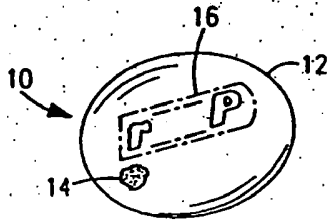


FIG. 9

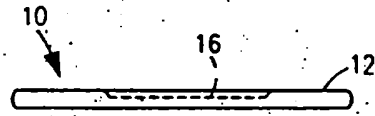


FIG. 10

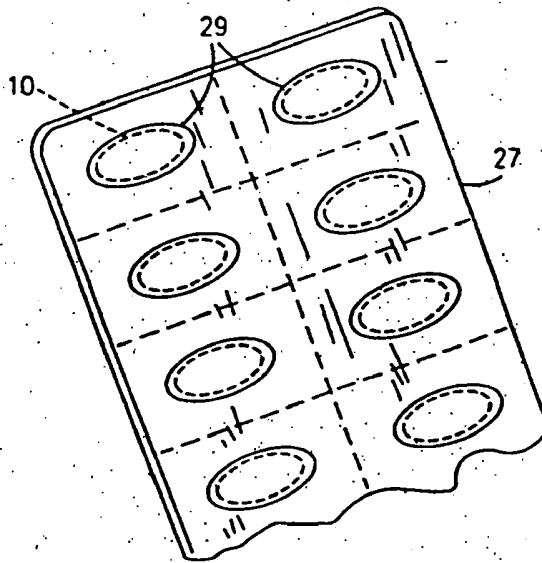


FIG. 11

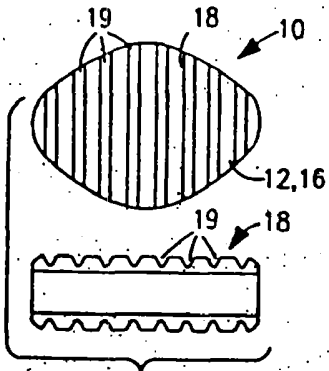


FIG. 12A

