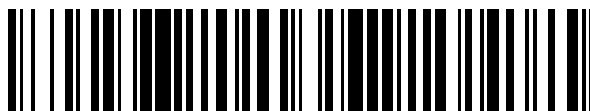


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 559 678**

51 Int. Cl.:

**A61J 3/07** (2006.01)  
**A61K 9/20** (2006.01)  
**A61K 9/48** (2006.01)  
**B65B 1/00** (2006.01)  
**B65H 45/04** (2006.01)  
**A61K 9/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **18.01.2007 E 07700757 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **04.11.2015 EP 1981465**

54 Título: **Método para formar dispositivos de suministro para la vía oral de un agente**

30 Prioridad:

**18.01.2006 US 759554 P**

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

**15.02.2016**

73 Titular/es:

**INTEC PHARMA LTD. (100.0%)  
10 HARTOM STREET P.O. BOX 45219  
91450 JERUSALEM, IL**

72 Inventor/es:

**TSABARI, MOSHE;  
BALSHEY, AVNER y  
YOFE, EREZ**

74 Agente/Representante:

**ISERN JARA, Jorge**

**ES 2 559 678 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**

Método para formar dispositivos de suministro para la vía oral de un agente

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere en general a métodos y aparatos para formar sistemas de suministro para la liberación controlada de agentes activos y más preferentemente para formar sistemas de suministro gastro-retentivos.

10 Antecedes de la invención

Se han desarrollado muchas formas de dosificación de liberación controlada para el suministro de fármacos para prolongar la liberación y absorción del fármaco en el canal alimentario. De forma similar, se han inventado muchos métodos y tipos de aparatos para producir tales fármacos. Por ejemplo, la patente US 5,472,710 de Klokkers-Bethke y otros, describe una preparación farmacéutica que se administra oralmente con liberación controlada de una sustancia activa y un método para obtener la preparación.

La patente US 6,669,954 de Crison y otros, describe dispositivos para la liberación controlada de fármacos.

20 La patente US 6,685,962 de Friedman y otros, describe formas de dosificación farmacéutica con liberación controlada gastro-retentivas.

La patente US 6,911,217 de Gren y otros, describe una bolita de liberación controlada, un método para producirla y una fórmula de unidad múltiple que comprende la bolita.

25 El documento WO 03/105812 A1 describe un fármaco extrusionado para su retención en el estómago; que comprende una lámina de polímero hidratable con un tamaño que no sale del estómago; una lámina conformada; una lámina plana que está enrollada o doblada o por el contrario compactada; y un extrusionado tubular hueco sellado.

30 El documento WO 2005/009199 describe un proceso y un aparato automatizado para hacer un dispositivo gastro-retentivo, que tiene un juego de bolsa o juego de cápsula.

35 A pesar de los numerosos avances en el desarrollo de fórmulas para el suministro con una liberación controlada, existe aún una necesidad de desarrollar aparatos y métodos para una producción en serie fiable de fórmulas para el suministro de agentes.

Sumario de la invención

40 La presente invención proporciona, de acuerdo con un primer aspecto, un método para producir un dispositivo de suministro de agentes por vía oral, de acuerdo con la reivindicación 1.

45 El dispositivo de suministro puede ser un dispositivo con una sola capa o múltiples capas. Las capas están preferentemente hechas de una composición polimérica, comprendiendo cada capa un solo polímero o una combinación de polímeros, y la composición de polímeros en una capa puede ser la misma o distinta de las otras capas en el dispositivo. Las capas también pueden dividirse en compartimentos del mismo o distinto componente.

50 La invención también proporciona, de acuerdo con un segundo aspecto, un dispositivo de suministro de agentes por vía oral, de acuerdo con la reivindicación 15, que comprende un dispositivo integrado doblado o multicapas que comprende el agente o la formulación que libera el agente, estando el dispositivo integrado doblado al menos parcialmente envuelto dentro o mediante una carcasa, en cualquier momento que se produce el dispositivo con el método de la invención. El dispositivo de suministro oral sirve como una plataforma para el suministro de cualquier agente, cuando se requiere su toma oral. Las diversas aplicaciones serán dictadas por el agente seleccionado, el tipo de polímeros elegido, el tipo de envoltura, etc.

