

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 547 114**

51 Int. Cl.:

**A61J 3/00** (2006.01)

**A61K 9/70** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2007 E 07857713 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.07.2015 EP 2101712**

54 Título: **Procedimiento para proporcionar una cantidad de un material en partículas, producto y aparato**

30 Prioridad:

**19.12.2006 GB 0625275**

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

**01.10.2015**

73 Titular/es:

**GLAXO GROUP LIMITED (100.0%)  
Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue  
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB**

72 Inventor/es:

**BARLOW, STEPHEN;  
BIDDLE, HOWARD;  
HAINES, RODNEY y  
SMITH, KEITH**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 547 114 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Procedimiento para proporcionar una cantidad de un material en partículas, producto y aparato

Esta invención se refiere a un nuevo procedimiento para proporcionar una cantidad predeterminada de un material en partículas, a productos hechos usando este procedimiento, y a aparatos para realizar el procedimiento. En particular la realización se refiere a un procedimiento, producto y aparato en el que el material en partículas es una sustancia farmacológica.

En muchos campos técnicos es necesario proporcionar cantidades predeterminadas relativamente pequeñas de material en partículas dentro de límites estrechamente definidos de consistencia de peso, por ejemplo, para procesado adicional para proporcionar un dispositivo que contiene, usa o suministra el material. Los ejemplos de tales campos técnicos incluyen saborizantes, en los que puede que sea necesario añadir una pequeña cantidad de un agente saborizante a materias comestibles, explosivos, y en particular la industria farmacéutica en la que pequeñas cantidades de materiales medicinalmente activos (denominados aquí "sustancia farmacológica"), incluyendo este término cualquier tipo de material medicinalmente activo, incluyendo compuestos químicos, materiales biológicos, vacunas y formulaciones que comprenden tales materiales, y sustancias placebo, por ejemplo, como las usadas en ensayos clínicos se incorporan en dispositivos de suministro para la administración al cuerpo humano o animal.

En la industria farmacéutica se conocen numerosos tipos de dispositivos de suministro de fármacos. Las formas comunes de dispositivos de suministro de fármacos son comprimidos y cápsulas compactadas. Tales dispositivos adolecen del problema de mezclar relativamente pequeñas cantidades de sustancia farmacológica en una gran cantidad de polvo o gránulos a granel que comprende cargas, excipientes, etc. con suficiente uniformidad que cuando la mezcla se subdivide en cantidades apropiadas para un comprimido o cápsula la sustancia farmacológica en ella esté uniformemente distribuida en cada forma de dosificación individual. Esto es particularmente un problema con las sustancias farmacológicas más activas que se usan en menores cantidades.

Se conocen métodos para depositar sustancia farmacológica sobre la superficie de sustratos para producir formas de dosificación. El documento US-A-4.029.757 describe un dispositivo de suministro de fármaco en el que una sustancia farmacológica se deposita sobre una banda comestible, y la banda se subdivide y compacta a continuación, por ejemplo, doblando, se encapsula a continuación, para formar una forma de dosificación compacta. En esta descripción la sustancia farmacológica se deposita preferentemente en forma de polvo electrostáticamente sobre la banda y para mejorar la adherencia del material sobre la banda se puede aplicar a la banda un material de mejora de la adherencia tal como carboximetilcelulosa o metilcelulosa. El método de deposición de polvo descrito en el documento US-A-4.029.757 comprende la deposición electrostática de una nube de polvo. El documento GB-A-2 370 243 describe un dispositivo de suministro de fármaco que comprende una forma de dosificación compactada sólida sobre la superficie de la que se deposita electrostáticamente la sustancia farmacológica. El documento US-A-2003/012926 describe la unión de materiales en partículas a sustratos electrostáticamente, y el documento US-A-6.804.313 describe un dispositivo de suministro de fármaco en el que un polvo de sustancia farmacológica se deposita electrostáticamente sobre regiones predefinidas de un sustrato.

La deposición de sustancias en partículas biológicamente activas sobre sustratos en forma de lámina es conocida, por ejemplo, del documento US-A-4.958.447 que describe un dispositivo de suministro transdérmico que comprende fármaco en partículas unido por adhesivo sobre tal sustrato, y el documento EP-A-0 721 024 que describe un tejido biocida que comprende partículas biocidas unidas por adhesivo a tal sustrato.

Un requisito importante en los campos anteriormente mencionados es la provisión consistente de cantidades predeterminadas del material en partículas, por ejemplo, para conseguir una consistente potencia de sabor cuando se usa un material saborizante en partículas. La desviación significativa de la consistencia con una sustancia farmacológica puede tener consecuencias desastrosas. Es difícil conseguir consistencia con procedimientos de deposición electrostática de nube de polvo. Es un objetivo de esta invención tratar el problema de proporcionar consistencia y cantidades precisas de sustancias en partículas en sustancias farmacológicas particulares, especialmente con el propósito de incorporar la sustancia farmacológica así proporcionada a un dispositivo de suministro de fármaco.

Según un primer aspecto, esta invención proporciona un procedimiento para proporcionar una cantidad de material en partículas según la reivindicación 1.

La expresión "sustancia farmacológica" tal como se usa aquí incluye sustancias curativas y conservantes, y placebos.

La invención está basada en el inesperado descubrimiento de que una densidad por unidad de área del material en partículas se puede conseguir sobre la superficie adhesiva que es suficientemente uniforme que la cantidad de material en partículas se puede relacionar consistentemente con el área de la superficie adhesiva, de modo que la cantidad de material en partículas adherido sobre ella se puede predeterminar con considerable precisión. Por lo tanto aislando un área definida de la superficie adhesiva, se puede proporcionar consistentemente una cantidad definida de material en partículas, por ejemplo, en forma de dosis unitaria o fracción de una dosis unitaria de una

substancia farmacológica

La forma física del sustrato se puede seleccionar para que sea apropiada para la aplicación para la que se desea el material en partículas.

5 Por "adhesivo" aquí se entiende que las partículas que entran en contacto con el área de la superficie se retienen sobre ella contra las fuerzas, por ejemplo, fuerzas gravitacionales, que tienden a retirarlas. El área de la superficie adhesiva puede ser adhesiva como propiedad inherente del material del que está hecho el sustrato, y tal adhesividad inherente se puede ser mejorada por tratamiento apropiado. Alternativamente el área de la superficie adhesiva se puede proporcionar por medio de una base de sustrato que tiene su superficie hecha adhesiva por tratamiento de la superficie, por ejemplo, con energía tal como calor, o tratamiento, por ejemplo, con productos químicos, disolvente orgánico o agua, o por aplicación de un revestimiento adhesivo de una capa o multicapa de sustancia adhesiva sobre la superficie de una base de sustrato. "Adhesivo" aquí también incluye microsuperficies conocidas que utilizan fuerzas de corto alcance tales como fuerzas de van der Waals para provocar la adhesión sobre ella, por ejemplo, superficies cubiertas con micropelos para crear contacto íntimo con la superficie.

15 Por ejemplo el sustrato puede estar en la forma de una película delgada, incluso una película de capa monomolecular (con tal de que esta se pueda hacer suficientemente robusta o de soporte para cualquier procesado adicional subsecuente necesario), una fibra, o una burbuja hueca que por ejemplo puede tener el material en partículas aplicado sobre su superficie exterior adhesiva, a continuación opcionalmente colapsado.

El sustrato puede, por ejemplo, comprender una masa de una sustancia inherentemente adhesiva.

20 Una forma de sustrato puede comprender un artículo sólido rígido, por ejemplo, de ingredientes compactados, que tiene una superficie adhesiva sobre la totalidad o parte de su superficie exterior. Un sustrato de este tipo puede, por ejemplo, ser apropiado para materiales en partículas que son materiales saborizantes, tal que el material en partículas más el sustrato, se puede añadir a un producto alimenticio. En este caso, el artículo debe estar hecho de materiales comestibles.

25 Un sustrato en la forma de tal artículo sólido rígido también puede ser apropiado cuando el material en partículas es una sustancia farmacológica, de modo que el sustrato con su material en partículas adherido es un dispositivo de suministro de fármaco. Tal sustrato puede estar en la forma de un artículo conformado sólido para la introducción por vía oral o de otra manera en el cuerpo humano o animal, y que tiene una superficie adhesiva sobre toda o parte de su superficie. Tal artículo puede comprender, por ejemplo, una base de sustrato en la forma de un comprimido compactado, típicamente hecho de los mismos excipientes tales como carga, lubricante, agente desintegrante etc., que se usan comúnmente en la industria farmacéutica. En este caso, el artículo debe estar hecho de materiales que son medicinalmente aceptables, por ejemplo comestibles.

Una forma preferida de sustrato comprende un material flexible en forma de lámina que tiene un área de la superficie adhesiva, ya sea de una sustancia inherentemente adhesiva o de una base de sustrato que tiene una sustancia adhesiva aplicada sobre ella.

35 Tal material flexible de forma de lámina debe ser de un grosor y una flexibilidad que facilita su procesado posterior en una forma deseada para una forma de dosificación, por ejemplo, una forma de dosificación oral. Este procesado adicional puede ser, por ejemplo, doblando o enrollando para encerrar por ello el material en partículas dentro del sustrato adicionalmente procesado de modo que el material en partículas no está expuesto al medio exterior. Tal doblado o enrollado también pueden hacer al sustrato doblado o enrollado más compacto que el sustrato sin doblar original. Tal material flexible en forma de lámina es apropiado cuando el material en partículas es una sustancia farmacológica, para facilitar su procesado adicional para compactar el sustrato de una forma y tamaño apropiado para un dispositivo de suministro de fármaco. El grosor de tal sustrato de forma de lámina para tales aplicaciones se puede determinar por consideraciones prácticas, por ejemplo, el manejo del sustrato. Por ejemplo los grosores pueden estar en el intervalo de 20-100 micrómetros. Típicamente, tal sustrato de forma de lámina puede estar en forma de tira alargada. La superficie de tal sustrato en forma de lámina, por ejemplo, la superficie adhesiva, es preferentemente plana. Preferentemente, el sustrato es un material que no tiende a acumular una carga de electricidad estática, dado que tales cargas pueden tender a provocar la retención de sustancia farmacológica en polvo en áreas del sustrato distintas del área de la superficie adhesiva. Los materiales de sustrato preferidos son dimensionalmente y de masa estables, por ejemplo, no tienden a estirarse o doblarse con las fuerzas experimentadas durante el procedimiento. Por ejemplo, el material de sustrato puede estar reforzado con fibras. El sustrato también debe ser fácil de cortar o de otra manera subdividir, por ejemplo, durante el procesado posterior. El sustrato puede ser anisótropo, es decir, que tiene diferentes propiedades, por ejemplo, resistencia, en diferentes direcciones. Para aplicaciones que implican la administración al cuerpo humano o animal el sustrato debe estar hecho de un material que sea no tóxico. El sustrato puede ser degradable en el cuerpo de un paciente humano o animal, por ejemplo, por desintegración, disolución, digestión, etc. El sustrato puede ser, alternativamente, inerte dentro del cuerpo de un paciente humano o animal de tal modo que pasa inertemente a través del tracto digestivo. Los posibles ejemplos de materiales comestibles de los que se puede preparar una base de sustrato en forma de lámina pueden incluir alginatos, carragenano, suero de leche, caseína, almidón, colágeno, gelatina, proteína de arroz y otras láminas basadas en vegetales. Los materiales apropiados incluyen los materiales

que forman láminas descritos en el documento US-A-4029757, por ejemplo; almidones y dextrinas naturales y modificados, proteínas tales como gelatina, derivados de celulosa tales como carboximetilcelulosa de sodio, hidroxipropilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, polisacáridos tales como pectina, acacia, goma de xantano, goma guar, algina, materiales sintéticos tales como polivinilpirrolidona y poli(alcohol vinílico). Numerosas formas de tales materiales son conocidas como "GRAS" (Generalmente consideradas seguras), por ejemplo, para la ingestión oral o para la administración al cuerpo de otros modos. Tales materiales se pueden degradar dentro del cuerpo humano o animal de varias maneras, por ejemplo, por disolución, desintegración, digestión, volviéndose porosos, etc.

Un material apropiado para su uso como sustrato comestible en forma de lámina apropiado para una forma de dosificación oral es hidroxipropilmetilcelulosa ("HPMC"). Una forma de lámina apropiada de tal material de HPMC está disponible de Monosol Ltd. (GB).

Para su uso como sustrato puede ser útil que el sustrato sea capaz de almacenar energía, por ejemplo, puede ser elástico de modo que si el sustrato está plegado o enrollado en una forma compacta y limitada en esta forma, cuando se libera la restricción el sustrato se despliega o desenrolla de forma espontánea para aumentar su área superficial y para exponer el material en partículas sobre él. Esto puede ser útil para sustratos deseados como dispositivos de suministro de fármaco. Tal restricción puede ser, por ejemplo, por encapsulación o incrustación dentro de un comprimido compactado, y la liberación de la restricción puede ser, por ejemplo, por una desintegración subsecuente, etc. del comprimido o cápsula. Para su uso como sustrato para un dispositivo de suministro de fármaco el sustrato también se puede usar para controlar la velocidad de liberación de la sustancia farmacológica, por ejemplo, se puede usar un sustrato que se disuelve lentamente, o se puede controlar el punto en el sistema digestivo donde se libera la sustancia farmacológica. Por ejemplo la velocidad de disolución o desintegración del material del sustrato en el medio gástrico puede controlar la velocidad de liberación de la sustancia farmacológica en el medio gástrico. Por ejemplo, la solubilidad relativa del sustrato en medios gástricos de diferente pH se puede usar para determinar dónde se libera en el tracto digestivo una sustancia farmacológica.

Varias sustancias adhesivas se pueden aplicar a una base de sustrato, tal como una base de sustrato de forma de lámina. Se prefieren revestimientos adhesivos sensibles al contacto o presión, de los que son conocidos los comestibles. Alternativamente, el área adhesiva se puede volver adhesiva cuando se incrementa su temperatura, por ejemplo, se puede usar un denominado adhesivo de "fusión en caliente", por ejemplo, ceras y resinas. Sin embargo, tal adhesivo de fusión en caliente debe tener una temperatura de trabajo que sea tolerable por el material en partículas tal como una sustancia farmacológica depositada sobre el mismo. Cualquier capa de sustancia adhesiva debe ser preferentemente uniforme, es decir, sin huecos, y llana, es decir, no estriada. Las sustancias adhesivas apropiadas que son GRAS serán evidentes para los expertos en la técnica, por ejemplo, basadas en azúcares y ácidos orgánicos, adhesivos basados en arroz, gommas naturales y látex etc. En el caso de materiales en partículas que son sustancias farmacológicas la sustancia adhesiva debe ser compatible con la sustancia farmacológica.

La superficie adhesiva se puede extender sobre toda la superficie del sustrato, por ejemplo, sobre la totalidad de una o ambas superficies opuestas de un sustrato en forma de lámina. Alternativamente, la superficie adhesiva se puede extender sobre sólo parte de la superficie del sustrato, por ejemplo, sobre toda o parte de una o ambas superficies opuestas de una base de sustrato con forma de lámina, o por ejemplo, en forma de parche adhesivo en parte de la superficie de un artículo sólido rígido tal como un comprimido compactado para su uso como un dispositivo de suministro de fármaco. Cuando la superficie adhesiva se extiende sobre sólo parte de la superficie del sustrato, la superficie adhesiva puede comprender, por ejemplo, parches o tiras sobre la superficie del sustrato. Por ejemplo, tales parches o tiras pueden estar bordeadas o rodeadas por áreas de superficie no adhesiva. Tales parches y tiras, y las áreas de superficie no adhesiva adyacentes a ellas pueden comprender formas que facilitan el procesado adicional. Por ejemplo, en el caso de sustratos en forma de lámina la forma, tamaño y posición de dichos parches o tiras puede facilitar el posterior plegado o enrollado, y/o subdivisión del sustrato en lugares entre las áreas adhesivas, y/o la retención del sustrato procesado adicionalmente en su forma adicional de procesado, por ejemplo, enrollada o plegada. Un ejemplo de tal forma es una forma de cruz, de modo que las extremidades de la cruz se pueden plegar sobre o a través de la parte de la cruz donde las extremidades se encuentran.