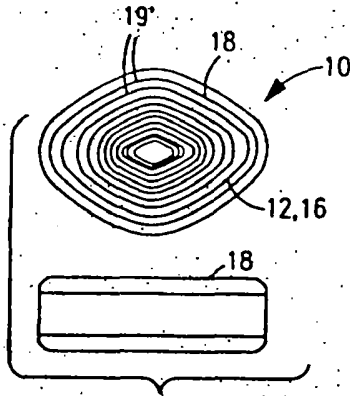


FIG. 12B

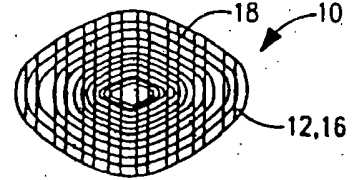


FIG. 12C

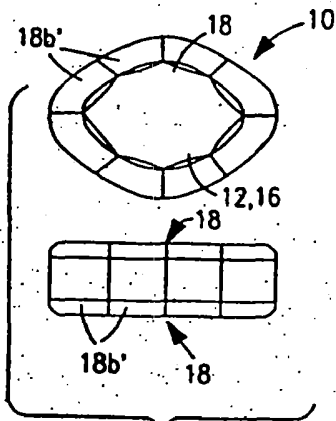


FIG. 12D

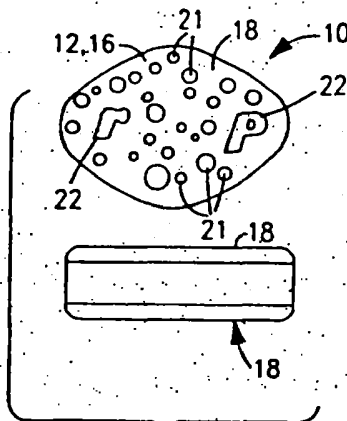


FIG. 12E

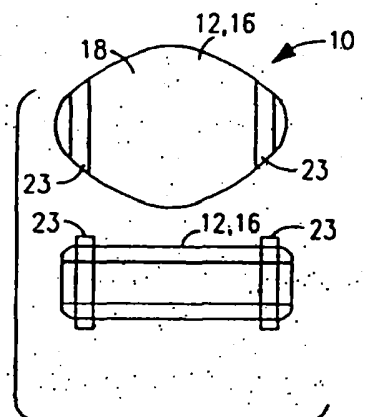