55 El agente, que como se describirá de aquí en adelante, puede ser para una toma oral ya sea para finalidades terapéuticas (por ejemplo, un fármaco), para diagnósticos (por ejemplo, un agente de contraste), o para la salud general de un sujeto (por ejemplo, alimento). Es preferible que el agente pueda liberarse del dispositivo.

60 Debido a las características del dispositivo integrado obtenido de acuerdo con la invención, la liberación del agente del dispositivo, una vez humedecido por el medio gástrico, está controlada, a la vez que está retenido en el aparato digestivo.

65 También se describe como un ejemplo un sistema para producir un dispositivo de suministro de agente por vía oral, comprendiendo el sistema:

(i) Un aparato de montaje adaptado para ensamblar una o más capas que comprenden uno o más materiales y un agente o una formulación que libera un agente para formar un dispositivo integrado que comprende dicho agente o formulación que libera el agente;

(ii) Un aparato de doblado adaptado para doblar el dispositivo integrado en un dispositivo integrado doblado; y

(iii) Un aparato envolvente adaptado para encerrar al menos parcialmente el dispositivo integrado doblado dentro de una envoltura para formar un dispositivo en una forma adecuada para el suministro oral.

Debe destacarse que el aparato de doblado de per se, para doblar una sola lámina o multicapa puede ser el mismo o distinto de los definidos. El aparato de doblado puede comprender una prensa principal con dos caras opuestas, teniendo cada cara una superficie corrugada con crestas en una superficie corrugada que están esencialmente opuestas a unas depresiones presentes en la otra superficie corrugada y que esencialmente encajan entre sí; por lo que tras colocar al menos un tramo de la única lámina o multicapa en la prensa y presionar las dos caras opuestas una versus la otra se conforma un dispositivo tridimensional que tiene al menos un tramo ondulado con ondulaciones que corresponden en forma a dichas superficies corrugadas. El aparato de doblado puede comprender una prensa secundaria que comprenda caras opuestas perpendiculares a las caras de dicha prensa principal y adaptada para presionar el dispositivo ondulado de modo que forme un dispositivo doblado más compactado que tenga una dimensión que es preferentemente al menos cinco veces más pequeña que la lámina antes de prensarla.

Con respecto al ejemplo del aparato de doblado se proporciona de este modo también un ejemplo de método para doblar una lámina multicapa o de una sola capa que comprende:

(i) Colocar dicha lámina multicapa o de una sola capa en un aparato de doblado de acuerdo con la invención;

(ii) Presionar dos caras opuestas de la prensa una versus la otra para formar un dispositivo ondulado tridimensional con ondulaciones que corresponden en forma a la de las superficies corrugadas; y

(iii) Opcionalmente, presionar dos caras opuestas perpendiculares a la dirección de la prensa aplicada en la etapa (ii).

#### Breve descripción de los dibujos

Con la finalidad de entender la invención y ver cómo puede llevarse a cabo en la práctica, se describirá a continuación una realización preferida, mediante un ejemplo no limitativo, con referencia a los dibujos que se acompañan, en los que:

La figura 1A es un diagrama de flujo simplificado que ilustra las etapas principales del proceso de un método para obtener un dispositivo de suministro de agente compactado de acuerdo con la presente invención;

La figura 1B es un diagrama de flujo simplificado que ilustra un método para obtener una forma de dosificación doblada encapsulada de acuerdo con la presente invención;

La figura 2 es un diagrama de flujo simplificado que ilustra detalles de una etapa de troceado de la figura 1B;

La figura 3 es un diagrama de flujo simplificado que ilustra detalles de una etapa de pulverización de la figura 1B;

La figura 4 es un gráfico esquemático de las etapas principales del método de la figura 1B;

La figura 5 es una vista en perspectiva simplificada de un aparato para cortar y ensamblar capas en un dispositivo integrado;

La figura 6A es una vista en perspectiva simplificada de un aparato para pulverizar un dispositivo integrado;