La extensión del sustrato sobre la que se extiende el área de la superficie adhesiva, y/o su adhesividad por ejemplo, el peso por unidad de área del material en partículas con el que el área de superficie adhesiva se puede cargar y retener contra la fuerza gravitacional, dependerá de la aplicación deseada y se puede determinar empíricamente. El área de superficie adhesiva puede facilitar el procesado adicional, por ejemplo, en el caso de un sustrato de forma lámina provocando que el sustrato se adhiera conjuntamente para retener por ello el sustrato en el estado procesado adicional, por ejemplo, para resistir, por ejemplo, el desdoble o desenrollado.

El sustrato con su área superficial adhesiva se puede preparar de varias maneras. Cuando el sustrato comprende una sustancia inherentemente adhesiva que tiene una superficie inherentemente adhesiva, una masa de tal sustancia inherentemente adhesiva se puede preparar de varias maneras. Por ejemplo, un sustrato en forma de una lámina delgada de una sustancia inherentemente adhesiva se puede proporcionar por técnicas conocidas de formación de películas, por ejemplo, depositar la sustancia en una superficie acuosa y permitir que se extienda para formar una capa delgada que se puede levantar para su uso. Se pueden preparar burbujas huecas por técnicas de soplado de burbujas conocidas.

Por ejemplo, una masa de un substrato adhesivo se puede depositar sobre un vehículo de desprendimiento del que se puede pelar subsecuentemente. Una forma apropiada de vehículo de desprendimiento es un material flexible en forma de lámina. Las masas de material adhesivo de otras formas, por ejemplo, fibras se pueden proporcionar de otras maneras generalmente conocidas.

- 5 Cuando el substrato comprende una base de substrato que tiene una sustancia adhesiva depositada sobre la totalidad o parte de su superficie este se puede preparar de varias maneras.

10 Un substrato que comprende una fibra o un artículo sólido rígido, por ejemplo, de ingredientes compactados, que tiene una superficie adhesiva sobre la totalidad o parte de su superficie exterior, se puede preparar por técnicas generalmente conocidas, por ejemplo, imprimiendo, pulverizando el artículo con o sumergiendo el artículo en, una sustancia adhesiva fluida.

15 La forma preferida de substrato que comprende una base de substrato que es un material flexible de forma de lámina que tiene una sustancia adhesiva en su superficie también se puede preparar a partir de un material inicial flexible en forma de lámina sin ninguna superficie adhesiva, y se puede aplicar una superficie adhesiva a una de sus superficies, usando técnicas generalmente conocidas, por ejemplo, deposición sobre la superficie opcionalmente con tratamientos conocidos tales como curado, secado, etc., pre-deposición sobre un forro de desprendimiento y transferencia del revestimiento adhesivo al substrato, o impresión con estarcido, pulverización del material en forma de lámina con, o inmersión del material en forma de lámina en, una sustancia adhesiva fluida. Para la aplicación de tiras se puede usar revestimiento en rendija o con rodillo convencional. Para la aplicación de parches se pueden usar procedimientos de impresión convencionales, por ejemplo, impresión con estarcido. La superficie adhesiva del substrato puede estar protegida por una película de desprendimiento de pelado protectora que se puede retirar antes del uso.

20 Una sustancia adhesiva preferida es una mezcla de glicerina:gelatina:agua, apropiadamente con una relación en peso por 2-3:2-4:1, preferentemente 2,4 +/- 0,1: 3 +/- 0,1: 1. Esta mezcla se puede mezclar mezclando y calentando de una manera convencional hasta que la mezcla sea fluida, y se pueda aplicar en un estado fluido al substrato. Al enfriar, y la evaporación del contenido de agua que es probable que ocurra, esta mezcla da como resultado una masa adhesiva. Alternativamente, esta mezcla se puede fluidizar por el calor y depositar o comprimir, por ejemplo, entre láminas de una película de desprendimiento, ellas mismas situadas entre rodillos para formar una capa sólida delgada. Al enfriar, esta delgada capa de sustancia adhesiva se puede aislar, por ejemplo, despegándola por pelado de una película de desprendimiento y a continuación uniéndola por medio de su adhesividad al substrato. Esta sustancia adhesiva ventajosamente está hecha totalmente de materiales de grado comestible, se ha encontrado que da como resultado una dosificación apropiada de material en partículas, y es transferible a substratos comestibles para dar un producto soluble.

25 El grosor de tal capa de sustancia adhesiva no parece ser crítico para la adhesión apropiada del material en partículas. En la práctica pueden ser apropiadas capas de 10-150 micrómetros de grosor, por ejemplo, típicamente debería ser suficiente un grosor de 50-100 micrómetros.

30 El substrato se puede proporcionar para la etapa de poner en contacto el material en partículas con su superficie adhesiva de un modo que sea apropiado para la forma física del substrato. Por ejemplo, substratos que están en la forma de una masa de un substrato adhesivo sobre un vehículo de liberación que comprende un material flexible en forma de lámina, o la forma preferida de substrato que comprende una base de substrato que es un material flexible en forma de lámina que tiene una sustancia adhesiva en su superficie, se puede proporcionar generalmente por medios convencionales tales como rodillos, guías, cintas transportadoras, etc. adaptados para alimentar el substrato en forma de lámina de una manera convencional.

35 La presente invención parece ser apropiada para cualquier tipo de material en partículas, y las maneras de proporcionar diferentes tipos de materiales en partículas para ponerlos en contacto con la superficie adhesiva serán evidentes para los expertos en la técnica. El procedimiento parece ser apropiado para los tres tipos comúnmente encontrados de material en partículas: aglomerado en seco (que forma aglomerados cuando se agitan, pero los aglomerados se rompen fácilmente), que fluye libre (sin aglomeración y que se vierte fácilmente), y aglomerado adhesivo (que forma aglomerados y bolas cuando se agita y los aglomerados no se rompen fácilmente). En el caso de sustancias farmacológicas, el método y dispositivo de suministro de la presente invención parece ser apropiado para cualquier tipo de sustancia farmacológica en partículas, incluyendo partículas de componente(s) activo(s) puro(s) y partículas de formulaciones que comprenden uno o más componentes activos, junto con las usuales sustancias, excipientes, etc., usados en la técnica farmacéutica para preparar formulaciones farmacológicas. La cantidad de material en partículas que se adhiere en la práctica a la sustancia adhesiva puede depender del material en partículas. Por ejemplo, usando lactosa en partículas de grado micronizado, aglomerado, y que fluyen libremente, se podrían conseguir cargas de, respectivamente, 0,1, 1,6 y 5,4 mg/cm<sup>2</sup>. Se cree que son posibles cargas similares de otros materiales en partículas.

45 El procedimiento de la invención parece ser apropiado para material en partículas en un intervalo de tamaños de partícula.

Los tamaños de partícula en el intervalo de 0,5-250, por ejemplo, de 5-100 micrómetros parecen ser apropiados tanto en general como para sustancias farmacológicas en partículas. Un tamaño de partícula apropiado de la sustancia farmacológica en partículas para su uso en la presente invención también puede depender de la sustancia farmacológica y de la aplicación prevista y se puede determinar por experimentación. Pueden ser apropiadas partículas de polvo micronizado. La cantidad del material en partículas a adherir sobre el área de la superficie adhesiva, por supuesto, dependerá de la aplicación prevista del material. En el caso de sustancias farmacológicas para su uso como dispositivo de suministro de fármaco, cantidades correspondientes a una dosis unitaria de la sustancia farmacológica, o una fracción de una dosis unitaria, se pueden adherir sobre la superficie adhesiva. Cuando la cantidad de sustancia farmacológica adherida a la superficie adhesiva comprende una fracción de una dosis unitaria se puede suministrar una dosis unitaria usando un múltiplo apropiado de unidades del sustrato con su sustancia farmacológica adherida a él.

Poner en contacto el material en partículas con el área de la superficie adhesiva de modo que el material en partículas se quede adherido a la superficie adhesiva se puede realizar de varias maneras.

Por ejemplo, se puede provocar que el material en partículas caiga por gravedad sobre la superficie adhesiva, pasando preferentemente el material en partículas a través de un tamiz. Tal tamiz puede controlar el tamaño de las partículas del material en partículas que se adhiere a la superficie adhesiva, puede romper los aglomerados del material en partículas, y puede controlar la velocidad a la que el material en partículas llega a la superficie adhesiva. Tal tamiz se puede hacer vibrar para ayudar al flujo del material en partículas a través del tamiz, siendo un modo de vibración el movimiento vibratorio en la dirección en la que pasa el material en partículas a través del tamiz. Sin embargo, la vibración de alta frecuencia puede provocar aglomerados indeseables del material en partículas y una frecuencia apropiada se puede encontrar experimentalmente. Tal tamiz puede ser plano, pero un tamiz curvo, convexo en el lado de aguas abajo, se ha encontrado que ayuda a centrar el flujo del material en partículas hacia la superficie adhesiva. Tal tamiz debe ser mayor que el área de la superficie adhesiva con la que se va a poner en contacto el material en partículas para asegurar la cobertura total de área.

Por ejemplo, el material en partículas se puede proporcionar generalmente por medio de una tolva convencional, con una abertura inferior de dispensación de material en partículas, que se puede proporcionar con tal tamiz.

Alternativamente, por ejemplo, el material en partículas se puede dirigir hacia la superficie adhesiva en una corriente de aire o una nube soportada por aire del material en partículas.

Alternativamente, por ejemplo, el material en partículas se puede proporcionar desde la salida de una fuente de material en partículas, tal como un micronizador, ciclón, lecho fluidizado (por ejemplo, un secador) o secador por pulverización, como se usa en la preparación de sustancias farmacológicas en partículas. La sustancia se puede agitar para estimular la distribución uniforme del material en partículas sobre la superficie adhesiva.

Alternativamente, por ejemplo, el material en partículas se puede cepillar sobre la superficie adhesiva vía un cepillo suave, por ejemplo, un denominado cepillo de huella digital.

Una profundidad apropiada de material en partículas es, por ejemplo, una en la que todas las partículas del material en partículas están en contacto con la superficie adhesiva y así se mantienen total o principalmente por medio de la superficie adhesiva, en lugar de por interacciones que pueden ocurrir entre las partículas mismas.

Formar una unidad del sustrato que comprende un área de la superficie adhesiva que tiene el material en partículas adherido a ella tiene el efecto de aislar una cantidad del material en partículas de una cantidad conocida, basada en la cantidad del material en partículas adherido al área de superficie adhesiva de la unidad, que se puede determinar empíricamente. Como se ha encontrado inesperadamente que el método de la invención da como resultado una densidad substancialmente uniforme del material en partículas por unidad de área de superficie adhesiva, la cantidad de material en partículas puede estar directamente relacionada con el área de la superficie adhesiva.

Tal unidad del sustrato se puede formar de varios modos.

Por ejemplo, el área de superficie adhesiva se puede dividir ella misma para formar por ello tales unidades aisladas de la superficie adhesiva.

Sin embargo, se prefiere proporcionar una unidad del sustrato que comprende un área definida de la superficie adhesiva antes de que el material en partículas se adhiera a ella. Esto se puede conseguir de varios modos.

Por ejemplo, la unidad de sustrato puede comprender todo el sustrato, y el área definida puede ser todo el área de la superficie adhesiva.

Por ejemplo, cuando el sustrato comprende un artículo rígido tal como un comprimido compactado, cada uno de tales artículos puede comprender una unidad que tiene un área definida de la superficie adhesiva sobre ella, por ejemplo, que cubre toda o parte de la superficie del artículo, por ejemplo, un parche de sustancia adhesiva que ocupa una parte definida de la superficie del artículo.

Por ejemplo, cuando el sustrato comprende una masa de un sustrato adhesivo depositado sobre un vehículo de desprendimiento del que se puede pelar subsecuentemente, la sustancia en partículas se puede poner en contacto con toda o parte del área superficial de esta masa adhesiva, a continuación subsecuentemente la masa junto con el material en partículas adherida a ella se puede pelar en forma de unidad del vehículo de desprendimiento.

- 5 Por ejemplo, el sustrato puede tener una superficie que puede ser localmente adhesiva, por ejemplo, que comprende una base de sustrato con un revestimiento de superficie del que se puede tratar localmente un área definida, por ejemplo, por calor, radiación, tratamiento químico, etc. para volver adhesiva el área definida, y este área definida puede comprender la unidad de sustrato.

Por ejemplo, el sustrato se puede subdividir para formar las unidades de sustrato.

- 10 Por ejemplo, cuando el sustrato comprende una base de sustrato que es un material flexible en forma de lámina que tiene una sustancia adhesiva sobre su superficie, formar la unidad de sustrato que comprende un área definida de la superficie adhesiva se puede conseguir situando la sustancia adhesiva en unidades de área discretas sobre el sustrato. Esto se puede hacer de varios modos.

- 15 En un modo con tal sustrato la sustancia adhesiva se puede situar sobre la base de sustrato en parches discretos de cualquier forma deseada (por ejemplo, redondeada, rectangular, tiras alargadas, etc.), aislados unos de otros por áreas de la superficie de la base de sustrato sin ninguna sustancia adhesiva sobre ellas.

- 20 En otro modo con tal sustrato la sustancia adhesiva se puede situar sobre toda o parte de la superficie de la base de sustrato, por ejemplo, en parches sobre ella, y una región de la superficie adhesiva se puede aislar situando una máscara adyacente a ella, teniendo la máscara una o más aberturas a través de las cuales el material en partículas puede pasar y ponerse en contacto con la región de la superficie adhesiva definida por la abertura. En tal modo la unidad del sustrato aislada de las otras unidades del sustrato y que comprende un área definida de la superficie adhesiva se proporciona antes de que el material en partículas se aplique sobre ella. La abertura de tal máscara define el área de la superficie adhesiva con la que se pone en contacto el material en partículas.

- 25 Tal máscara puede estar hecha de un material tal como metal o material de plástico que es compatible con el material en partículas, tal una sustancia farmacológica. Un material apropiado es acero inoxidable. También se pueden usar materiales flexibles para la máscara permitiendo la distorsión de la máscara para alterar el tamaño de la abertura, y/o los bordes de la abertura pueden ser de otro modo móviles para permitir el ajuste del tamaño y/o forma de la abertura. Típicamente, la máscara comprende una forma de lámina del material que tiene superficies opuestas enfrentadas con la abertura pasando a través del grosor del material. Preferentemente tal lámina es delgada para evitar la excesiva acumulación de profundidad de material en partículas. La forma y dimensiones de la abertura dependerá de la aplicación prevista. La cantidad de material en partículas que se requiere que pase a través de la abertura se puede determinar empíricamente. Por ejemplo, en el caso de materiales en partículas que son sustancias farmacológicas, en una carga de  $1,0 \text{ mg/cm}^2$ , para conseguir una carga de 50 mg de la sustancia farmacológica se puede necesitar un área de abertura de aproximadamente  $50 \text{ cm}^2$ .

- 35 La abertura puede ser de cualquier forma conveniente, por ejemplo, redondeada, por ejemplo, circular, o poligonal, por ejemplo, rectangular o cuadrada. Las aberturas redondeadas, por ejemplo, aberturas rectangulares con esquinas redondeadas puede ayudar a evitar cualquier acumulación de material en partículas en esquinas agudas. Es conveniente una abertura circular. El perfil del borde de la abertura se puede seleccionar experimentalmente para evitar la acumulación de material en partículas en los bordes de la abertura. Por ejemplo, pueden ser apropiados perfiles de ángulo recto, de borde biselado o curvado para diferentes tipos de material en partículas.

- 40 La máscara se puede situar adyacente a la superficie adhesiva provocando que la superficie adhesiva se adhiera a la máscara de modo que el sustrato está en contacto adhesivo con la máscara. Esto puede ayudar a sellar el perímetro de la abertura a la superficie adhesiva. Para tal aplicación preferentemente la superficie adhesiva, por ejemplo, una sustancia adhesiva, y la máscara son capaces de ser separadas por pelado relativamente fácilmente.
- 45 Preferentemente, la superficie adhesiva, por ejemplo, una sustancia adhesiva, es de un tipo que no deja residuo adhesivo sobre la máscara cuando se pela el sustrato de la máscara.