FIG. 12F

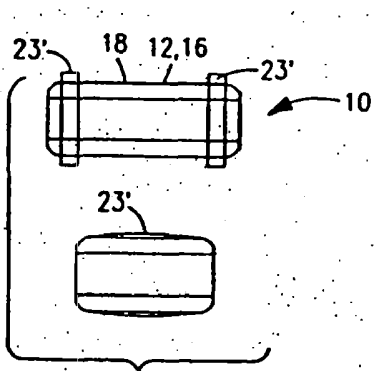


FIG. 12G

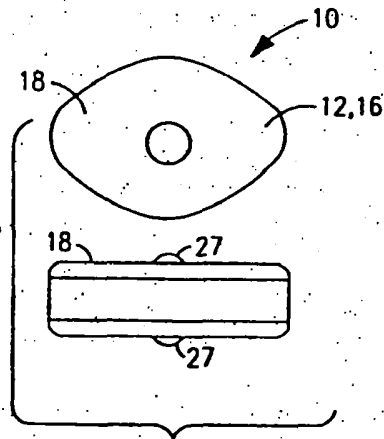


FIG. 12H

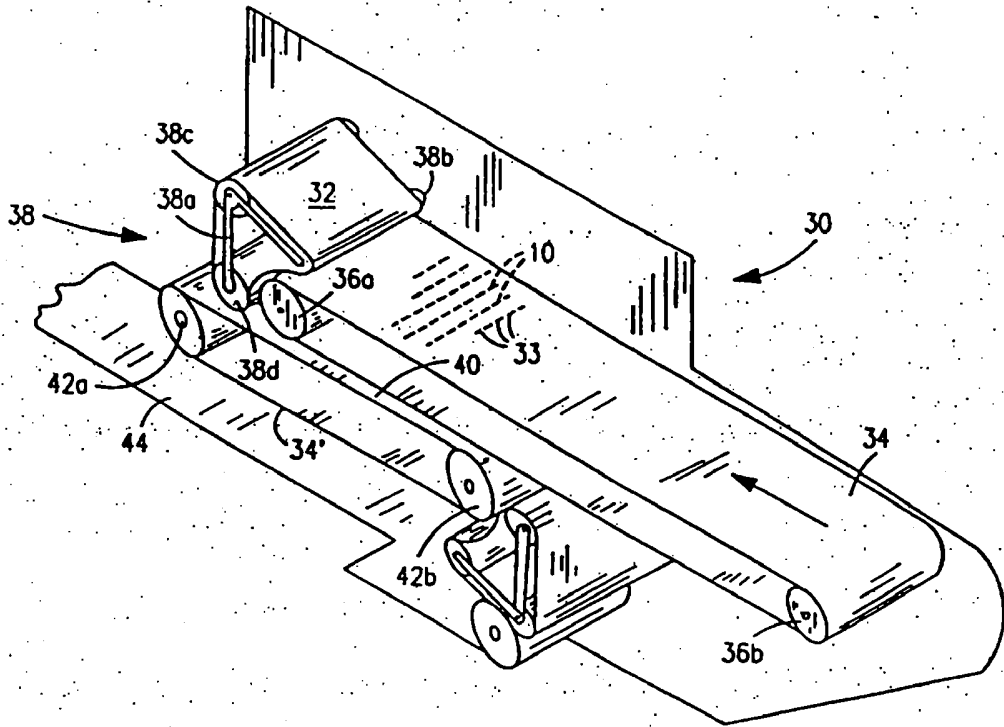


FIG. 13

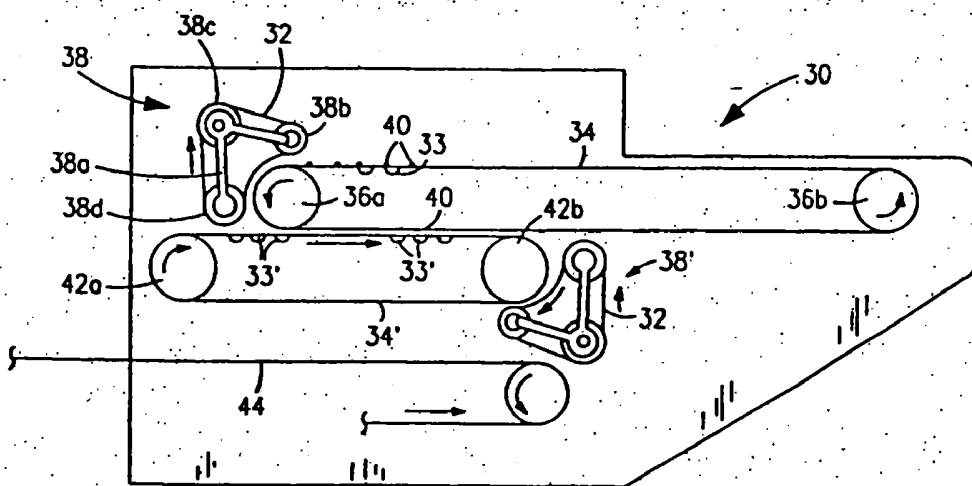