La figura 6B es vista en perspectiva simplificada de una mesa deslizante que forma parte del sistema para pulverizar de la figura 6A;

La figura 7A es una vista en perspectiva simplificada de un aparato para doblar un dispositivo;

La figura 7B es una vista en perspectiva simplificada de un aparato para colocar un dispositivo doblado en una cápsula;

La figura 8 es una vista lateral simplificada de una cara superior de una prensa que forma parte de un aparato para doblar un dispositivo integrado;

La figura 9 es una vista lateral simplificada de dos caras de una prensa entre las cuales se coloca un dispositivo laminado de acuerdo con la invención;

La figura 10 es una vista en perspectiva simplificada de un bloque de empuje que está integrado entre el aparato de doblado y el aparato encapsulador;

Las figuras 11A-11E muestran una vista lateral de componentes (figuras 12A-12D) de un dispositivo de suministro oval básicamente plano y el dispositivo integrado (figura 12E) con poros en las dos capas externas, obtenido con el método de la figura 1A, de acuerdo con la presente invención;

Las figuras 12A-12E muestran una vista lateral de componentes (figuras 13A-13D) de un dispositivo de suministro básicamente plano con el agente estando incorporado en compartimentos separados (figura 13B) para formar el dispositivo integrado (figura 13E) obtenido con el método de la figura 1A, de acuerdo con la presente invención;

Las figuras 13A-13B muestran una vista en sección transversal y lateral de un dispositivo de suministro doblado encapsulado obtenido con el método de la figura 1A, de acuerdo con la presente invención.

Descripción detallada de la invención y varias realizaciones no limitativas a modo de ejemplo

La presente invención está dirigida a métodos para producir dispositivos de suministro de agentes por vía oral y en particular para formas de dosificación laminadas compactadas para la liberación controlada/retentiva gástrica. Las formas de dosificación habitualmente comprenden al menos un agente activo que está físicamente retenido dentro o en al menos un compartimento (sección) o capa del dispositivo. El compartimento puede envolver al menos parcialmente el agente, o atrapar el agente o el agente puede estar incorporado o absorbido en una capa, tal como se expondrá más adelante en esta memoria. Adicionalmente o alternativamente, el agente puede estar vinculado químicamente a uno o más compartimentos/capas del dispositivo. La estructura que contiene el agente puede además estar rodeada por al menos parcialmente una estructura envolvente de modo que forme un conjunto generalmente plano. En ocasiones el conjunto tendrá capas externas fijadas a éste de modo que forme un dispositivo laminado.

#### Glosario

En la descripción y reivindicaciones se hará, en ocasiones, con variedad de términos, y el significado de tales términos que se construirán de acuerdo con la invención tal como sigue.

Por “un agente” se entiende como una entidad, una sustancia o producto químico capaz de producir un efecto. El agente puede ser un medicamento farmacéutico, una sustancia, tal como un agente de contraste que sea utilizado para diagnóstico o una sustancia nutritiva. Tal como se apreciará la invención no se limita a ningún agente concreto y generalmente puede ser cualquier agente que se administre oralmente para un efecto sistemático o un efecto local dentro del aparato digestivo (GI). El agente puede incorporarse en el dispositivo de suministro en su forma activa o en forma pro-activa, por ejemplo, como un pro-fármaco, tal que solamente tras el contacto con fluidos corporales (por ejemplo, contenido gástrico), se convierte en su forma activa.

Por “una fórmula que libera un agente” se entiende como una fórmula que comprende el agente y al menos un portador aceptable farmacéuticamente así como fórmulas en que se vincula el agente (una unión química o física) con micropartículas o nanopartículas, polvo, líquido o sólidos comprimidos en una matriz. La fórmula liberadora de agente puede incluir otros excipientes aceptables farmacéuticamente, que sean son conocidos por expertos en farmacia. En la siguiente descripción el término agente y fórmula que libera el agente puede utilizarse de forma intercambiable para indicar el agente ya sea en una forma libre o como parte de una fórmula.

En esta memoria se entiende por “un fármaco” cualquier sustancia utilizada en el tratamiento, o prevención de una enfermedad, síndrome o síntoma, o para un medicamento que comprenda un componente activo.