Situar tal máscara y el sustrato adyacentes entre sí se puede conseguir de varios modos.

- 50 Por ejemplo, se puede proporcionar una máscara, y el sustrato y la máscara se pueden mover relativamente a la posición adyacente, preferentemente en contacto, entre sí, se puede dejar pasar el material en partículas a través de la abertura para que se ponga en contacto con la sustancia adhesiva, el exceso de material en partículas se puede retirar a continuación, a continuación la máscara y el sustrato se pueden separar una del otro. La máscara se puede reutilizar a continuación, preferentemente después de limpiar para retirar el exceso de material en partículas y/o los depósitos de sustancia adhesiva. Una forma apropiada de máscara para un sustrato de forma de lámina es un cilindro hueco de sección circular o poligonal que tiene una o varias aberturas a través de su pared y alrededor de las que el sustrato se puede enrollar en contacto adhesivo.
- 55

Por ejemplo, un sustrato, por ejemplo, un sustrato en la forma de un artículo rígido o base de sustrato de forma de lámina flexible con una sustancia adhesiva sobre una superficie, se puede proporcionar con una máscara que

- 5 forma película adyacente a su superficie, por ejemplo, adherida a la superficie por medio de la substancia adhesiva, y que tiene una o más aberturas en ella que exponen las correspondientes regiones de la substancia adhesiva vía la(s) aberturas(s). El material en partículas se puede poner en contacto con la substancia adhesiva vía las aberturas, el exceso de material en partículas se puede retirar a continuación, a continuación la máscara que forma película y el sustrato se pueden separar una del otro, por ejemplo, la máscara que forma película se puede pelar del sustrato.
- 10 Formar una unidad del sustrato, especialmente para proporcionar un dispositivo de suministro para el material en partículas tal como un dispositivo de suministro de fármaco, puede comprender la subdivisión del sustrato para aislar unidades de área de la substancia adhesiva con material en partículas adherido en ella. Esto se puede hacer con un sustrato que forma láminas que tiene una superficie adhesiva cortando el sustrato para aislar una o más áreas definidas de la superficie adhesiva que tiene el material en partículas adherido sobre ella. Tal corte es preferentemente a través de áreas del sustrato que no tienen substancia adhesiva en ellas.
- 15 En una forma del procedimiento de la invención tal sustrato puede estar en forma de una tira alargada, y parches plurales de la superficie adhesiva se pueden disponer a través de la anchura de la tira, y/o dispuestos a lo largo de la longitud de la tira. Tal tira alargada se puede subdividir subsecuentemente en unidades que incluyen un número definido o parte de tal(es) parche(s), por ejemplo, un parche o parte de un parche. Tal corte, por ejemplo, puede ser por medio de corte con láser o con cuchillas de corte que funcionan a lo largo de la longitud o a través de la anchura de tal lámina, o por medio de una cuchilla cerrada, o el tipo de "cortapasta", eliminando áreas del sustrato. La presencia de regiones del sustrato sin ninguna substancia adhesiva sobre ellas, entre parches de substancia adhesiva sobre un sustrato en forma de lámina facilita la división de la banda en unidades, por el hecho de que el sustrato se puede cortar a través de estas regiones libres de sustrato adhesivo sin entrar en contacto con la substancia adhesiva. Esto puede ayudar a evitar la contaminación de cualquier cuchilla de corte con la substancia adhesiva. Tal sustrato se puede proporcionar con áreas, por ejemplo, líneas de debilidad para facilitar tal subdivisión.
- 20 El exceso de material en partículas que no se ha adherido a la superficie adhesiva se puede retirar de la superficie del sustrato de varios modos.
- 25 Por ejemplo, el sustrato se puede situar de modo que la superficie adhesiva esté mirando hacia abajo y la gravedad pueda provocar que caiga del sustrato el exceso de material en partículas.
- 30 Por ejemplo, una corriente de aire se puede hacer soplar a través de la superficie adhesiva para separar por soplado el exceso de material en partículas.
- Por ejemplo, el exceso de material en partículas se puede cepillar con un cepillo suave.
- Por ejemplo, el sustrato se puede vibrar o agitar de otro modo para estimular que el exceso de material en partículas deje la superficie de sustrato.
- 35 Por ejemplo, el sustrato con el material en partículas depositado sobre él, con material en partículas adherido sobre la superficie adhesiva y algo de material en partículas en exceso se puede orientar de modo que la superficie adhesiva esté hacia abajo, a continuación se puede golpear suavemente la superficie opuesta a la superficie adhesiva, por ejemplo, con un percutor movido por solenoide. La intensidad del golpeo para provocar que el exceso de material en partículas caiga del sustrato se puede determinar experimentalmente.
- Se pueden usar combinaciones de dos o más de estos precedentes.
- 40 Si se usa la máscara anteriormente descrita entonces el exceso de material en partículas se debe retirar antes de que la máscara y sustrato se retiren de su posición adyacente, de otro modo el exceso de material en partículas sobre la máscara se puede dispersar indeseablemente sobre regiones de la superficie adhesiva previamente cubiertas por la máscara. La máscara puede estar hecha de un material, o tener un revestimiento de superficie, que dificulta la retención del material en partículas sobre la máscara, y también previene que el adhesivo deje un residuo sobre la máscara.
- 45 En una forma preferida del procedimiento de la invención el sustrato es de forma de lámina flexible, como se describe anteriormente, está en la forma de una forma de tira alargada, y se proporciona por el procedimiento de la invención siendo alimentado continuamente a lo largo de su dirección longitudinal en una posición adyacente a la máscara, apropiadamente la máscara cilíndrica como se describe anteriormente. En esta forma preferida el material en partículas se pone en contacto con la superficie adhesiva, el exceso de material en partículas se retira del sustrato, el sustrato a continuación se separa de la máscara, a continuación el sustrato se subdivide para aislar una o más unidades del sustrato que comprende cada una un área definida de la superficie adhesiva con el material en partículas.
- 50 Tales unidades del sustrato se pueden procesar adicionalmente para adaptarse a cualquier aplicación particular.
- 55 Por ejemplo, el material en partículas adherido sobre la superficie adhesiva se puede cubrir con una capa de

cobertura protectora, por ejemplo, una película protectora.

Por ejemplo, un sustrato en forma de lámina, por ejemplo, en la forma de una tira alargada, se puede compactar. La compactación de tal sustrato de forma de lámina puede ser, por ejemplo, por enrollado (con o sin un núcleo) en forma de un cilindro, doblado (por ejemplo, en forma de libro, forma de acordeón, etc.), o unidades aisladas se pueden apilar, para compactar el sustrato en forma más pequeña.

Por ejemplo, un sustrato en forma de lámina compactada se puede a continuación encerrar o encapsular en un vehículo apropiado tal como un comprimido o cápsula compactada. Los métodos para hacerlo son bien conocidos en la técnica. Tal comprimido o cápsula compactada puede comprender un dispositivo de suministro de fármaco de un tamaño y forma apropiada para administrar el dispositivo a un cuerpo humano o animal, típicamente del tamaño y forma de un comprimido o cápsula o supositorio, etc. farmacéutico convencional.

El procedimiento de la invención puede comprender también medir la cantidad de material en partículas que se ha adherido sobre la superficie adhesiva. Tal medida se puede aplicar a todo el material en partículas adherido sobre la superficie adhesiva o a muestras representativas del material en partículas, por ejemplo, a muestras representativas de la superficie adhesiva. Las técnicas de medida apropiadas incluyen métodos ópticos, por ejemplo, procesado de imágenes, dispersión de luz, transparencia, gráficos de sombras, escaneo con láser y espectrometría de varios tipos. Otras técnicas incluyen medidas ultrasónicas, uso de radiación de partículas beta, fluorescencia de rayos X, medidas de capacitancia, medidas del efecto de la masa del material en partículas sobre la frecuencia de resonancia de vibración. Las técnicas alternativas incluyen medidas de peso y química analítica. Tales medidas se pueden usar para proporcionar retroalimentación para controlar el proceso, por ejemplo, para controlar la velocidad de suministro de material en partículas, el tamaño de abertura, etc. El aparato de la invención puede comprender medios para realizar tal medida y para aplicar cada medida para el control de aparato.

En un aspecto adicional de esta invención, se proporciona un dispositivo de suministro para suministrar un material en partículas que comprende un sustrato que tiene una superficie adhesiva, y que tiene un material en partículas adherido sobre ella.

En particular, el dispositivo de suministro es para suministrar una cantidad definida de un material en partículas que es una sustancia farmacológica, y comprende un sustrato que tiene una superficie adhesiva, y que tiene un material en partículas que es una sustancia farmacológica adherida sobre ella.

Preferentemente una cantidad definida del material en partículas está adherido a la superficie adhesiva. Por ejemplo, en el caso de un material en partículas que es una sustancia farmacológica esta cantidad definida puede comprender una dosis unitaria o una fracción definida de una dosis unitaria, por ejemplo, la mitad, un tercio, un cuarto o un quinto, etc.

Las características apropiadas y preferidas del sustrato, sustancia adhesiva y material en partículas son como se describe anteriormente con referencia al primer aspecto de la invención, viz. el anteriormente descrito procedimiento. El dispositivo de suministro de este aspecto de la invención se puede preparar por el procedimiento anterior.

Por lo tanto, una forma de dispositivo de suministro de fármaco de esta invención comprende un sustrato en forma de lámina que tiene un área de la superficie adhesiva sobre él, un material en partículas, tal como una sustancia farmacológica adherida al área de la superficie adhesiva, estando el sustrato doblado, o estando enrollado en forma de un cilindro para encerrar la sustancia farmacológica en partículas dentro del sustrato doblado o enrollado. Preferentemente las áreas adyacentes dobladas o enrolladas del sustrato están adheridas conjuntamente por la superficie adhesiva.

El dispositivo de suministro de fármaco de la invención puede comprender tal sustrato de forma de lámina que tiene un área de la superficie adhesiva sobre él, una cantidad predeterminada de una sustancia farmacológica en partículas adherida al área de la superficie adhesiva, estando el sustrato encapsulado dentro de una cápsula, o incrustado dentro de un comprimido compactado. En este dispositivo de suministro de fármaco el sustrato puede estar en la forma compactada anteriormente mencionada, por ejemplo, doblado o enrollado.

Un dispositivo de suministro de este aspecto de la invención puede comprender uno o más materiales en partículas, por ejemplo, un dispositivo de suministro de fármaco de esta invención puede comprender dos o más sustancias farmacológicas. Por ejemplo, dos o más sustancias de forma de lámina con las correspondientes respectivas dos o más sustancias farmacológicas en partículas adheridas a ellas se pueden estratificar conjuntamente, y a continuación el estratificado se puede procesar adicionalmente, por ejemplo, doblar o enrollar como anteriormente, a continuación encapsular o incrustar. Alternativamente dos o más sustratos de forma de lámina con las correspondientes respectivas dos o más sustancias farmacológicas en partículas adheridas a ellos se pueden procesar adicionalmente, por ejemplo, doblar, enrollar como anteriormente, a continuación encapsular o incrustar conjuntamente. Dos o más sustratos en tales dispositivos de suministro de fármaco pueden proporcionar diferentes velocidades de desprendimiento de sus respectivas sustancias farmacológicas.

Una ventaja principal de la presente invención es la consistencia del peso de una sustancia en partículas, especialmente una sustancia farmacológica, que parece que se puede depositar sobre la superficie adhesiva. Por

ejemplo, parece factible la variación de  $\pm 2,5\%$  en peso de la cantidad de sustancia farmacológica depositada, posiblemente menos variación al optimizar.

Según un tercer aspecto de esta invención un aparato para realizar el procedimiento de la invención comprende:

5 medios para proporcionar un sustrato que tiene una superficie adhesiva a un sitio en el que un material en partículas se puede poner en contacto con un área de la superficie adhesiva de modo que el material en partículas se adhiera a la superficie adhesiva,

medios para poner en contacto el material en partículas con el área de la superficie adhesiva de modo que el material en partículas se adhiera a la superficie adhesiva,

medios para retirar del sustrato el exceso de material en partículas que no se ha adherido a él.

10 Apropiadamente el aparato comprende medios para aislar áreas de la superficie adhesiva de otras áreas de la superficie adhesiva y poner material en partículas en contacto con las áreas aisladas de área de superficie adhesiva de modo que el material en partículas se adhiere a ellas.

15 Apropiadamente el aparato comprende medios para dividir tales una o más áreas de superficie adhesiva de tal otra área. Tales medios pueden comprender medios para dividir el sustrato en partes divididas que comprenden tales una o varias áreas de superficie adhesiva. Por ejemplo, tales medios se pueden adaptar para cortar un sustrato que es de una forma de lámina o tira alargada.

Opcionalmente, el aparato puede comprender medios de procesamiento adicionales para procesar el sustrato en una forma apropiada para la administración al cuerpo humano. Tales medios pueden comprender medios para compactar un sustrato de forma de lámina o tira alargada o sus partes divididas y encapsular estas.

20 El aparato puede ser apropiado para producir un dispositivo de suministro, tal como un dispositivo de suministro de fármaco, según el segundo aspecto de la invención.

Los detalles apropiados y preferidos del sustrato, material en partículas, superficie adhesiva, etc., son como se describe anteriormente.

25 En esta aparato los medios para proporcionar un sustrato pueden comprender, por ejemplo, un soporte para el sustrato y medios para alimentar el sustrato hacia los medios para poner en contacto el material en partículas con la superficie adhesiva. Para un sustrato en forma de una tira alargada tales medios pueden comprender uno o más rodillos de alimentación generalmente convencionales y/o una o más cintas transportadoras sobre las que se puede depositar la tira.

30 Los medios para proporcionar un sustrato pueden comprender también medios para aplicar una sustancia adhesiva al sustrato, por ejemplo, generalmente un rodillo de rendija convencional o medios de revestimiento con rodillo, o unos medios de impresión convencional tales como medios de impresión con estarcido.

35 Si la superficie adhesiva se ha protegido antes del uso en el aparato, por ejemplo, por medio de una cobertura de pelado como se mencionó anteriormente, el aparato puede comprender también unos medios generalmente convencionales para retirar tal protección, por ejemplo, una cubierta antes de poner en contacto un material en partículas con la superficie adhesiva, por ejemplo, antes de situar el sustrato adyacente a una máscara. Tales medios son generalmente apropiados para un sustrato de forma de lámina.

40 Los medios para poner en contacto el material en partículas con la superficie adhesiva pueden incorporar una máscara como se describe anteriormente. En una realización tal máscara puede comprender un tambor giratorio unido por una pared del tambor, apropiadamente un tambor de sección poligonal o cilíndrica hueco y que tiene una o varias aberturas a través de la pared del tambor de tal modo que la pared del tambor y la(s) abertura(s) del tambor comprenden la máscara. Por ejemplo, el tambor puede ser apropiado para enrollar un sustrato en forma de lámina alrededor de la superficie exterior del tambor. La superficie adhesiva del sustrato puede estar en contacto adhesivo con la superficie exterior de tal tambor tal que la superficie adhesiva está expuesta al interior del tambor a través de la(s) abertura(s). Las dimensiones de las aberturas definen el área del sustrato que está expuesta al material en partículas a su través. Una forma de tal construcción de tambor comprende dos tambores concéntricos estando un tambor interior provisto de aberturas relativamente grandes en él, sobre el que está situado un tambor exterior provisto de aberturas relativamente menores en él, determinando estas aberturas relativamente menores el área de la superficie adhesiva expuesta al material en partículas a su través. En tal construcción el tambor exterior puede ser de forma retirable, reemplazable sobre y soportado por el tambor interior. Por medio de esta construcción se pueden usar tambores reemplazables exteriores que tienen diferentes tamaños, formas o posiciones de las aberturas.