FIG. 14

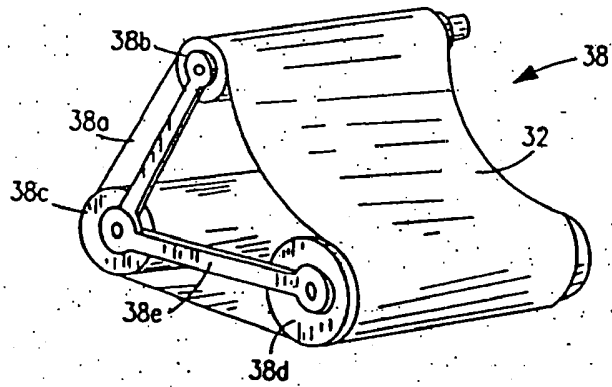


FIG. 15

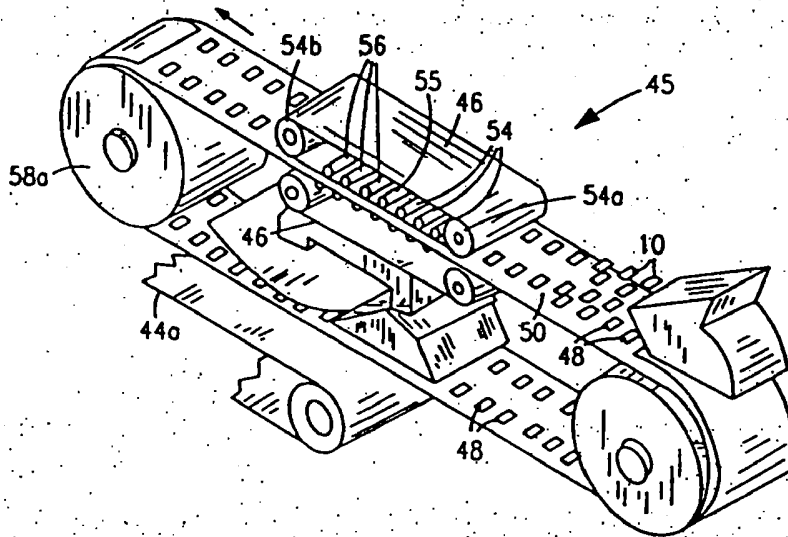


FIG. 16

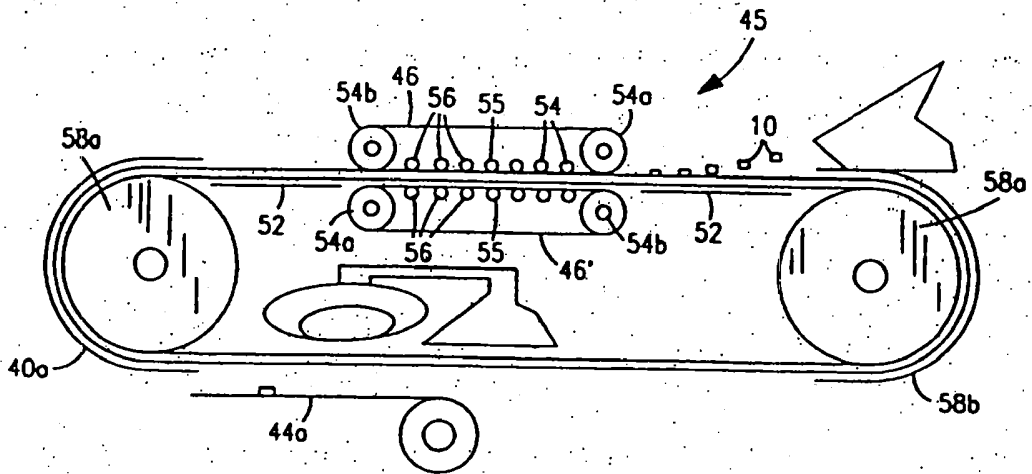


FIG. 17

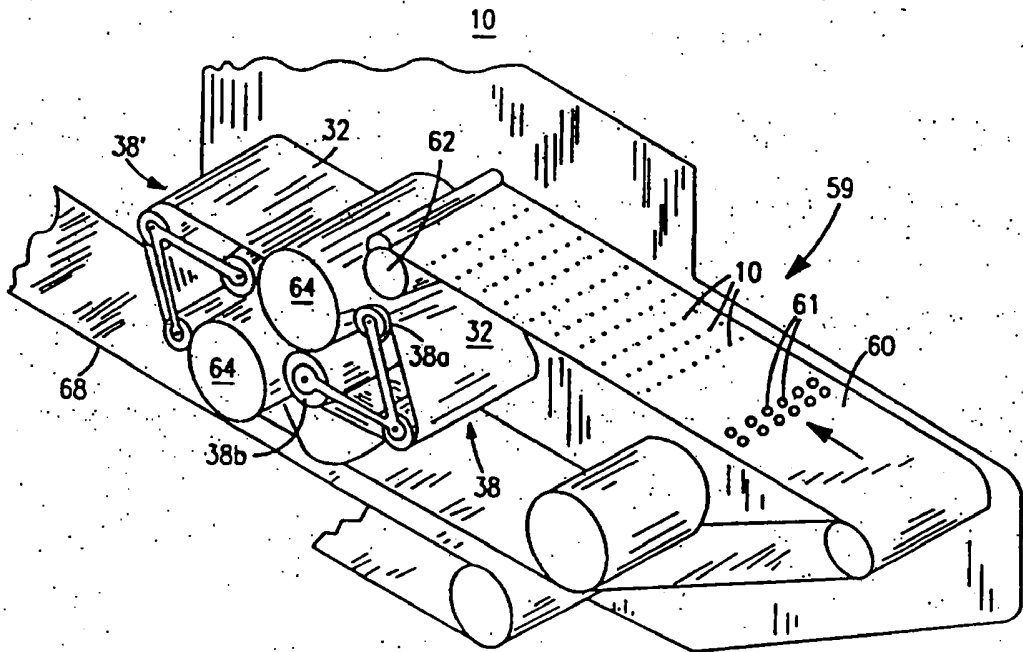


FIG. 18