En esta memoria se entiende por “*un dispositivo integrado*” como cualquier forma de dosificación que tenga una estructura compuesta de distintas partes que están conjuntamente unidas en una unidad física o funcional, para proporcionar, bajo condiciones esencialmente secas, una forma unificada estructuralmente estable. Una forma preferida de un dispositivo integrado de acuerdo con la invención es aquella en la que una o más capas están laminadas, de modo que forman un dispositivo laminado.

En esta memoria se entiende por “*laminado*” como un dispositivo que comprende dos o más capas/láminas (que pueden ser iguales o distintas), físicamente o químicamente unidas/vinculadas entre sí.

En esta memoria se entiende por “*un dispositivo laminado*” como un dispositivo que consta de dos o más capas/films separados unidos conjuntamente para formar una lámina o placa sensiblemente plana, donde los componentes separados permanecen aún en fases separadas.

En esta memoria se entiende por “*un dispositivo doblado*” como un dispositivo que había sido manipulado por uno o más pliegues alrededor de líneas de doblado, torsión, envoltura, bobinado, enrollado, prensado o similares. Por ejemplo, y sin limitarse a ello, el pliegue puede ser paralelo a la anchura del dispositivo sin doblar y diseñado para tener pliegues que sean imágenes espejo simétricas alrededor de un primer eje. Esta manera de doblar es tal que el dispositivo doblado tiene pliegues con amplitudes cada vez más pequeñas tras extenderse lejos del primer eje de modo que forman una sección transversal parcialmente redondeada; aún, un ejemplo adicional es de pliegues con amplitudes cada vez más grandes tras extenderse lejos de un extremo del primer eje hacia su otro extremo, de modo que formen una configuración a modo de un ventilador. En la figura 4 se ilustra un ejemplo de un dispositivo doblado.

En esta memoria se entiende por “*un dispositivo de suministro*” como cualquier forma de dosificación biocompatible para el suministro, preferentemente por vía oral, de un agente o fórmula que libera un agente. Más concretamente, el dispositivo de suministro comprende el dispositivo laminado/integrado doblado y encerrado dentro de una envoltura. En el contexto de una realización preferida de la invención, el dispositivo de suministro es una forma de dosificación gastro-retentiva.

En esta memoria se entiende por “*desplegado*” como una configuración generalmente plana del dispositivo. La expresión “*esencialmente plano*” o “*generalmente plano*” indica una forma completamente plana así como una forma ondulada o con saltos del dispositivo. Desplegado indica cualquier forma de expansión del dispositivo, que puede

resultar del desarrollado, inflado, hinchado o similares. Tras la expansión en el estómago, el dispositivo esencialmente plano desplegado mantiene su firmeza debido a sus características únicas, como se ejemplifica más adelante.

En esta memoria se entiende por "*retención gástrica*" o "*retentividad gástrica*" como el mantenimiento o retención del agente llevado por el dispositivo de suministro al aparato GI (ya sea después de ser liberado o aún en asociación con una o más capas/compartimentos del dispositivo), durante un periodo de tiempo mayor que el tiempo que debería retenerse en el estómago cuando se suministra de forma libre o dentro de un vehículo de suministro gastrointestinal que no sea considerado gastro-retentivo. La retentividad gástrica puede caracterizarse por la retención en el estómago durante un periodo que sea superior al tiempo de vaciado normal del estómago, es decir, superior a alrededor de 2 horas, después de una comida media, particularmente superior a 3 horas y habitualmente más de 4, 6, 8 o 10 horas. La retentividad gástrica habitualmente significa la retención en el estómago desde 3, 4, 6, 8 o a veces 10 horas hasta 18 horas. Sin embargo debe indicarse que de acuerdo con la invención, la retención del dispositivo de suministro de retención gástrica no se observa después de más de 48 horas tras su administración, y preferentemente no después de 24 horas.

En esta memoria se entiende por "*liberación controlada*" como una forma de dosificación que libera el agente contenido en ésta en una proporción controlada, que habitualmente se ralentiza o retrasa o acelera en comparación con el grado de disolución normal del agente en el medio líquido (normalmente acuoso), por ejemplo, el fluido gástrico o fluido gástrico simulado.