50 En tal realización, dentro de tal tambor puede haber una fuente del material de partículas. Apropiadamente, esta fuente se puede configurar para provocar que el material en partículas caiga hacia abajo hacia la superficie adhesiva. Tal fuente puede comprender una tolva con una abertura inferior de dispensación, preferentemente provista de un tamiz, a través del que puede caer material en partículas por gravedad hacia una o más aberturas del

tambor.

En tal realización el tambor puede girar para llevar una o más aberturas a una posición debajo de la fuente de modo que el material en partículas caiga hacia una abertura debajo de la fuente, pase a través de la abertura sobre la superficie adhesiva expuesta al interior del tambor a través de la abertura y se adhiera a la superficie adhesiva. A continuación la rotación del tambor puede apartar la(s) abertura(s) de una posición debajo de la fuente, por ejemplo, a una posición encima de la fuente, de modo que el exceso de material en partículas caiga del sustrato, por ejemplo, de nuevo dentro de la fuente. En tal construcción se ha encontrado ventajoso que el tambor sea de tal grosor que los lados de las aberturas a través de la pared del tambor proporcionen bolsillos en los que el exceso de material en partículas que no está adherido a la superficie adhesiva se pueda depositar a medida que gira el tambor. De este modo se puede reducir el volteo no deseado del exceso de material en partículas dentro del tambor a medida que gira el tambor. A continuación la rotación del tambor puede mover el sustrato a una posición de la que se puede retirar el sustrato del contacto adhesivo con el tambor. La retirada de tal sustrato de su contacto adhesivo con el tambor puede ser, por ejemplo, por medio de un rodillo de despegue generalmente convencional.

Consecuentemente una forma del aparato de la invención que incorpora estas características preferidas comprende:

medios para proporcionar un sustrato de forma de tira alargada que comprende un soporte para el sustrato y medios para alimentar el sustrato hacia los medios para poner en contacto el material en partículas con la superficie adhesiva del sustrato en forma de tira.

medios para poner en contacto el material en partículas con la superficie adhesiva que comprende un tambor giratorio unido por una pared del tambor y que tiene una o varias aberturas a través de la pared del tambor tal que la pared del tambor y la(s) abertura(s) comprenden una máscara, la abertura que define el área de la superficie adhesiva que se va a exponer al material en partículas, y alrededor de la superficie exterior de tal tambor el sustrato se puede enrollar tal que la superficie adhesiva se expone a través de la una o varias aberturas,

estando dentro del tambor una fuente del material en partículas adaptada para dispensar el material en partículas de tal modo que pasa a través de una abertura y se pone en contacto con la superficie adhesiva expuesta a su través,

pudiendo girar el tambor para llevar una o más aberturas a una posición adyacente a la fuente de modo que el material de la fuente pase a través de la abertura sobre la superficie adhesiva expuesta al interior del tambor a través de la abertura y se adhiera a la superficie adhesiva,

pudiendo girar el tambor a continuación para separar la(s) abertura(s) de una posición adyacente a la fuente tal que el exceso de material en partículas caiga del sustrato,

pudiendo girar el tambor a continuación para mover el sustrato a una posición de la que se puede retirar el sustrato del contacto con el tambor.

En esta última construcción mencionada preferentemente el tambor es giratorio para llevar una o más aberturas a una posición debajo de la fuente de modo que el material en partículas de la fuente caiga por gravedad a través de la abertura sobre la superficie adhesiva.

En esta última construcción mencionada preferentemente el tambor es giratorio a continuación para separar la(s) abertura(s) de una posición adyacente a la fuente de modo que el material en partículas de la fuente caiga del sustrato de nuevo a la fuente.

En esta última construcción mencionada el aparato está apropiadamente provisto de un percutor como se describe anteriormente para mover el tambor adyacente al sustrato cuando la abertura está en la posición tal que el exceso de material en partículas se puede separar de él.

En el aparato de la invención los medios de procesado adicional pueden comprender medios para aislar unidades del sustrato.

Por ejemplo, cuando el sustrato comprende una masa de un sustrato adhesivo depositado sobre un vehículo de desprendimiento del que se puede pelar subsecuentemente, tales medios comprenden medios para pelar la masa junto con el material en partículas adherido a ella del vehículo de desprendimiento.

Por ejemplo, tales medios pueden comprender medios para subdividir el sustrato. En el caso de un sustrato de forma de lámina tales medios de subdivisión pueden comprender medios de corte para cortar el sustrato en unidades que comprenden cada una una cantidad deseada del material en partículas tal como una substancia farmacológica, por ejemplo, una o más dosis unitarias. Tales medios de corte pueden comprender cuchillas o un cortador laser como se describe anteriormente.

Los medios de procesado adicional pueden comprender también medios de compactación para compactar el sustrato.

Por ejemplo, tales medios se pueden adaptar para compactar un sustrato en forma de lámina, por ejemplo, en la

forma de una tira alargada. Tales medios pueden comprender medios para enrollar el substrato en forma de cilindro, para doblar el substrato, o para apilar unidades aisladas del substrato.

5 Los medios de procesamiento adicionales pueden comprender también medios para encerrar o encapsular substratos de forma de lámina compactada en un vehículo apropiado tal como un comprimido o cápsula compactada. Los métodos para hacerlo son bien conocidos en la técnica. Tal comprimido o cápsula compactada puede comprender un dispositivo de suministro de fármaco de una forma y tamaño apropiado para administrar el dispositivo al cuerpo humano o animal, típicamente la forma y tamaño de un comprimido o cápsula o supositorio, etc. farmacéutico convencional.

10 El aparato de la invención puede comprender también medios para medir la cantidad de material en partículas que se ha adherido sobre la superficie adhesiva.

La invención se describirá ahora por medio de ejemplos solo con referencia a los dibujos adjuntos.

La Fig. 1 muestra una forma de laboratorio de un aparato de la invención.

La Fig. 2 muestra gráficamente la consistencia del peso de deposición.

La Fig. 3 muestra un diagrama esquemático de una forma comercial del aparato de la invención.

15 La Fig. 4 muestra un tambor del aparato de la Fig. 3.

La Fig. 5 muestra substratos producidos usando el aparato de la Fig. 3.

La Fig. 6 muestra esquemáticamente un sistema de fabricación total.

La Fig. 7 muestra tipos alternativos de dispositivo de suministro de fármaco según la invención.

La Fig. 8 muestra un tipo alternativo de dispositivo de suministro de fármaco según la invención.

20 La Fig. 9 muestra un tipo alternativo de dispositivo de suministro de fármaco según la invención.

La Fig. 10 muestra un diagrama esquemático de una forma comercial alternativa del aparato de la invención.

La Fig. 11 muestra una comparación de la variación de dosis usando los dispositivos de las Figs. 1 y 10.

La Fig. 12 muestra gráficamente un experimento de disolución comparativa usando una forma de dosificación de esta invención y otras formas de dosificación.

## 25 **Ejemplo de laboratorio**

Refiriéndonos a la Fig. 1 esta muestra una forma simple del aparato de la invención para realizar el procedimiento de la invención y para producir un dispositivo de suministro de fármaco de la invención.

30 El dispositivo de la Fig. 1 comprende una fuente 10 (global) de una sustancia farmacológica en partículas. La fuente 10 comprende un cuerpo 11 de tapa cilíndrica hecho de un material apropiado, por ejemplo, un material de plástico. En la parte superior (en la orientación que se muestra) del cuerpo 11 está un compartimento 12 que contiene sustancia 13 farmacológica en partículas. La superficie inferior (como se muestra) de este compartimento 12 se define por un tamiz 14, curvado convexo que sobresale hacia la parte inferior del cuerpo 11 de tapa. El tamaño de malla del tamiz 14 es 0,5-0,8 mm. El extremo inferior del cuerpo 11 está cerrado por la máscara 15, hecha de acero inoxidable de aproximadamente 0,5 mm de grosor. Una abertura 16 circular de aproximadamente 5 cm de diámetro, pasa completamente a través de la máscara 15, siendo la abertura 16 circular menor que el diámetro del tamiz 14. Unido a la superficie inferior de la máscara 15 está un substrato 17. El substrato 17 está soportado por una placa 18 posterior, hecha de placa de material de acero inoxidable.

40 En los experimentos se usaron varias sustancias en partículas. Estas incluían lactosa aglomerada, lactosa que fluye libremente, y lactosa micronizada. También se usó una gama de sustancias farmacológicas que incluyen la sustancia farmacológica Lamictal (producto de GlaxoSmithKline).

45 El substrato 17 comprende una cinta adhesiva comercialmente disponible que tiene una superficie superior revestida de adhesivo por medio del cual el substrato 17 se adhirió a la superficie inferior de la máscara 15 de modo que su superficie adhesiva superior (no mostrada) estaba expuesta al interior del cuerpo 11 a través de la máscara 15. El substrato 17 estaba soportado por un soporte 18, que comprende una placa de material de acero inoxidable. Un área de la superficie adhesiva superior revestida con adhesivo del substrato 17 se expone por ello a través de la abertura de la máscara 15 y esta área está consecuentemente aislada de otras áreas de la superficie adhesiva.

Se usaron varias cintas adhesivas como substrato 17. Estas cintas incluían la denominada cinta de embalar, papel de baja adhesividad y cinta de enmascarar de plástico, cinta americana de alta adhesividad reforzada con tejido, lámina de plástico reforzada adhesiva, cinta de lámina de aluminio, cinta aislante, etiquetas adhesivas de papel y

además etiquetas de plástico para notas denominadas Post-it™. Estas cintas son por supuesto inapropiadas para su uso con dispositivo de suministro de fármaco pero se usaron para confirmar la viabilidad del procedimiento y para investigar la consistencia y precisión del procedimiento.

5 En un experimento típico el compartimento 12 se cargó con 3-10 g de sustancia en partículas, la fuente 10 se orientó hacia abajo en la orientación mostrada en la Fig. 1, y la fuente 10 se golpeó verticalmente de modo que la sustancia en partículas se moviera a través de la malla del tamiz al compartimento 12. Separadamente el sustrato 17 de la cinta se cortó a una longitud apropiada, se pesó, a continuación se adhirió al lado inferior de la máscara 15 como se muestra alrededor del borde de la abertura 16. Con el cuerpo de tapa invertido con relación a la Fig. 1 la máscara 15 se unió al borde superior (en esta orientación invertida) del cuerpo 11 de tapa. El cuerpo 11 de tapa se re-invertió a continuación en la posición mostrada en la Fig. 1, y el cuerpo 11 de tapa se golpeó diez veces de modo que la sustancia 13 en partículas cayera a través del tamiz 14 sobre la región de la superficie adhesiva del sustrato 17 de cinta expuesto a través de la abertura 16 hasta que toda esta región de la superficie adhesiva estuviera cubierta con la sustancia en partículas. El golpeo a mano del cuerpo 11 de tapa a lo largo de la dirección del eje cilíndrico del cuerpo 11 de tapa se encontró que optimizaba el paso de la sustancia en partículas a través del tamiz 14. El cuerpo de tapa se re-invertió a continuación de modo que la máscara 15 estuviera en lo más alto y el cuerpo 11 se golpeó verticalmente diez veces de nuevo para retirar el exceso de sustancia en partículas del sustrato 17 de cinta. El sustrato 17 de cinta se peló a continuación de la máscara 15, se dobló para prevenir la pérdida de sustancia en partículas, y se pesó para determinar el peso de la sustancia farmacológica en partículas que se había adherido a la superficie adhesiva del sustrato.

20 La tabla a continuación ilustra algunos resultados obtenidos usando varios materiales en partículas.

Material en partículas	Característica	Método de dispensación	Densidad de deposición mg/cm <sup>2</sup>
Lactosa en aglomerados	Seca, aglomerados	Tamizado	1,6
Lactosa que fluye libremente	Fluye libremente	Tamizado	5,4
Lactosa micronizada	Adhesiva, aglomerados	Sin tamizar	0,4
Lactosa micronizada	Adhesiva, aglomerados	Tamiz fino	0,1

25 Una característica apreciable del procedimiento es la precisión y consistencia del peso de la sustancia en partículas que se adhiere a la superficie adhesiva. Esto se muestra en forma de gráfica en la Fig. 2 que muestra la variación acumulativa de la media del peso de una sustancia farmacológica SB 659032 suministrada por GlaxoSmithKline plc. Esta sustancia tenía una d50 de 25,2 micrómetros (la distribución de tamaño en micrómetros era d10=5,4, d50=25,2, d90=73,5, amplitud=2,7) adherida sobre el sustrato de cinta adhesiva. En este experimento se usó una cinta americana estándar. Este gráfico muestra que algunas del 85% de las muestras de deposición producidas por estos experimentos estaban dentro de  $\pm 2,5\%$  del peso medio (el peso medio de las 25 muestras era 10,5 mg). Tal consistencia sería apropiada para muchos dispositivos farmacéuticos de suministro de fármacos.

30 También se advirtió que las sustancias en partículas en la forma de un polvo aglomerado mostraron una distribución uniforme, mientras que el polvo que fluye libremente tendía a mostrar aglomerados de polvo discretos, y la vibración de alta frecuencia de la máscara también tendía a dar como resultado aglomerados.

35 La Fig. 3 muestra un diagrama esquemático de un aparato 40 general apropiado, para realizar el procedimiento de la invención. El aparato 40 comprende un rodillo 41 de alimentación por medio del que un sustrato 42 se puede alimentar al aparato desde un suministro externo (no mostrado). El sustrato 42 comprende un material flexible en forma de tira alargada, con una superficie 43 adhesiva superior (no mostrada) sobre él.

40 El rodillo 41 alimenta el sustrato 42 hacia un tambor 44 hueco cilíndrico giratorio tal que el sustrato 42 se enrolla alrededor del tambor 44 y se adhiere a la superficie exterior del tambor 44 por medio de la superficie 43 adhesiva del sustrato 42 en contacto adhesivo con la superficie exterior del tambor 44. El rodillo 41 puede presionar también el sustrato 42 contra el tambor. Se pueden usar rodillos adicionales (no mostrados) para presionar el sustrato contra el tambor 44 para mejorar el contacto adhesivo entre el sustrato y el tambor. Se puede aplicar también tensión al sustrato 42 por medios apropiados, que pueden ser generalmente convencionales, para mantener por ello el sustrato 42 contra el tambor 44.

45 La Fig. 4 muestra una vista en perspectiva esquemática del tambor 44. El tambor 44 comprende varias aberturas 45 a través de la pared del tambor 44, siendo retenida la pared residual del tambor entre las aberturas 45 en forma de bandas 46 impermeables entre las aberturas y a la que se adhiere la superficie 43 adhesiva de sustrato 42. Las aberturas 45 pueden estar puenteadas por medio de delgadas reticulaciones (no mostradas) para reforzar la

estructura del tambor 44 y para soportar el sustrato 42. Internamente la superficie interior de la pared del tambor 44 está dividida en celdas 47 dispuestas circunferencialmente por medio de paredes 48 de partición radial que se extienden radialmente hacia dentro de una banda 45, aunque el tambor 44 no necesite estar dividido así. Cada pared 47 de partición divide una abertura 45 de su abertura 44 circunferencialmente adyacente. La superficie 43 adhesiva del sustrato 42 está expuesta al interior del tambor 44 a través de las aberturas 45. Las aberturas 45 pueden ser simples aberturas a través de la pared del tambor 44, alternativamente las aberturas 45 se pueden proporcionar como inserciones que comprenden una o más aberturas 45 en cada módulo, y que pueden estar unidas al tambor 44. Tales inserciones pueden proporcionar, por ejemplo, una precisión de abertura mejorada, o facilitar cambiar la cantidad de material 410 en partículas adherido a la superficie adhesiva. Un área de la superficie 43 superior adhesiva del sustrato 42 se expone por ello a través de la abertura 45 del tambor 44 y esta área expuesta está consecuentemente aislada de otras áreas de la superficie 43 adhesiva.