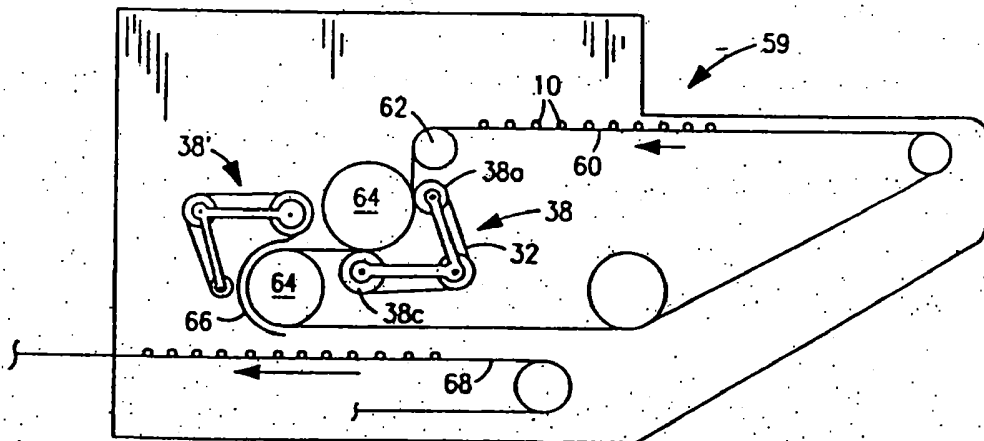


FIG. 19

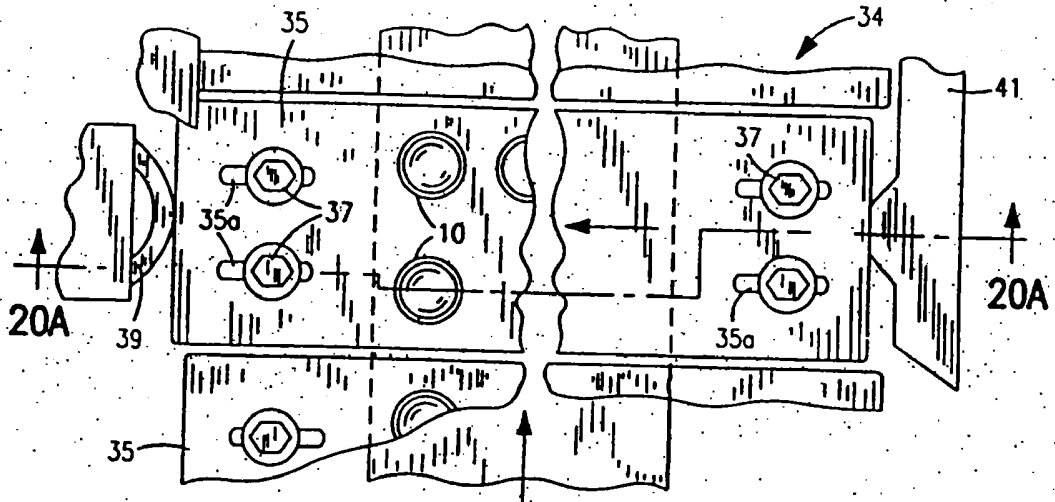


FIG. 20

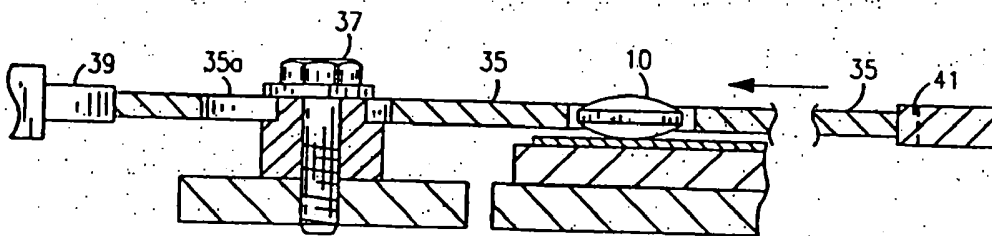


FIG. 20A

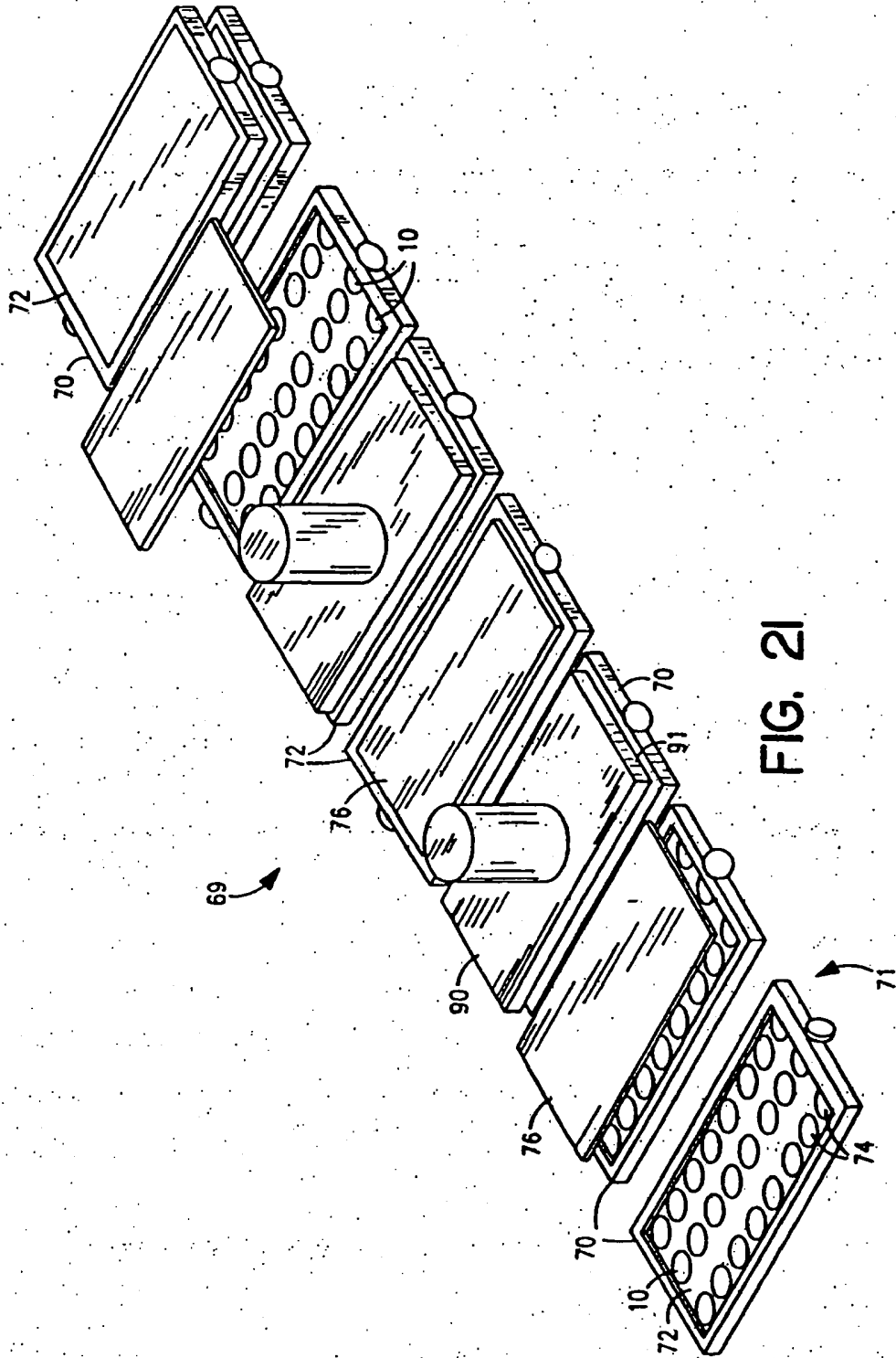


FIG. 21