En esta memoria se entiende por "*envolver*" que contiene, especialmente de modo que envuelve o protege el dispositivo en un recipiente. El recipiente (a veces indicado en esta memoria "envoltura" o "carcasa") puede ser, sin ser limitativo a ello, una cápsula (blanda o sólida) que contenga el dispositivo doblado, un tubo alargado, un anillo o una rosca (una o más) que rodeen el dispositivo doblado, un recubrimiento polimérico (por ejemplo, un hilo polimérico que envuelve el dispositivo de un modo parecido a un capullo), un polímero o matriz de gel que envuelve el dispositivo doblado, que se envuelve por moldeado o a presión en forma de pastilla y similar.

En esta memoria se entiende por "*recubrimiento*" como una aplicación de una capa de una sustancia en una superficie para la protección o modificación de las propiedades externas (tales como la adhesión) de la superficie.

En esta memoria se entiende por "*pulverización*" como un recubrimiento en polvo, por ejemplo, mediante la dispersión de polvo sobre una superficie. La dispersión del polvo puede ser precedida por la aplicación en la superficie a pulverizar con agentes adhesivos adecuados.

En esta memoria se entiende por "*un polímero*" o "*composición polimérica*" como una combinación o polímeros individuales tales como, sin ser limitativos, polímeros degradables, polímeros no degradables, así como una combinación de al menos un polímero degradable y al menos un polímero no degradable. Un polímero puede degradarse en el estómago o en el intestino a través de su solubilidad, degradación química tal como hidrólisis de ésteres o solubilización en un medio gástrico o intestinal, o a través de la desintegración provocada por las fuerzas mecánicas aplicadas por el estómago en cualquier contenido sólido, o por una combinación de ambas.

Debe indicarse que se utiliza en la memoria y reivindicaciones, las formas "un" y "el" que incluyen referencias en singular como en plural a menos que el contexto indique claramente lo contrario. Por ejemplo, el término "*un agente*" indica uno o más agentes que son los mismos.

Además, tal como se utiliza en esta memoria, el término "*que comprende*" está previsto que signifique que los métodos, sistemas o aparatos de la invención pueden incluir los elementos citados pero sin excluir otros elementos. El término "*que consta esencialmente de*" se utiliza para definir que los métodos, sistema o aparatos incluyen los elementos citados pero excluyen otros elementos que puedan tener un significado esencial en la estructura y función del dispositivo de suministro resultante. Por ejemplo, un dispositivo de suministro que consta esencialmente de tres capas laminadas no incluirá o incluye capas adicionales. "*Que consta de*" de este modo se entenderá que excluye más elementos menores de otros componentes/capas. Realizaciones definidas por cada uno de estos términos de transición están dentro del ámbito de esta invención.

Además, todos los valores numéricos, por ejemplo, cuando hacen referencia a las cantidades o proporciones de los componentes que constituyen la composición de la invención, son aproximaciones que son variadas (+) o (-) hasta un 20%, a veces hasta un 10% de los valores mencionados. Se sobreentiende, incluso si no siempre se mencionan de forma explícita que todas las indicaciones numéricas están precedidas por el término "aproximado".

Según una realización, el polímero soluble en contenido gástrico comprende uno o más polímeros seleccionados de un polímero que forma hidrogel, un polímero que no sea hidrogel, o una combinación de ambos. Ejemplos no limitativos de polímero que forma hidrogel comprenden proteínas, polisacáridos, incluyendo gomas, gelatina, quitosán, povidona, derivados de la celulosa, tales como grados de alto peso molecular de celulosa de hidroxipropilcelulosa, hipromelosa, hidroxietilmetilcelulosa, hidroxietilcelulosa, metilcelulosa, óxidos de polietileno, polivinilo alcohol, derivados solubles de cualquiera de los anteriores así como también cualquier combinación de dos o más de estos. Ejemplos no limitativos de polímeros que no sea hidrogel comprenden povidonas (PVP), povidona, y

5 copolímeros de acetato vinilo (copovidona), copolímero de ácido metacrílico con dimetil amino etil metacrilato (Eudragit E™), grados de bajo peso molecular de celulosa de hidroxipropil, alginato glicol propileno, glicoles de polietileno, poloxamer y derivados solubles de cualquiera de los anteriores así como cualquier combinación de dos o más. Estos polímeros solubles pueden ser además agentes con uniones cruzadas, o mediante técnicas de unión  
5 cruzada, o a través de la exposición a radiación gamma, para controlar sus propiedades mecánicas y comportamiento tras el contacto con fluido gástrico natural y simulado.