Dentro del tambor 44 cilíndrico hay una tolva 49 del material en partículas, por ejemplo, una sustancia 410 farmacológica, que tiene una abertura inferior de dispensación cerrada con un tamiz 411, a través del que puede pasar material 410 en partículas. La tolva 49 puede también estar provista de medios 412 para aplicar vibración al tambor 49, o tales medios puede comprender, por ejemplo, un agitador, vibrador ultrasónico, etc., que actúa directamente sobre el material 410 en la tolva 49. El material 410 en partículas que pasa a través del tamiz 411 cae dentro de las celdas 47 que pasan debajo del tamiz 411 a medida que la rotación del tambor 44 lleva las celdas debajo del tamiz 411. El material 410 en partículas en las celdas 47 se adhiere a las áreas de la superficie 43 adhesiva del sustrato 42 expuesto al interior del tambor 44. La tolva 49 se puede agitar para estimular la distribución uniforme del material 410 en partículas sobre la superficie 43 adhesiva, es decir, para mantener todas las partículas del material 410 moviéndose, y para estimular un flujo generalmente hacia abajo del material 410 en partículas.

La tolva 49 se puede llenar continuamente por medios de llenado continuo (no mostrados) de construcción convencional. Se pueden proporcionar tolvas 49 modulares que contiene cada una un material 410 en partículas diferente para adaptarse a las correspondientes aplicaciones. Se pueden usar tipos alternativos de fuente de material en partículas, tales como un soplador de polvo para dirigir una corriente o nube de partículas del material 410 en partículas hacia las aberturas 45.

A medida que el tambor 44 continúa girando las celdas 47 se mueven a una posición por encima del extremo abierto superior de la tolva 49 y el exceso de material 410 en partículas que no está adherido a la superficie 43 adhesiva cae de las celdas 47 de nuevo a la tolva 49.

Para estimular que el exceso de material 410 en partículas caiga del sustrato 42, se proporciona un percutor 413 adyacente al punto más alto del tambor 44. El percutor 413 comprende un pistón alternativamente móvil que se mueve alternativamente por medio de un solenoide 414 (mostrado parcialmente oculto por el sustrato 42) y está situado para golpear la superficie superior del tambor 44 adyacente al sustrato 42 para separar por ello cualquier material 410 en exceso del sustrato 42 de vuelta a la tolva 49.

Se pueden usar medios adicionales o alternativos para retirar el exceso de material 410 en partículas tales como corrientes de aire (por ejemplo, cuchillas de aire), agitación o vibración, por ejemplo, vibración sónica, cepillado, etc. sobre la superficie opuesta de la sustancia 42 a la 43 que es adhesiva.

La rotación continua del tambor 44 mueve el sustrato 42 adherido a él a una posición de la que se retira el sustrato 42 del contacto adhesivo con el tambor 44 por medio del rodillo 415 de desprendimiento generalmente convencional. A continuación el sustrato 42, con parches de la sustancia 410 en partículas adherida a su superficie adhesiva en áreas 416 que corresponden a las aberturas 45 se conduce a medios de proceso adicionales (no mostrados).

La Fig. 5 muestra una vista en planta de una disposición típica que mira hacia abajo sobre la superficie 43 adhesiva de parches depositados de sustancia 411 en partículas sobre la superficie del sustrato 42 tal como se produce por un aparato de la Fig. 3 usando un tambor de la Fig. 4. Los parches 51 de sustancia adhesiva se han aplicado a la superficie de la base de sustrato de forma de lámina. Los parches 51 son de una forma correspondiente a la forma de un conjunto de cuatro aberturas 45 en la pared del tambor 44 con regiones 52 de superficie del sustrato base 42 sin sustancia adhesiva sobre ellas. Los parches 53 de material en partículas que corresponde a la forma y posición de las aberturas 45 se depositan sobre los parches 51 de sustancia adhesiva. El sustrato 42 se puede cortar respectivamente longitudinalmente y a lo ancho en las líneas 54, 55 en las regiones 53 entre los parches 51 de sustancia adhesiva para formar por ello unidades del sustrato 42 que tienen un solo parche 51 de la sustancia adhesiva. Tales unidades se pueden procesar adicionalmente de una manera generalmente convencional siendo enrolladas y cortadas en cuatro pequeños cilindros o dobladas en pequeños envases que encierran el parche 51 dentro de ellos. Tales pequeños cilindros o envases se pueden a continuación encapsular adicionalmente o encerrar de otro modo dentro de una envoltura exterior protectora y/o estéticamente atractiva para proporcionar un dispositivo de suministro de fármaco apropiado para uso.

La Fig. 6 muestra esquemáticamente como se puede establecer un sistema 80 de fabricación general basado en un aparato. En 81 se muestra un sistema de impresión generalmente convencional en el que el material adhesivo se

aplica a la superficie de un substrato 42 de forma de tira alargada, y un forro 83 protector aplicado. El substrato 42 con su forro 82 protector se puede almacenar a continuación sobre rodillos 83 antes de su uso.

En 84 se muestra esquemáticamente un aparato 40 como se muestra en la Fig. 4. El aparato 40 se alimenta con substrato 42 del que se ha retirado el forro 82 protector para exponer la superficie 43 adhesiva. En 85 se muestra como el substrato 42 procedente del aparato 40, y con material 410 en partículas depositado sobre él, se corta longitudinalmente, por ejemplo, a lo largo de las líneas 55 como se ve en la Fig. 5, por las cuchillas 86, a continuación el substrato se guía por el rodillo 87 hacia unos medios de enrollamiento generalmente convencionales en 88, para producir pequeñas unidades 89 cilíndricas como se muestra en la Fig. 5. El substrato 42 se puede cortar a lo ancho, por ejemplo, a lo largo de las líneas 54 como se ve en la Fig. 5 para aislar áreas apropiadas del substrato 42 en las unidades 89. Como se ilustra en la Fig. 8 las unidades 89 tienen cuatro (puede haber más o menos) tiras de superficie adhesiva en línea a través de su longitud, teniendo cada tira a su vez cuatro (puede haber más o menos) parches de forma de tira de sustancia farmacológica en partículas adherida sobre ellos.

Las unidades 89 encierran cada una los cuatro parches 53 de forma de tira de sustancia farmacológica en partículas allí dentro. Estos cilindros 89 se pueden procesar adicionalmente ellos mismos cortando a través de su longitud cilíndrica cilindros más cortos que encierran uno o más parches 53 de forma de tira de sustancia farmacológica en partículas allí dentro.

En 810 los cilindros 89, o los cilindros 89 cortados como se describió últimamente, se muestran encapsulados en cápsulas 811 o compactados dentro de comprimidos compactados o capsulas compactas 812. El sistema 80 general se debe hacer funcionar según GMP y en condiciones medioambientales apropiadas para el dispositivo de suministro de fármaco.

Una aplicación del dispositivo de suministro de fármaco particular dependerá entre otras de la sustancia y del peso de la sustancia que se desea incorporar en el dispositivo de suministro de fármaco. Por ejemplo, basado en las densidades de deposición peso:unidad de área discutidas anteriormente, se pueden incorporar dosis múltiples de 5 mg de una sustancia farmacológica en partículas sobre un substrato 42 como se muestra en la Fig. 5 que tiene una anchura de aproximadamente 180 mm. Tal substrato 42 puede tener depositados sobre su superficie cuatro parches 51 uno al lado del otro de material adhesivo cada uno de una anchura de aproximadamente 44 mm. Cada uno de tales parches 51 puede tener cuatro parches 53 sobre él de sustancia en partículas cada uno de 42 mm de largo (en la dirección del movimiento de la tira a través del aparato de la Fig. 3) y 8 mm de ancho.

En consecuencia, se pueden incorporar dosis de 20 mg de una sustancia farmacológica en partículas sobre un substrato 42 como se muestra en la Fig. 5 con una anchura de aproximadamente 180 mm. Tal substrato 42 puede tener depositados sobre su superficie cuatro parches 51 de material adhesivo cada uno con una anchura de aproximadamente 44 mm. Cada uno de tales parches 51 puede tener cuatro parches 53 sobre él de sustancia en partículas cada uno de aproximadamente 170 mm de largo y 8 mm de ancho.

En consecuencia, se pueden incorporar dosis de 100 mg de una sustancia farmacológica en partículas sobre un substrato 42 como se muestra en la Fig. 5 que tienen una anchura de aproximadamente 340 mm. Tal substrato 42 puede tener depositados sobre su superficie cuatro parches 51 uno al lado del otro de material adhesivo cada uno con una anchura de aproximadamente 84 mm. Cada uno de tales parches 51 puede tener cuatro parches 53 sobre él de sustancia en partículas cada uno de aproximadamente 370 mm de largo y 18 mm de ancho.

Las dimensiones del substrato 42, tambor 44 y otras partes del aparato se pueden determinar experimentalmente para dispositivos de suministro de fármaco particulares. Por ejemplo, para la producción de dispositivos de suministro de fármaco que comprenden 5 mg de sustancia farmacológica en partículas puede ser apropiado un tambor de 65 mm de diámetro y 180 mm de ancho, que deposita sustancia farmacológica en partículas sobre cuatro parches 51 de material adhesivo por rotación del tambor 44. Se pueden usar tambores proporcionalmente dimensionados para la deposición de otras cantidades de sustancia farmacológica en partículas, por ejemplo:

Peso de sustancia farmacológica	Diámetro del tambor, mm	Anchura del tambor, mm	Parches/rotación
5 mg	65	180	4
5 mg	130	180	8
20 mg	65	180	1
20 mg	130	180	2
100 mg	130	340	1

Las estimaciones del rendimiento del aparato de la invención que funciona como anteriormente sugieren que con un tambor 44 que funciona a 30 rpm tal aparato puede producir 4.000 dispositivos de suministro de fármaco por minuto

que comprenden 5 mg de sustancia farmacológica, o 1.000 dispositivos de suministro de fármaco que comprenden 20 mg de sustancia farmacológica, o 500 dispositivos de suministro de fármaco que comprenden 100 mg de sustancia farmacológica con una consistencia en peso de sustancia depositada de aproximadamente 4%.

5 También se estima que las unidades de sustrato 42 preparadas como anteriormente se pueden procesar adicionalmente enrollándolas en forma de pequeños cilindros que tienen dimensiones convenientes para uso como dispositivo de suministro de fármaco. Por ejemplo, se estima que un dispositivo que comprende 5 mg de sustancia farmacológica se podría enrollar en cilindros de 10 mm de largo y 2,3 mm de diámetro, que comprenden 20 mg de sustancia farmacológica en cilindros de 10 mm de largo y 4,6 mm de diámetro, o que comprenden 100 mg de sustancia farmacológica en forma de cilindros de 20 mm de largo y 6,9 mm de diámetro.

10 Refiriéndonos a la Fig. 7, la Fig. 7A muestra una base 90 de sustrato que comprende un artículo sólido rígido, que es un comprimido compactado, hecho típicamente de materiales inertes como los usados en la industria farmacéutica, por ejemplo, excipientes tales como carga, lubricante, agente desintegrante, etc. Un parche de sustancia 91 adhesiva se ha aplicado a la superficie de la base 90. La Fig. 7B muestra una sustancia 92 farmacológica en partículas que se ha puesto en contacto con la sustancia 91 adhesiva y se ha adherido a ella. El exceso de sustancia 92 farmacológica en partículas se ha retirado de la superficie 91 adhesiva, y como se muestra en la Fig. 7C se ha aplicado una capa 93 de cubierta sobre el material 91 en partículas.

La Fig. 8, en la Fig. 8A se muestra una masa 100 de un sustrato adhesivo depositado sobre la superficie de un vehículo 101 de desprendimiento en la forma de un material flexible de forma de lámina, por ejemplo, que tiene una superficie revestida de silicona. En la Fig. 8B un material 102 en partículas se ha puesto en contacto con la sustancia 100 adhesiva y se ha adherido a ella. En la Fig 8C el exceso de material 102 en partículas se ha retirado de la sustancia 100 adhesiva, y la masa 100 con su material 102 en partículas adherido a ella se está separando por pelado del vehículo 101 de desprendimiento. Por ejemplo, esto se puede conseguir curvando el vehículo 101 de modo que el lado que mira hacia la masa 100 se vuelve convexo. En la Fig. 8D la masa 100 se ha doblado para cerrar el material 102 en partículas.

25 La Fig. 9 muestra un sustrato 110 en la forma de una tira alargada de base de sustrato de forma de lámina flexible con una sustancia adhesiva sobre su superficie 111, con una máscara 112 de forma de película adherida a la superficie 111 por medio de la sustancia adhesiva. La máscara 112 de forma de película tiene aberturas 113 a su través que exponen regiones de la sustancia adhesiva. Un material 114 en partículas se ha puesto en contacto con la sustancia 111 adhesiva a través de las aberturas 113 y se ha adherido a la sustancia 111 adhesiva. El exceso de material en partículas se retira, por ejemplo, soplando aire suavemente. A continuación la máscara de forma de película en 112A se pela del sustrato 110 adhesivo para dejar parches de material 114 en partículas en parches sobre la superficie 111. El sustrato 110 se puede cortar a través de su longitud en las líneas 115 para formar unidades 116 aisladas del sustrato 110 que comprende un área 117 definida de la superficie 111 adhesiva que tiene el material 114 en partículas adherido sobre ella. Las unidades 116 se pueden doblar o enrollar como anteriormente para proporcionar formas compactadas del sustrato 110, por ejemplo, para uso como dispositivo de suministro para una sustancia farmacológica en partículas.

Refiriéndonos a la Fig. 10, ésta muestra en general 200 otra construcción de un aparato de la invención apropiado para el funcionamiento comercial. El aparato 200 comprende una guía 201 a lo largo de la que se alimenta un sustrato 202 al aparato 200 desde un suministro externo (no mostrado). El sustrato 202 comprende un material flexible de forma de tira alargada, con una superficie adhesiva superior (no mostrada) sobre ella análoga a la del aparato de la Fig. 3.

La guía 201 conduce el sustrato 202 al rodillo 203 de guía que a su vez guía el sustrato 202 hacia el tambor 204 hueco cilíndrico giratorio, que se hace girar por medio de un motor (no mostrado). La rotación del tambor 204 mueve el sustrato 204 a través del aparato. El tambor 204 es de una construcción de dos partes que comprende dos tambores concéntricos hechos ambos de acero inoxidable, estando un tambor 205 interior provisto de relativamente grandes aberturas 206 a través de su pared, sobre la que está situado radialmente un tambor 207 exterior provisto de relativamente menores aberturas 208 a través de su pared, estando el tambor 207 exterior soportado por el tambor 205 (aunque se muestra un espacio entre el tambor 205 interior y el tambor 207 exterior en la práctica están en contacto). Estas relativamente menores aberturas 208 determinan el área de la superficie adhesiva del sustrato 202 expuesta al material en partículas a través de ellas. El tambor 207 exterior es retirable del tambor 205 interior y se puede reemplazar sobre él, o se puede reemplazar por un tambor exterior alternativo, no mostrado, con aberturas 208 de un diferente tamaño, posición y/o forma a las 208 sobre el tambor 207. La construcción de este tambor 205 interior y el tambor 207 exterior facilita la retirada y limpieza de las aberturas 208 exteriores.

Como se ve en la Fig. 10 el sustrato 202 se enrolla alrededor del tambor 204, específicamente alrededor del tambor exterior 207, y se adhiere por medio de su superficie adhesiva a la superficie exterior del tambor 204. El rodillo 203 se puede configurar también para presionar el sustrato 202 contra el tambor 204 para mejorar el contacto adhesivo entre el sustrato 202 y el tambor 204. Se puede aplicar también tensión al sustrato 202 por medios apropiados, que pueden ser generalmente convencionales, para mantener por ello el sustrato 202 contra el tambor 204.

Dentro del tambor 204 cilíndrico hay una tolva 209 del material 210 en partículas, por ejemplo, una sustancia

farmacológica. La tolva 209 tiene una abertura inferior de dispensación cerrada con un tamiz 211 con un vibrador mecánico 212 para aplicar vibración a la tolva 209.

5 El material 210 en partículas que pasa a través del tamiz 211 cae a través de las aberturas 207, 208, se ponen en contacto con la superficie adhesiva del substrato 202 envuelto alrededor del tambor 204 y se adhiere a las áreas de superficie 43 adhesiva del substrato 202 expuesto al interior del tambor 204 a través de las aberturas 207, 208. Un área de la superficie superior adhesiva del substrato 202 se expone por ello a través de las aberturas 207, 208 del tambor 204 y esta área expuesta está consecuentemente aislada de otras áreas de la superficie adhesiva del substrato 202.