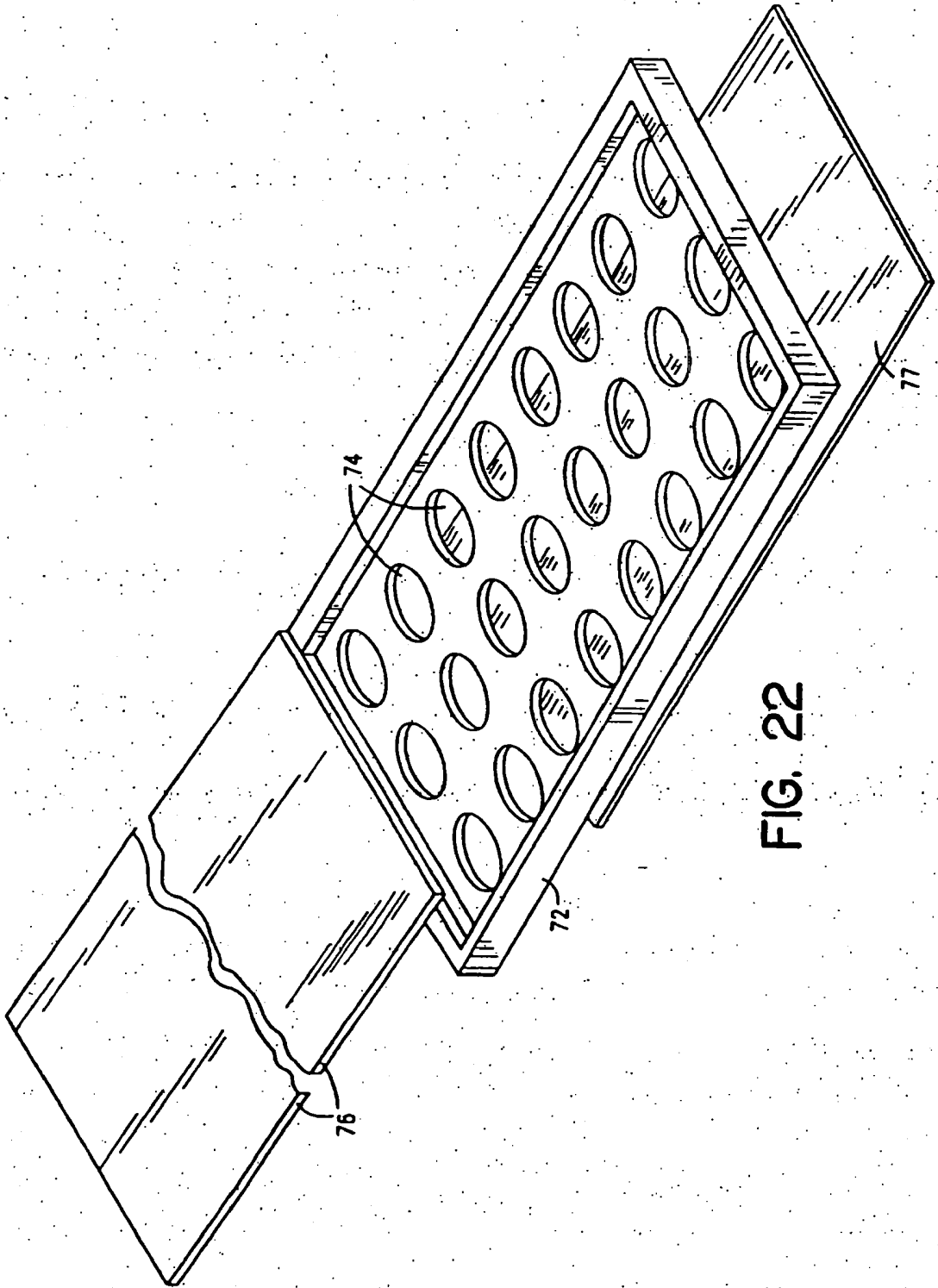


FIG. 22

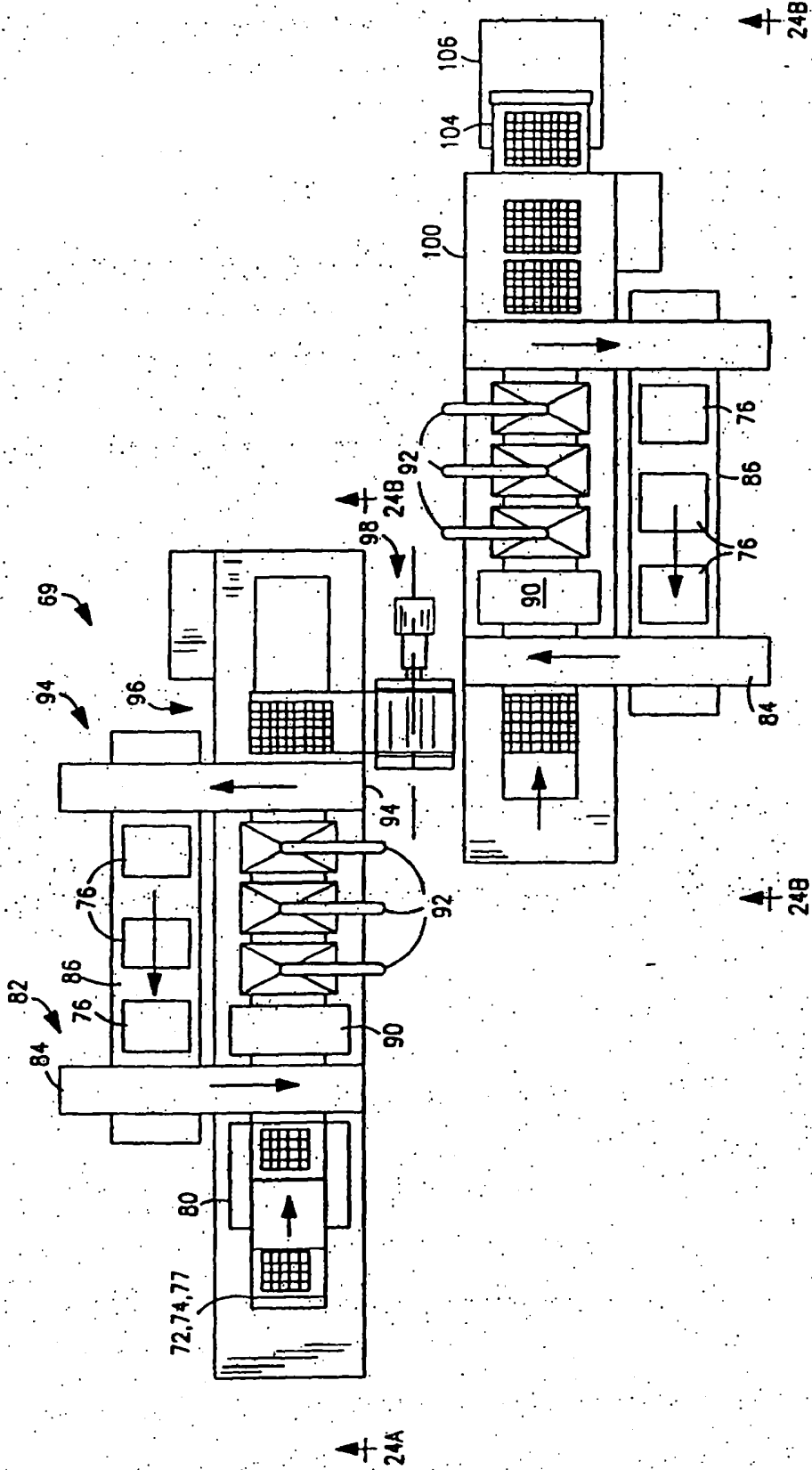


FIG. 23

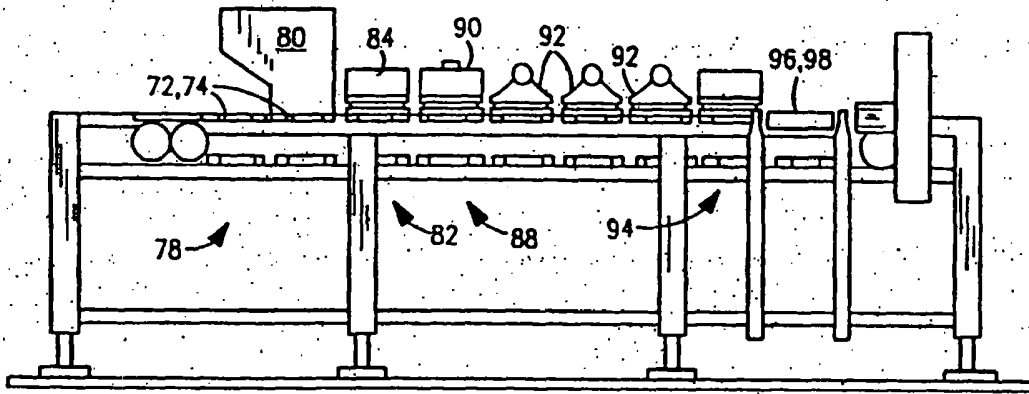


FIG. 24A

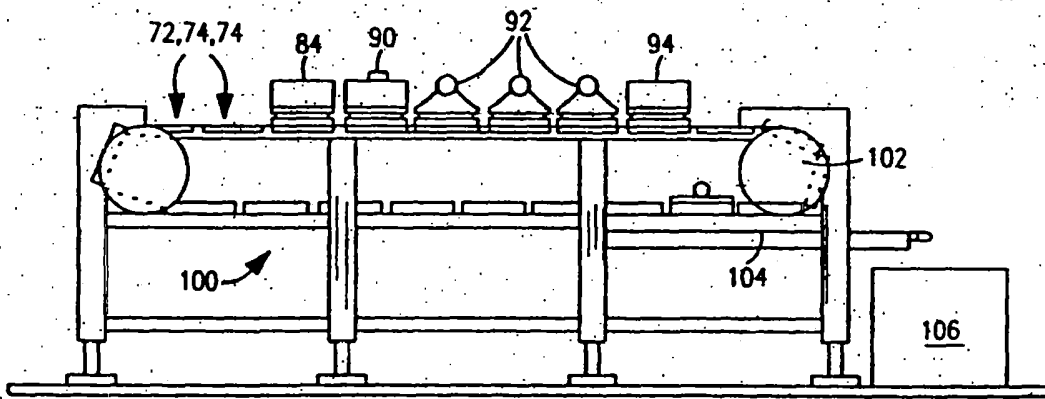


FIG. 24B

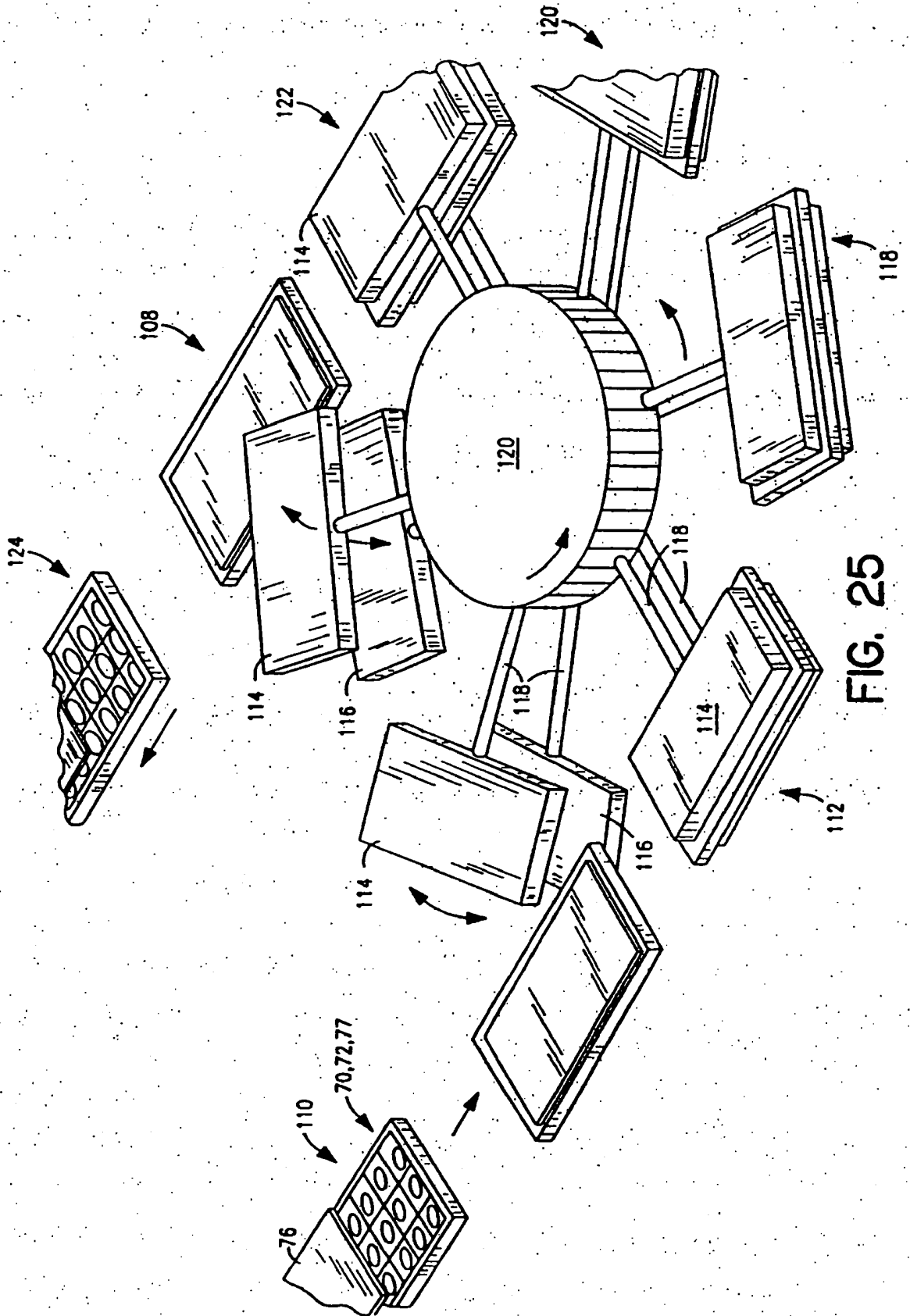