10 Según otra realización, el polímero puede ser un polímero insoluble en agua. Una lista no limitativa de polímeros que sean insolubles (no degradables) comprende cualquier polímero seleccionado de un polímero entérico farmacéuticamente aceptable, un polímero no entérico farmacéuticamente aceptable, o cualquier combinación de  
10 ambos. Un polímero entérico es preferentemente sensiblemente insoluble en un pH inferior a 5,5. Ejemplos no limitativos de polímeros entéricos aplicables con respecto a la invención incluyen, laca, celacefato, hipromelosa ftalato, acetato succinado de hidroxipropileno metilcelulosa, zein, acetato de polivinilo ftalato, alginato y sus sales, carboximetil celulosa y sus sales, copolímeros de ácido de metilmetacrilato-metacrílico, incluyendo copolímeros etil  
15 acrilato (polimetacrilatos), o sensiblemente insolubles (en pH inferior a 5,5) derivados de cualquiera de los anteriores así como cualquier combinación adecuada de dos o más de los anteriores. Ejemplos no limitativos de polímeros no entéricos aplicables con respecto a la invención incluyen etilcelulosa; acetato de celulosa; un copolímero de ácido acrílico y ésteres de ácido de metacrilato, que tengan desde un 5% aproximadamente hasta un 10% de grupos de amonio cuaternario funcionales; un polietileno; una poliamida; un poliéster; cloruro de polivinilo; acetato polivinilo; y  
20 una combinación de dos o más de éstos.

25 Esta invención está orientada a métodos y aparatos para producir dispositivos de suministro oral, en particular a formas de suministro gastro-retentivas (GRDFs) y, más en particular a formas de dosificación dobladas encapsuladas.

30 En general, los métodos y aparatos de la invención están dirigidos a formas de dosificación de montaje que comprenden un agente activo, por ejemplo, un fármaco contenido dentro de una fórmula o dentro de una o más capas de material, y una o más capas, que están habitualmente en forma de una o una pluralidad de tiras que tienen la finalidad de impartir una resistencia mecánica tal como se explicará más adelante, estando las tiras habitualmente,  
30 aunque no de forma exclusiva, dispuestas de modo que definen una estructura continua o discontinua. En algunas realizaciones preferidas el dispositivo tiene una o más capas externas poliméricas. Por ejemplo, la capa que contiene el agente y las bandas están dispuestas entre dos capas, habitualmente, las dos capas externas.

35 Una vez están montadas las capas, el dispositivo de suministro laminado o integrado es doblado y después se dispone al menos parcialmente en un envase. Preferentemente la forma de dosificación doblada está encapsulada.

40 Así, de acuerdo con sus aspectos más amplios, la invención proporciona un método para obtener un dispositivo suministro de agente para toma oral, el método comprende las etapas (preferentemente, sin embargo no exclusivamente, etapas secuenciales) de realizar una o más capas que comprendan uno o más materiales con un agente o una fórmula que libera un agente para formar un dispositivo integrado; doblar dicho dispositivo de  
40 suministro integrado para formar un dispositivo de suministro integrado doblado; y envolver al menos parcialmente dicho dispositivo de suministro doblado en una forma adecuada para su suministro oral.

45 De acuerdo con una realización preferida, una o más capas comprenden uno o más materiales poliméricos. Además, una o más capas pueden comprender un solo polímero o una combinación que comprenda dos o más polímeros, el polímero o polímeros en cada capa pueden ser el mismo o distintos de los que forman otra capa en el dispositivo. El material polimérico puede ser un polímero soluble o una combinación de polímeros solubles (dependiente del pH o independiente del pH) o un polímero insoluble o una combinación de polímeros insolubles, como se han definido  
50 anteriormente. La selección de combinaciones poliméricas para constituir cada una de las capas en el dispositivo integrado se explicará más adelante.