10 La tolva 209 se puede llenar continuamente por medios de llenado continuo (no mostrados) de construcción convencional. Se pueden proporcionar tolvas 209 modulares que contiene cada una un material 210 en partículas diferente para satisfacer las aplicaciones correspondientes. Se podrían usar tipos alternativos de fuente de material 210 en partículas en lugar de una tolva 209, tales como un soplador de polvo para dirigir una corriente o nube de partículas de material 210 en partículas hacia las aberturas 207, 208.

15 A medida que el tambor 204 continua girando las aberturas 207, 208 se mueven a una posición por encima del extremo abierto superior de la tolva 209 y el exceso de substancia 213 en partículas que no está adherida a la superficie 43 adhesiva cae de la superficie del substrato 202 de nuevo a la tolva 209. Una ventaja adicional de esta construcción de tambor 205 interno y tambor 207 externo se ve en la Fig. 10A, que muestra esquemáticamente una sección aumentada a través de los tambores interno y externo 205, 208 y substrato 202 enrollado en él. Se ve que las dimensiones menores de la abertura 208 exterior con relación a la abertura 206 interior da como resultado una  
20 cavidad escalonada en la que se puede asentar el material 210 en partículas, con una tendencia reducida del material 210 en partículas a dar vueltas dentro del tambor 204.

Para estimular que el exceso de material 213 en partículas caiga del substrato 202, se proporciona un percutor 214 adyacente al punto más alto del tambor 204. El percutor 214 comprende un pistón alternativamente móvil que se mueve alternativamente por medio de un solenoide 215 y está situado para golpear la superficie superior del tambor 204 adyacente al substrato 202 para separar del substrato por golpeo cualquier material 213 en exceso no adherido. Se pueden usar medios adicionales o alternativos para retirar el exceso de material 213 en partículas tales como corrientes de aire (por ejemplo, cuchillas de aire), otras formas de agitación o vibración, por ejemplo, vibración sónica, o cepillado.

30 La rotación continua del tambor 204 mueve el substrato 202 adherido a él a una posición 216 de la que el substrato 202 se retira del contacto adhesivo con el tambor 204 y se guía por medio del rodillo 207 de desprendimiento generalmente convencional hacia la guía 218 de descarga.

A continuación el substrato 202, con parches de substancia en partículas adheridos a su superficie 43 adhesiva, se conduce a unos medios de procesamiento adicionales (no mostrados) análogos a los anteriores.

Se construyó una máquina como se muestra en la Fig. 10 con las siguientes características de funcionamiento

35 Diámetro exterior del tambor 207: 100 mm  
 Número de aberturas 206, 208: 8 en cada tambor  
 Velocidad de rotación del tambor 204: 8 rpm  
 Diámetro de las aberturas circulares 208 20 mm  
 Velocidad del percutor: un golpe por segundo

40 En esta máquina el percutor 214 tenía una masa de 32 g y estaba movido hacia abajo por un muelle con una fuerza de 1,6 N durante una caída de 16 mm para entrar en contacto con el tambor 204. El percutor se mantenía elevado sobre el tambor 204 cuando el solenoide 215 estaba activado y se dejaba caer cuando se desactivaba.

Refiriéndonos a la Fig. 11 ésta muestra la variación del peso de un material en partículas, polvo de lactosa, usando un dispositivo como se muestra en la Fig. 1 y como se muestra en la Fig. 10. En el experimento se cortaron varios círculos de cinta americana y se usaron como substrato 18 mostrado en la Fig. 1. Estos círculos se pesaron antes de dosificar con el polvo de lactosa como se describe anteriormente, a continuación se pesaron de nuevo después de la dosificación de polvo. Varios círculos similares de cinta americana se cortaron, pesaron, se colocaron cada uno sucesivamente sobre la misma abertura 207 de un tambor 204 como se muestra en la Fig. 10, con la abertura 207 inicialmente distante de la tolva 209, a continuación el tambor 204 se sometió a rotación con la tolva 209 vibrante y el percutor 214 ambos activados. Cuando el círculo de cinta americana había girado a una posición distante de la cinta 214 se retiró del tambor 204 y se pesó. Los resultados mostrados en la Fig. 11 muestran menos variación de la media usando el dispositivo de la Fig. 10 que con el dispositivo de la Fig. 1.  
50

Refiriéndonos a la Fig. 12 ésta muestra resultados de experimentos de disolución en los que un compuesto farmacológico (Simvastatin, suministrado por GlaxoSmithkline) se depositó sobre un substrato Monosol con una

superficie que tiene la substancia adhesiva descrita anteriormente (Glicerina 47,5%, gelatina en polvo 34,0%, agua 14,2% y colorante alimentario negro 4,3% para visibilidad, preparado como se describe a continuación) sobre ella, usando un aparato como se muestra en la Fig. 1. Los parches de Simvastatina depositada formados de este modo se cortaron de la masa de la tira de substrato, se enrollaron en forma de pequeños cilindros con la Simvastatina por ello cubierta por material de lámina de monosol. Estos cilindros se encerraron a continuación en una cápsula farmacéutica de gelatina estándar, se pesaron en una jaula metálica, y se sumergieron en un medio de disolución. La disolución de Simvastatina en el medio de disolución se monitorizó con el tiempo. Como comparación, el mismo peso de polvo de Simvastatina libre se encapsuló simplemente en una cápsula similar, se pesó del mismo modo en el mismo medio y se monitorizó también la disolución. En otra comparación una substancia adhesiva idéntica sobre un substrato idéntico se encapsuló en una cápsula similar sin aplicación de Simvastatina. Con la excepción de la cápsula que no contenía Simvastatina, en cada experimento el mismo peso, 2 mg, de Simvastatina se depositó sobre el substrato o se encapsuló dentro de la cápsula de comparación.

Los datos de disolución mostrados en la Fig. 12 indican en el eje vertical el porcentaje del contenido desprendido de la cápsula. Se puede ver que la disolución de la Simvastatina de la cápsula que contiene la Simvastatina depositada sobre el substrato de superficie adhesiva ocurrió más rápidamente que la de la Simvastatina en polvo libre. Aunque esta invención no está limitada a cualquier efecto técnico se cree que la disolución mejorada del substrato de la presente invención puede ser debida a la superficie específica incrementada de la Simvastatina que es el resultado de evitar la aglomeración de las partículas.

(NB: la disolución aparente de más de 100% de la Simvastatina se atribuye a un pico de HPLC del substrato o substancia adhesiva que aparece en la misma posición que la Simvastatina en la señal, como se puede ver de los datos para la cápsula que no contiene Simvastatina).

La substancia adhesiva de gelatina-glicerina-agua se preparó como sigue. Se usaron los siguientes ingredientes:

Ingrediente	Fuente	Proporción en peso, %	Masa (g)
Gelatina de buey en polvo	Supercook	34,0%	11,0
Glicerina	BP 100%	47,5%	15,4
Colorante alimentario negro	Supercook	4,3%	4,8
Agua destilada	Recién hervido, 80°C	14,2%	4,6
Total		100%	32,4

La gelatina en polvo se añadió a un matraz de vidrio, se añadió glicerina hasta que la mezcla era uniforme, a continuación se añadió el colorante alimentario negro y se mezcló hasta que era uniforme. A continuación se añadió el agua caliente y se mezcló todo. El matraz de vidrio que contiene la mezcla se transfirió sobre una placa caliente que se había pretratado a 200°C. La mezcla se mezcló continuamente durante 17 minutos, después de lo cual se disolvió la gelatina en polvo, o se podría alterar el tiempo para conseguir esto.

Se proporcionó una máquina de calandrado con una separación ajustable. Se proporcionaron dos láminas de papel revestido con silicona, de una anchura apropiada para la anchura del rodillo, y de una longitud según se requiera. Estas láminas se situaron entre los dos rodillos. Una cantidad de la mezcla adhesiva caliente se transfirió sobre el papel centralmente por encima de los rodillos. Los rodillos se movieron para aplanar por ello la mezcla adhesiva blanda entre las láminas de papel. Las láminas de papel con la capa aplanada de adhesivo entre ellas se retiraron de los rodillos y se colocaron sobre una losa de mármol plana para enfriarse. Una vez fría, una lámina del papel se despegó cuidadosamente para no alterar el adhesivo de la otra lámina. Se podrían preparar de este modo capas típicas de la substancia adhesiva de 50-100 micrómetros de grosor.

Se podrían cortar discos de esta substancia adhesiva usando un cortador de agujeros con la losa de mármol bajo el papel, sin cortar a través del papel mismo. Se podría aplicar un substrato al disco de adhesivo aislado formado de esta manera y el disco de substancia adhesiva se podría pelar a continuación del papel unido al substrato. El disco adhesivo unido al substrato se podría cubrir a continuación con una capa protectora, por ejemplo, una lámina de aluminio hasta el uso como se describe anteriormente.

## REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento para la preparación de un dispositivo de suministro de fármaco caracterizado por:
  - proporcionar un sustrato (42, 202) que comprende una base de sustrato de material flexible comestible de forma de lámina que tiene una sustancia (43) adhesiva aplicada sobre ella en el que la sustancia (43) adhesiva se extiende sobre parte de una superficie del sustrato (42, 202) de forma de lámina y comprende un parche (51) adhesivo sobre parte de la superficie del sustrato (42, 202) bordeada o rodeada por áreas de sustancia (52) no adhesiva,
  - aislar una unidad del sustrato (42, 202) que comprende un área definida de la sustancia (43) adhesiva situando una máscara adyacente a la sustancia (43) adhesiva, teniendo la máscara una o más aberturas (45) a través de las que puede pasar una sustancia (210, 411) farmacológica en partículas y ponerse en contacto con la región de la sustancia (43) adhesiva definida por la abertura (45), definiendo la abertura (45) de la máscara el área de la sustancia (43) adhesiva con la que se pone en contacto la sustancia (210, 411) farmacológica en partículas,
  - poner la sustancia (210, 411) farmacológica en partículas en contacto con la sustancia (43) adhesiva a través de la abertura (45) de modo que la sustancia (210, 411) farmacológica en partículas se adhiere a la sustancia (43) adhesiva,
  - retirar el exceso de sustancia (210, 411) farmacológica en partículas del sustrato (42, 202) que no se ha adherido al mismo,
  - formar una unidad del sustrato (42, 202) que comprende un área de la sustancia (43) adhesiva que tiene la sustancia (210, 411) farmacológica en partículas adherida a la misma subdividiendo el sustrato (42, 202) para aislar una o más áreas de la sustancia (43) adhesiva con sustancia (42, 202) farmacológica en partículas adherida sobre ellas cortando a través de áreas (52) del sustrato (42, 202) que no tienen sustancia (43) adhesiva sobre ellas,
  - a continuación la unidad de sustrato (42, 202) se procesa adicionalmente, después de la adhesión de la sustancia (210, 411) farmacológica en partículas sobre ella, en una forma apropiada para su uso como dispositivo de suministro de sustancia farmacológica por compactación en la que el sustrato (42, 202) de forma de lámina se compacta enrollando el sustrato (42, 202) de forma de lámina en forma de cilindro, doblando, o apilando unidades aisladas del sustrato y encerrando el sustrato (42, 202) de forma de lámina compactada en un vehículo que es un comprimido o cápsula compactada.
2. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que la sustancia (43) adhesiva comprende una mezcla de glicerina y gelatina.
3. Un procedimiento según la reivindicación 2, caracterizado por el hecho de que el sustrato (42, 202) de forma de lámina comprende hidroxipropilmetilcelulosa.
4. Un procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por el hecho de que la máscara y el sustrato (42, 202) se mueven relativamente a una posición adyacente la una del otro, la sustancia (210, 411) farmacológica en partículas se deja pasar a través de la abertura (45) para ponerla en contacto con la sustancia (43) adhesiva, se retira a continuación el exceso de sustancia (210, 411) farmacológica en partículas, a continuación la máscara y el sustrato (42, 202) se separan la una del otro.
5. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que el sustrato (42, 202) está en la forma de una tira (42, 202) alargada, y se disponen varios parches (51) de la sustancia (43) adhesiva a través de la anchura de la tira (42, 202), y/o se disponen varios parches (51) de la sustancia (43) adhesiva a lo largo de la longitud de la tira (42, 202), y la tira (42, 202) alargada se subdivide en unidades que incluyen un número definido o parte de tal(es) parche(s) (51) y/o varios parches (51) de la sustancia (43) adhesiva después de que la sustancia (210, 411) farmacológica en partículas se ha adherido a la misma.
6. Un procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por el hecho de que el sustrato (42, 202) está en la forma de una tira alargada, y se alimenta continuamente a lo largo de su dirección longitudinal a una posición adyacente a la máscara (44, 207), la sustancia (210, 411) farmacológica en partículas se pone en contacto con la sustancia (43) adhesiva, el exceso de sustancia (210, 411) farmacológica en partículas se retira del sustrato (42, 202), el sustrato (42, 202) se separa a continuación de la máscara subdividiendo a continuación el sustrato (42, 202).
7. Un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por el hecho de que el sustrato (42, 202) se compacta doblándolo o enrollándolo en forma de un cilindro (811) para encerrar la sustancia (210, 411) farmacológica en partículas dentro del sustrato (42, 202) doblado o enrollado tal que las áreas adyacentes dobladas o enrolladas del sustrato (42, 202) se adhieren conjuntamente por la sustancia adhesiva.

8. Un aparato (40, 200) para realizar un procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que comprende:

medios para proporcionar el sustrato (42, 202) en la forma de una tira alargada, que comprende un soporte para el sustrato (42, 202),

5 medios para alimentar el sustrato (42, 202) hacia una máscara que comprenden un tambor (44, 204) giratorio unido por una pared del tambor y que tiene una o varias aberturas (45) a través de la pared del tambor (44, 204) tal que la pared del tambor (44, 204) y la(s) abertura(s) (45) comprende(n) una máscara, la(s) abertura(s) (45) que define(n) el área de la sustancia (43) adhesiva a exponer a la sustancia (210, 411) farmacológica en partículas, y alrededor de la superficie exterior de tal tambor (44, 204) el sustrato (42, 202) se puede enrollar de tal modo que la sustancia (43) adhesiva se expone a través de la una o varias aberturas (45),

10 estando dentro del tambor (44, 204) una fuente (49, 209) de la sustancia (210, 411) farmacológica en partículas adaptada para dispensar la sustancia (210, 411) farmacológica en partículas tal que pasa a través de una abertura (45) y se pone en contacto con la sustancia (43) adhesiva expuesta a través de ella,

15 pudiendo girar el tambor (44, 204) para llevar una o más aberturas (45) a una posición adyacente a la fuente (49, 209) de modo que la sustancia (210, 411) farmacológica en partículas de la fuente (49, 209) pasa a través de la abertura sobre la sustancia (43) adhesiva expuesta al interior del tambor (44, 204) a través de la abertura y se adhiere a la sustancia (43) adhesiva.

20 pudiendo girar el tambor (44, 204) a continuación para separar la(s) abertura(s) de una posición adyacente a la fuente (49, 209) tal que el exceso de sustancia (210, 411) farmacológica en partículas cae desde el sustrato (42, 402),

pudiendo girar el tambor (44, 204) a continuación para mover el sustrato (42, 202) a una posición de la que se puede retirar el sustrato (42, 202) del contacto con el tambor,

25 medios para subdividir el sustrato (42, 202) para aislar una o más áreas de la sustancia (43) adhesiva con sustancia farmacológica en partículas adherida a ella cortando a través de áreas (52) del sustrato (42, 202) que no tienen sustancia (43) adhesiva sobre ellas,

y medios de proceso adicionales para compactar el sustrato (42, 202) de forma de lámina.

9. Un aparato (40, 100) según la reivindicación 8, caracterizado por el hecho de que los medios de proceso adicionales para compactar el sustrato (42, 202) de forma de lámina comprenden medios para enrollar el sustrato (42, 202) en forma de un cilindro, para doblar el sustrato (42, 202), o para apilar unidades aisladas de sustrato (42, 202) para encerrar por ello la sustancia (210, 411) farmacológica en partículas dentro del sustrato (42, 202) compactado.