FIG. 25

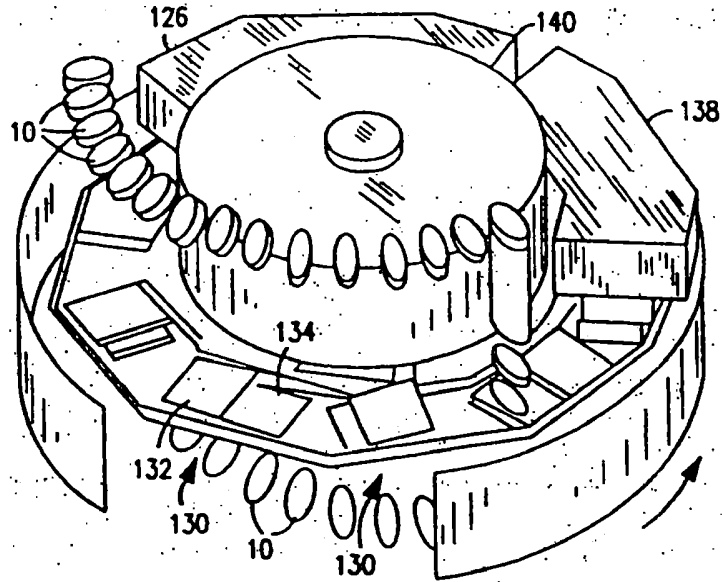


FIG. 26

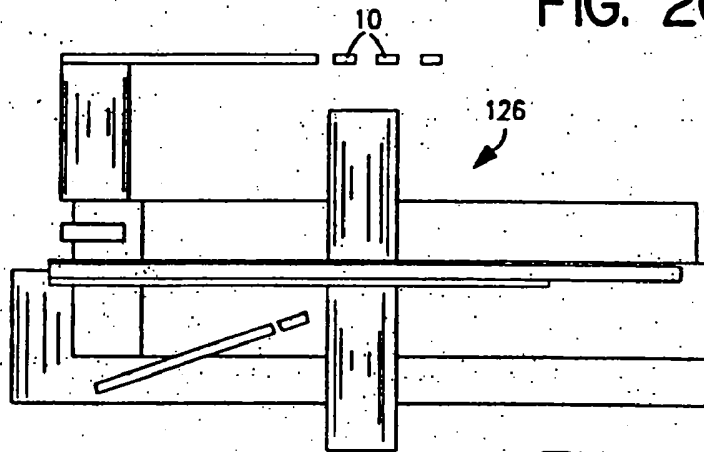


FIG. 27

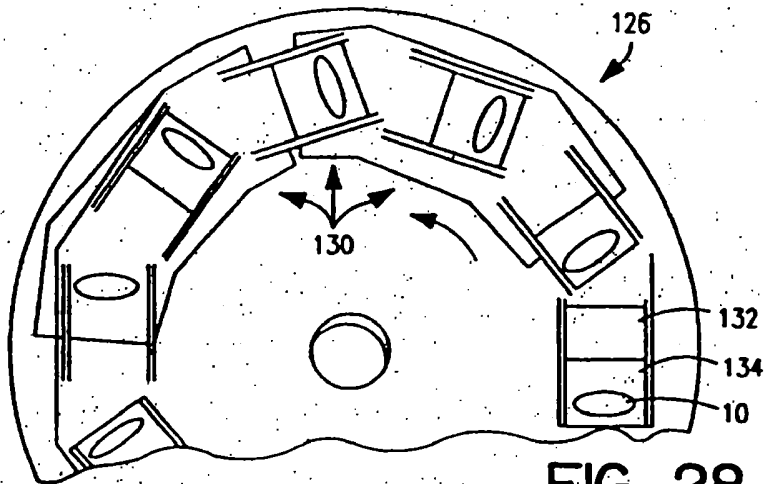


FIG. 28

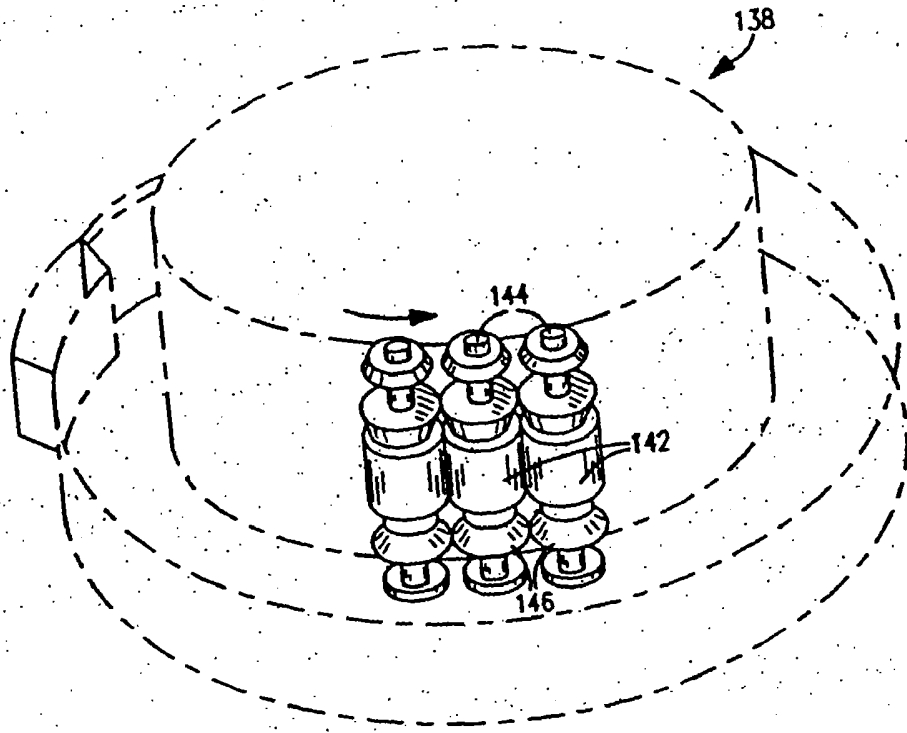


FIG. 29

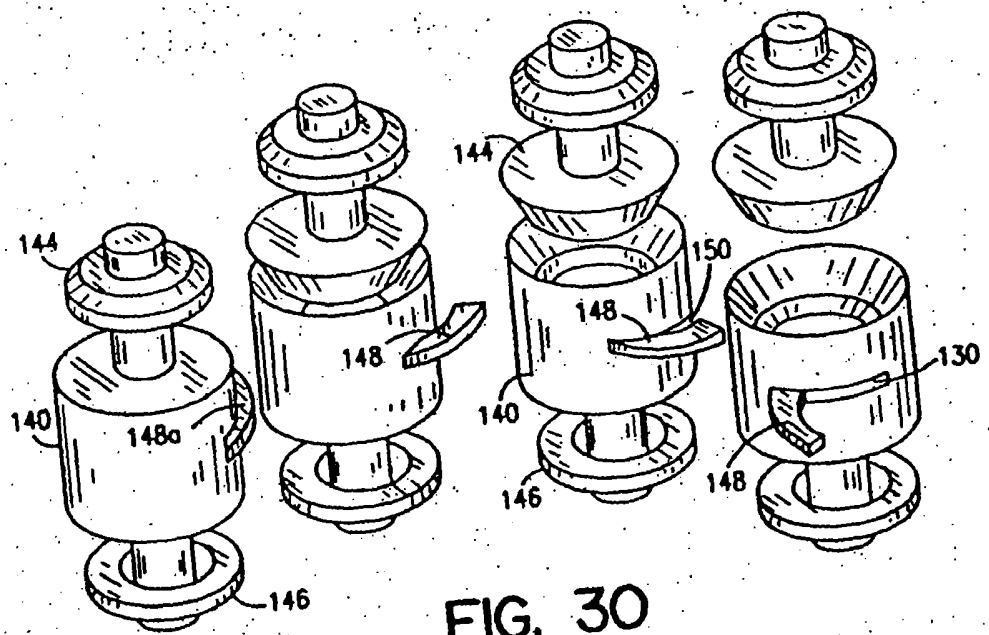


FIG. 30

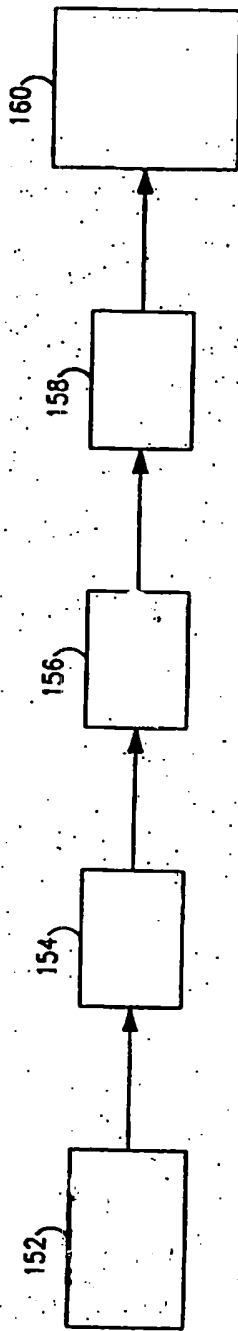


FIG. 31

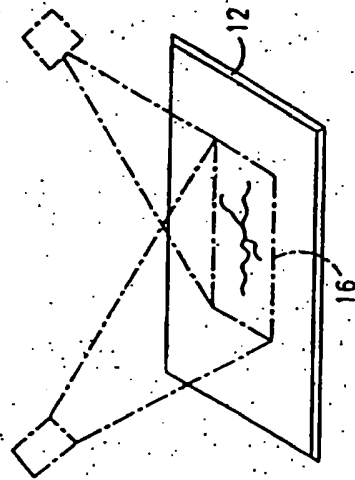


FIG. 32

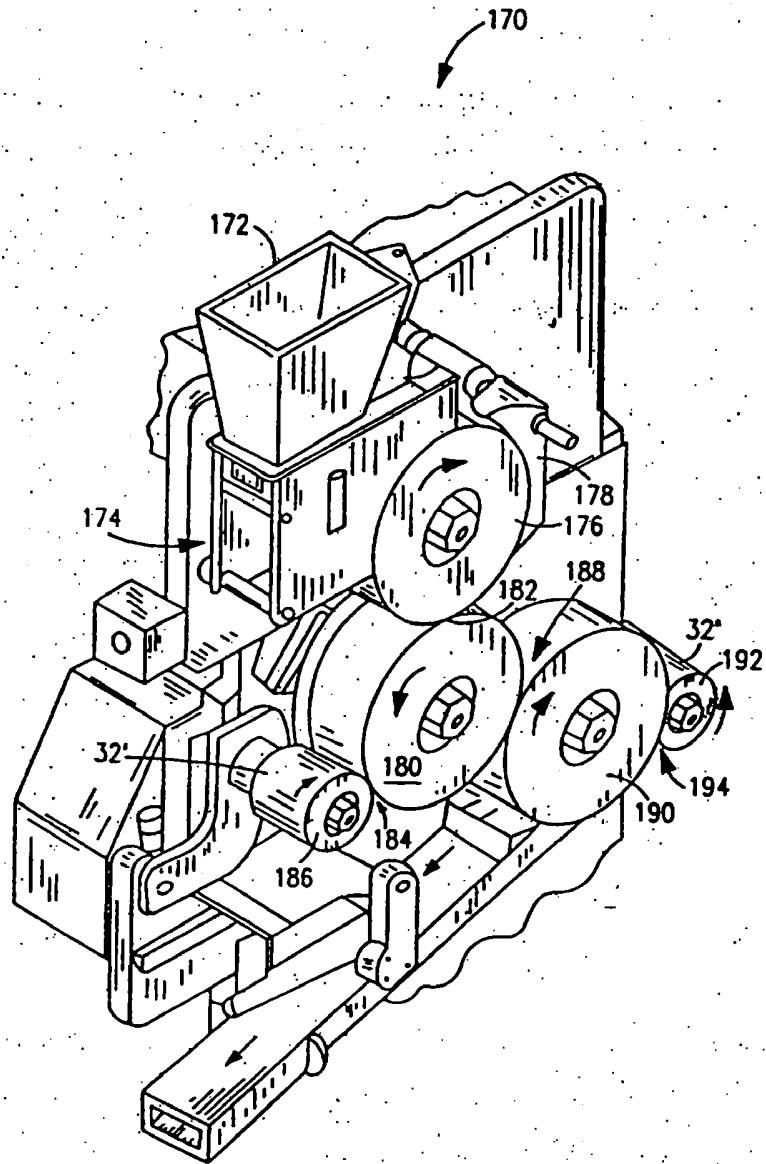


FIG. 33