10. Un aparato (40, 200) según la reivindicación 9, caracterizado por el hecho de que los medios de proceso adicionales enrollan el sustrato (42, 202) en forma de un cilindro o doblan el sustrato (42, 202) tal que las áreas adyacentes dobladas o enrolladas del sustrato (42, 202) se adhieren conjuntamente por medio de la sustancia (43) adhesiva.

35

Fig.1.

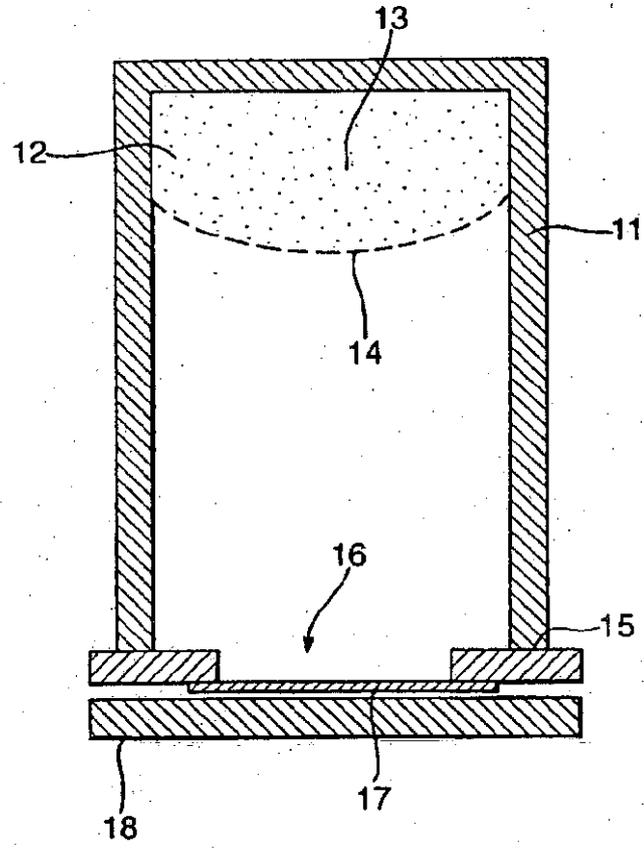


Fig.2.

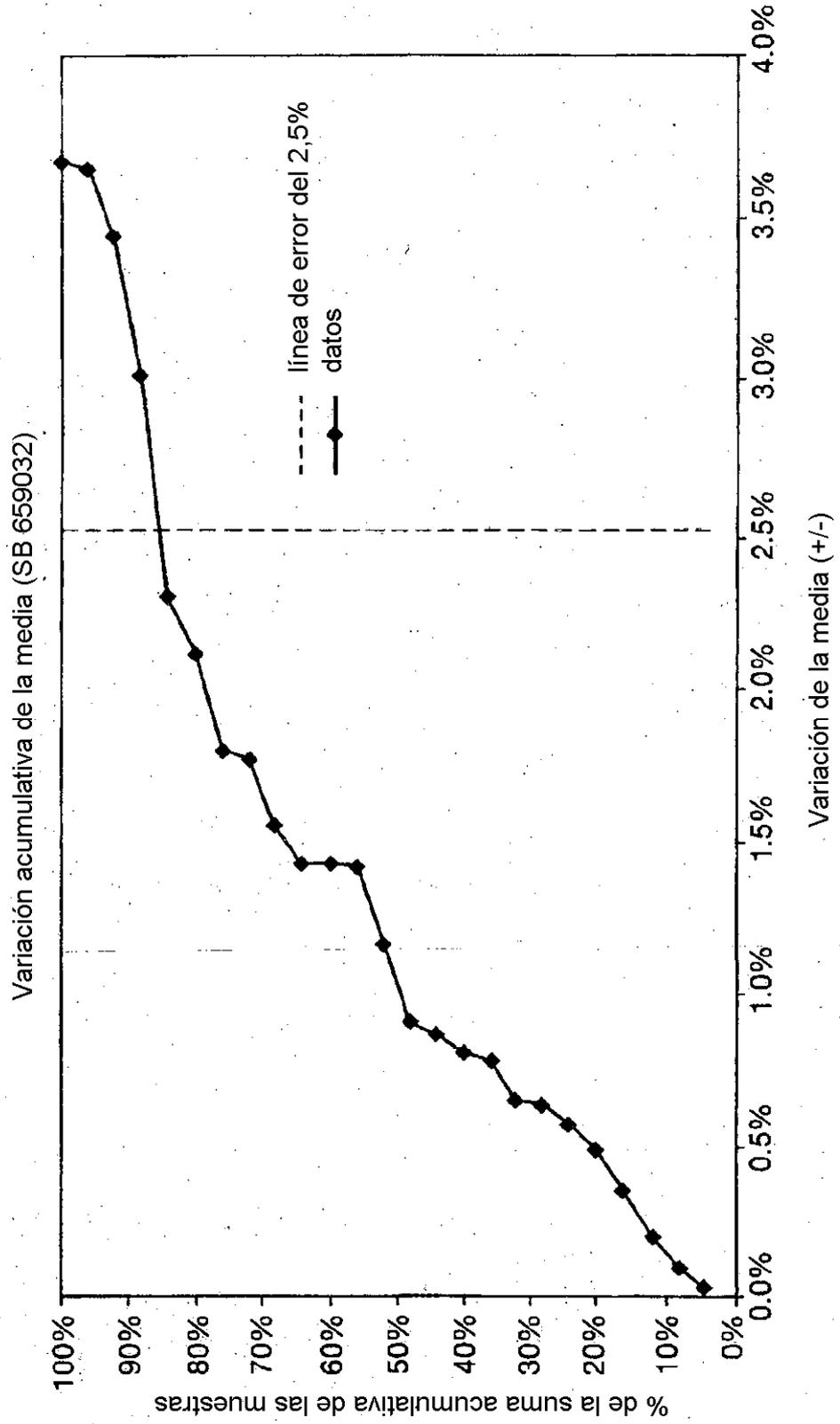


Fig.3.

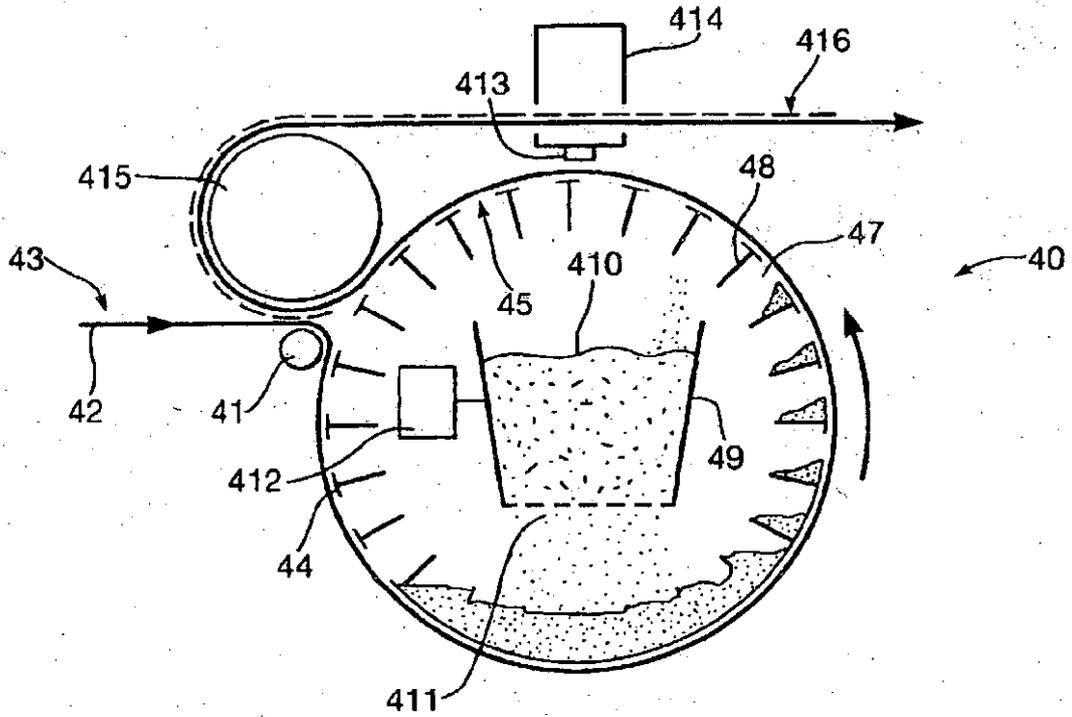
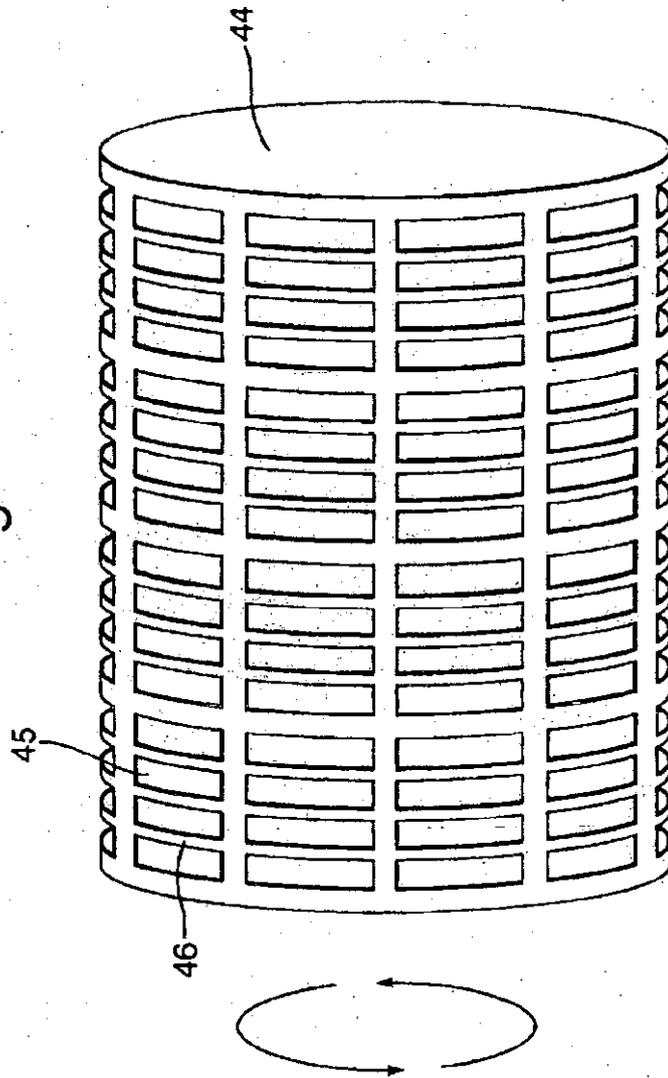


Fig.4.



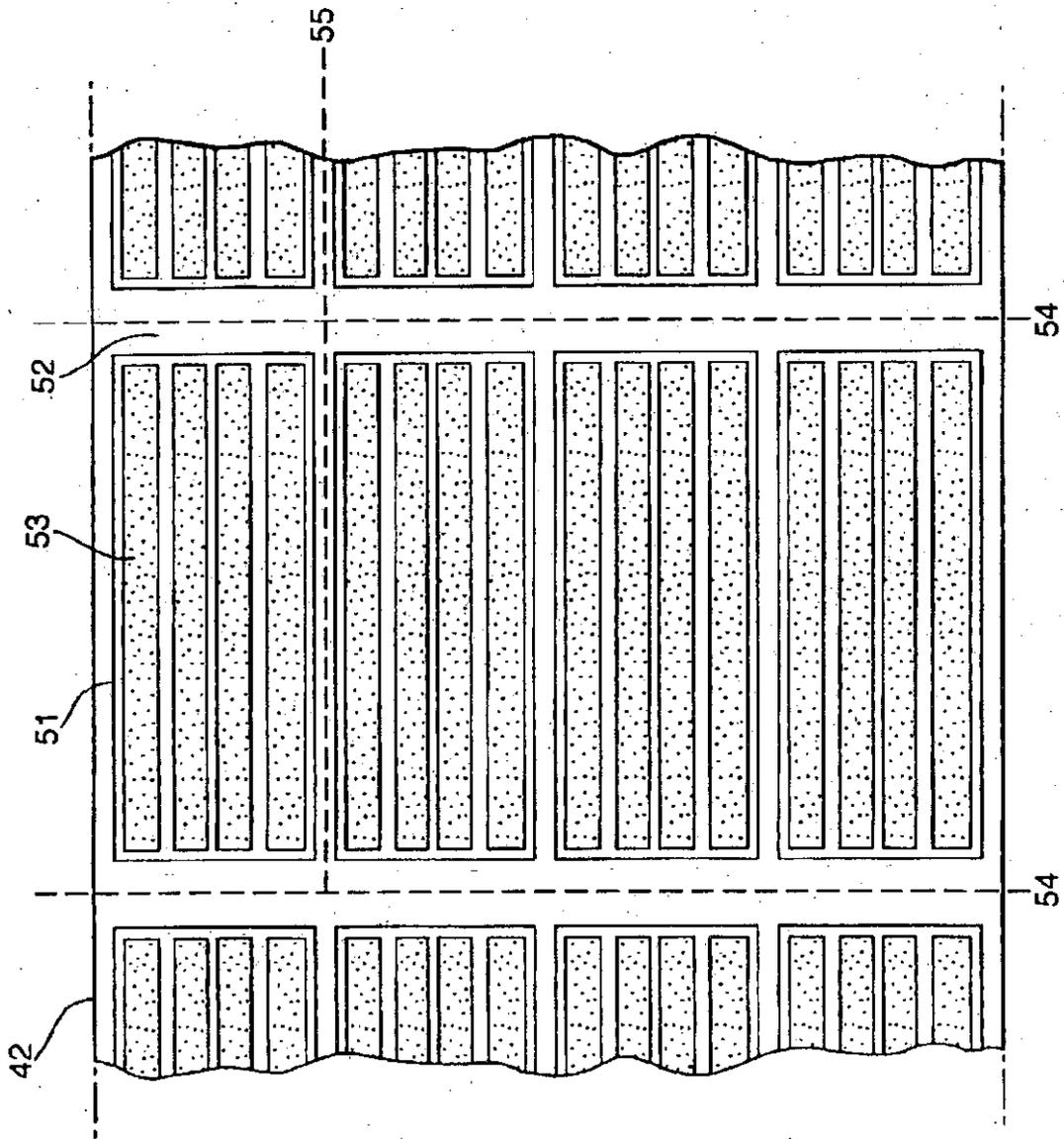


Fig.5.

Fig.6.

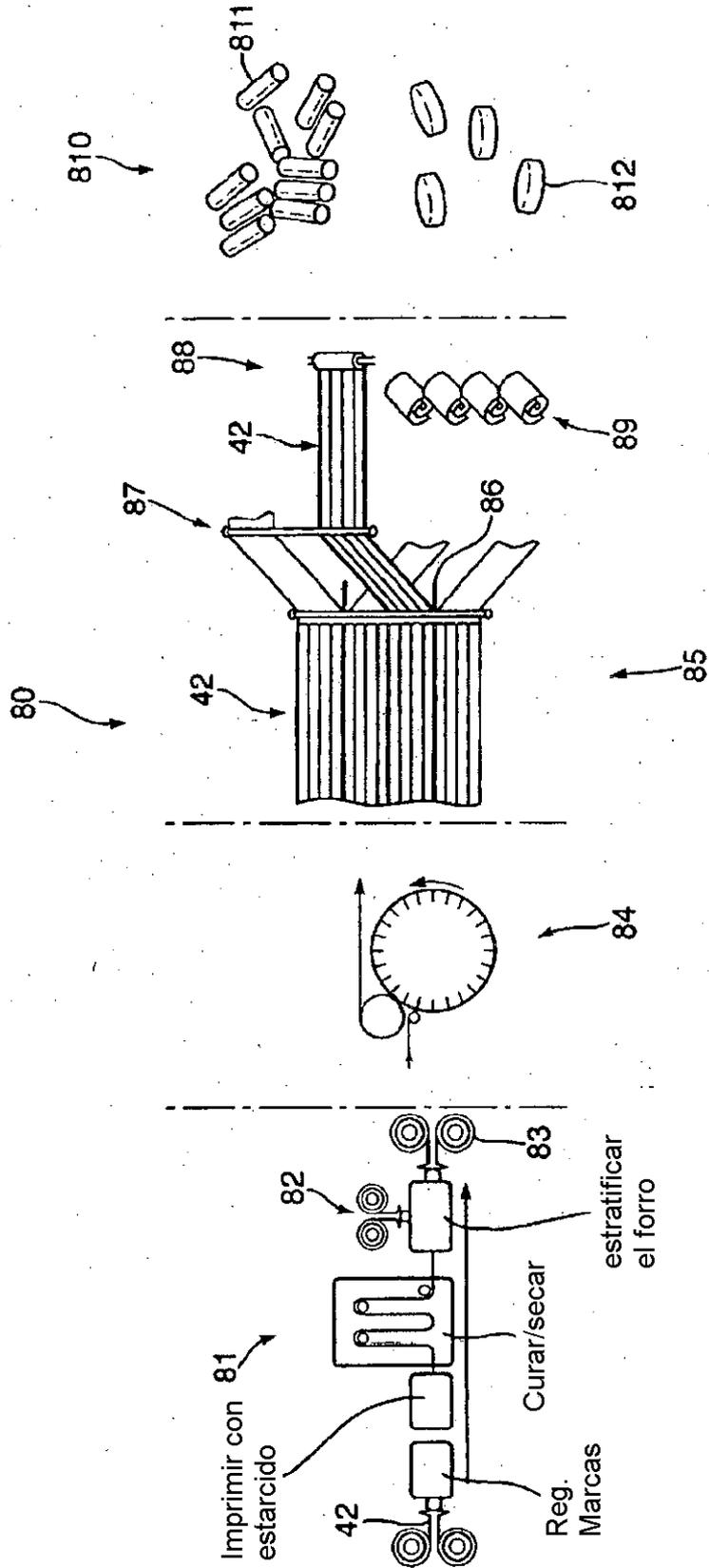


Fig.7A.

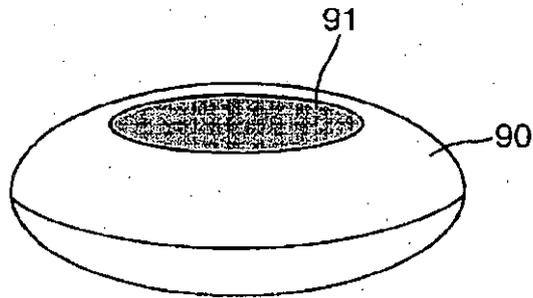


Fig.7B.

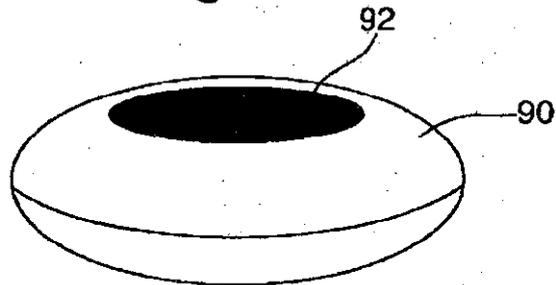


Fig.7C.

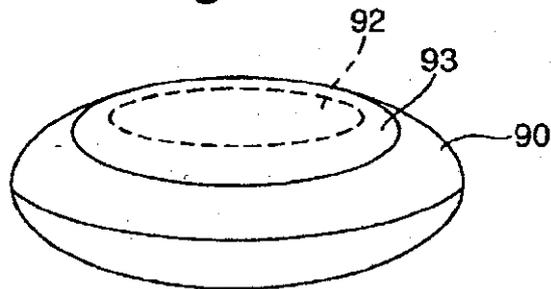


Fig.8A.

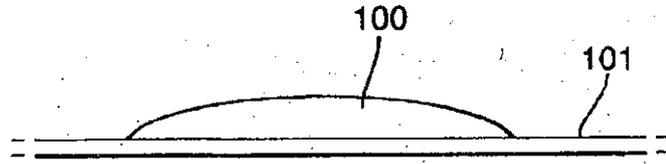


Fig.8B.

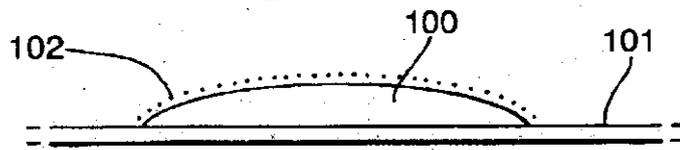


Fig.8C.

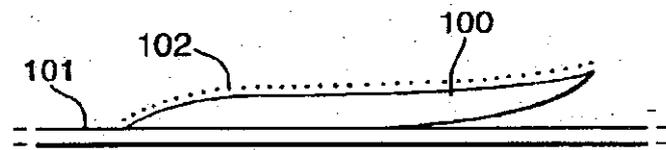
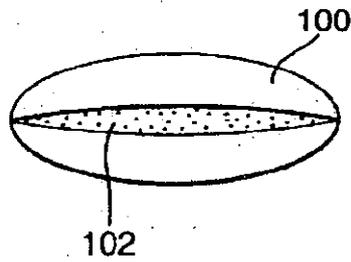


Fig.8D.



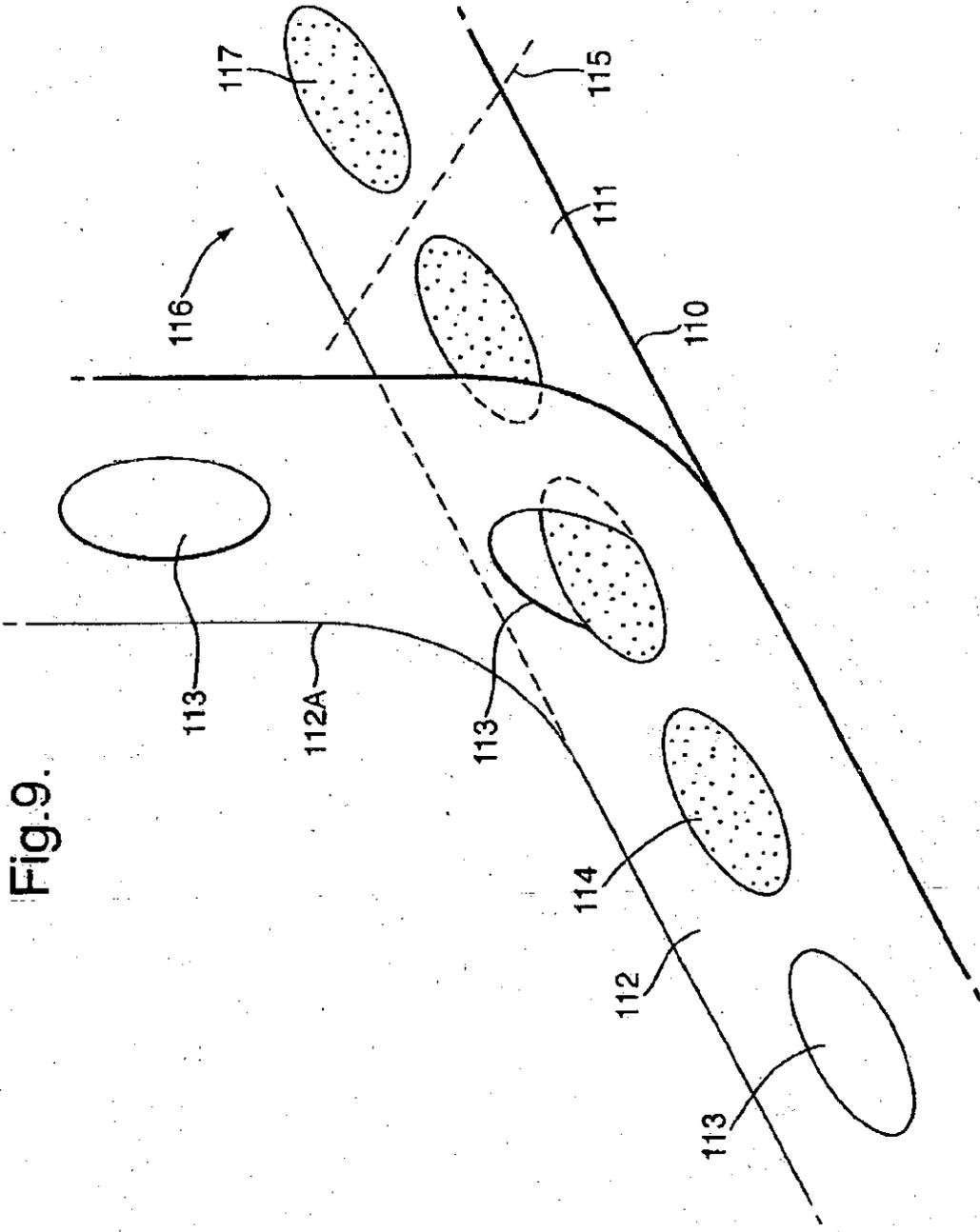


Fig.9.

Fig.10.

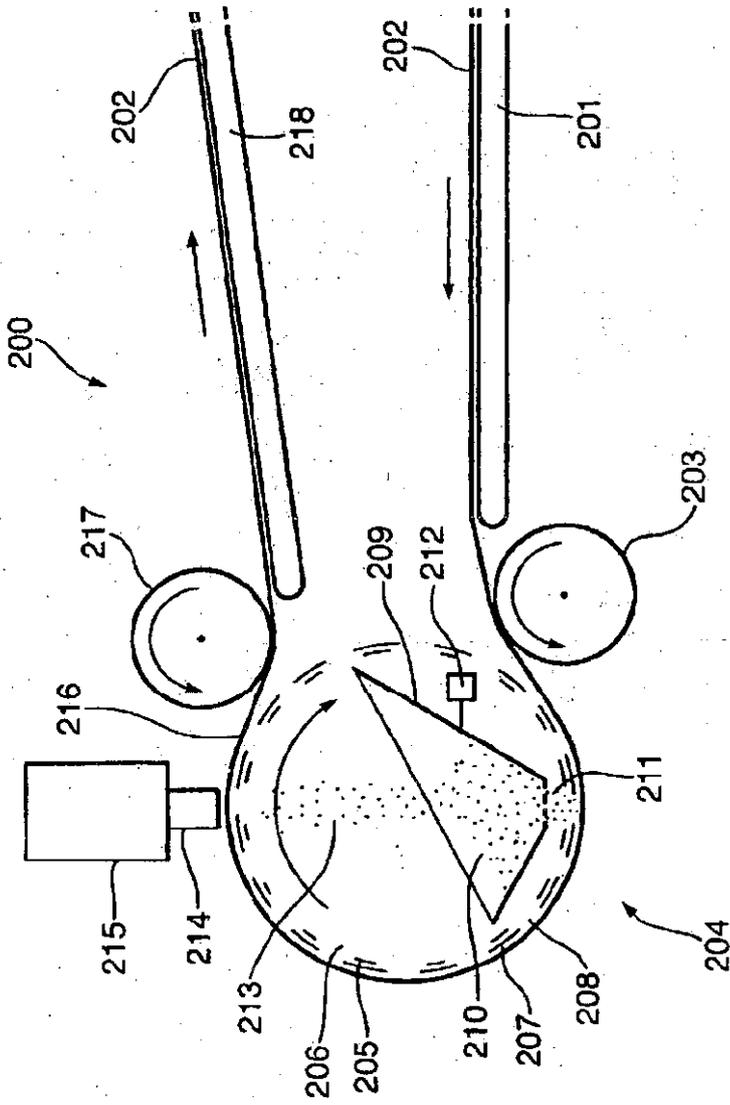


Fig.10A.

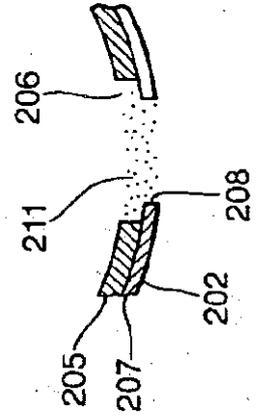


Fig.11.

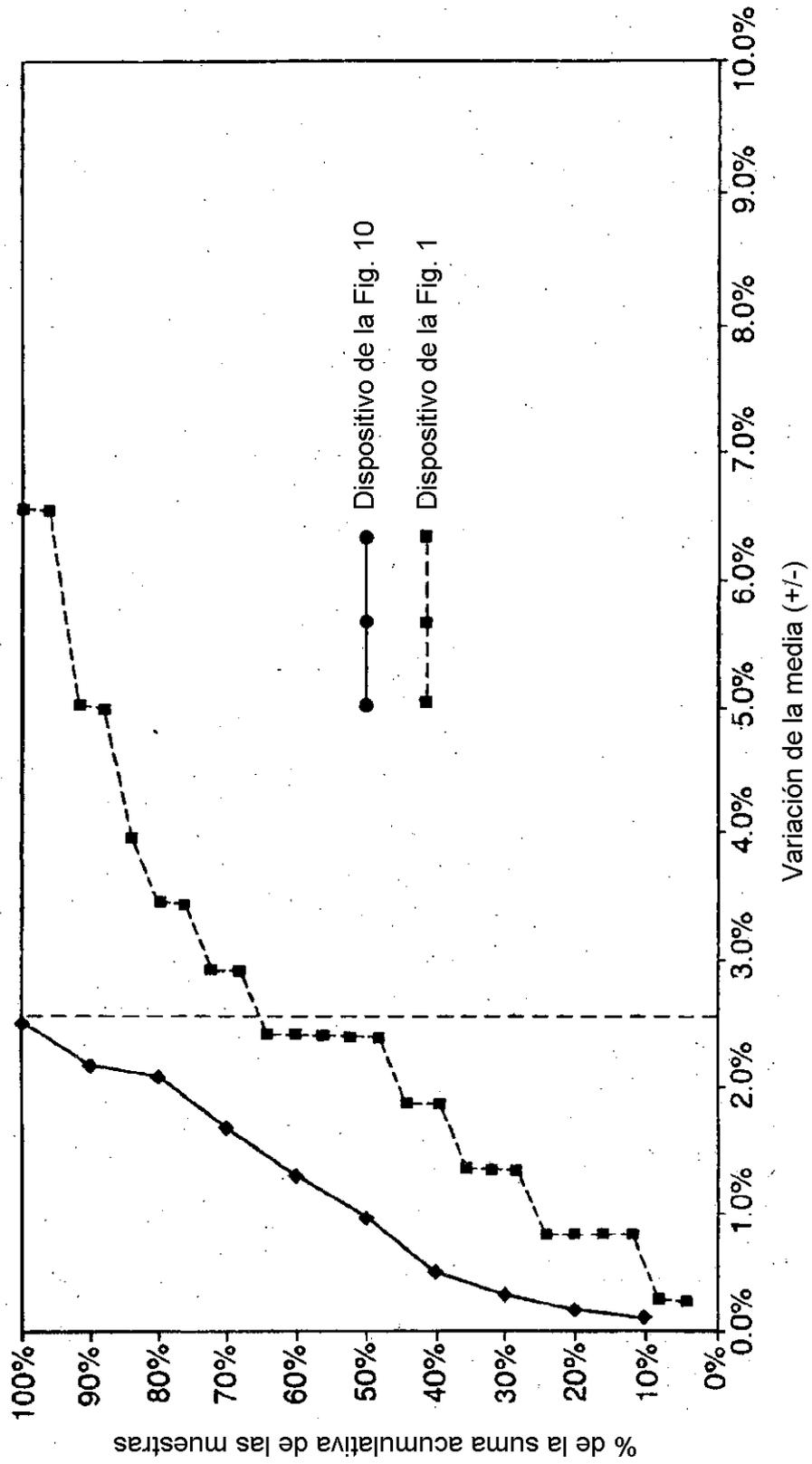


Fig.12.