55 De acuerdo con una realización de la presente invención, el dispositivo de suministro está formado a partir de un dispositivo integrado doblado que comprende dos capas externas entre las que se dispone una capa funcional que comprende el agente o una fórmula que libera un agente. De acuerdo con esta realización el método comprende:

- 60 a) Ensamblar dos capas externas hechas de un primer material de modo que se coloca entre ellas una capa funcional que comprende una o más tiras hechas de un segundo material, comprendiendo la capa funcional uno o más agentes en uno o más compartimentos y/o capas, respectivamente, de la capa funcional;
- b) Doblar el dispositivo integrado en un dispositivo integrado doblado; y
- c) Al menos encerrar parcialmente el dispositivo integrado doblado.

65 En algunas realizaciones preferidas, la capa funcional comprende una matriz que comprende además una o más capas y el agente o fórmula que libera el agente, siendo dicho agente liberable desde una matriz. En algunas realizaciones la matriz comprende un polímero o combinación de polímeros que sea insoluble en contenido gástrico. En otras realizaciones, la capa funcional puede comprender una combinación de compartimentos que envuelvan una

fórmula de agente y una matriz que encierra el agente activo. El agente dentro de los compartimentos y el agente incorporado en la matriz pueden ser el mismo o diferente.

En otras realizaciones, la matriz comprende al menos un polímero soluble o una combinación de polímeros solubles en combinación con al menos un polímero insoluble (o combinación de polímeros insolubles).

Es preferible que el agente o fórmula que libera el agente pueda liberarse de la capa funcional.

Una o más capas también pueden comprender una capa de una composición polimérica de refuerzo de modo que proporciona la configuración deseada del dispositivo individual o multicapa, una vez desplegado (por ejemplo, después de humedecer por el contenido gástrico o por un medio donde se coloca el contenido gástrico). La configuración deseada puede conseguirse por la incorporación de una composición polimérica de refuerzo que tiene una resistencia mecánica que permite, tras humedecer y desplegar el dispositivo, la conservación de la configuración desplegada del dispositivo, es decir, después de la digestión. La composición polimérica de refuerzo puede proporcionarse sobre la capa que lleva el agente (por ejemplo, matriz polimérica), sobre los compartimentos que comprenden el agente, y/o puede estar solidariamente formada con o en la capa que lleva el agente.

De acuerdo con una realización, la composición polimérica de refuerzo tiene la forma de una o más tiras poliméricas continuas o discontinuas. Por ejemplo, las tiras pueden definir una estructura continua o discontinua en dicha periferia del dispositivo. La estructura continua o discontinua puede estar fijada o unida a la matriz o formada solidariamente con la matriz. Además, cuando a modo de una tira o en forma continua forma la denominada estructura, la estructura/tira de refuerzo puede comprender un defecto o una pluralidad de defectos, por ejemplo, espacios, depresiones o hendiduras, habitualmente a lo largo de la anchura de la estructura/tira. Sin estar sujeto en teoría, se cree que tales tiras son esenciales para proporcionar áreas rompibles a lo largo de la estructura/tira tal que después de un tiempo predeterminado (por ejemplo, cuando se desea la expulsión del dispositivo del cuerpo, por ejemplo, después de 12 horas) las áreas que contienen los cortes se debilitan y rompen, dando lugar a la desintegración del dispositivo y su eventual liberación del estómago a través del esfínter pilórico.

La combinación de la composición de refuerzo, la matriz polimérica y el agente o fórmula que libera el agente constituyen, a veces, la capa funcional (la funcionalidad que indica que estas capas combinadas constituyen un tramo funcional importante del dispositivo de suministro, por un lado, la retención gástrica, establecida por la capa de refuerzo, y, por otro lado, el ingrediente del principio activo, es decir, el fármaco, agente diagnóstico, etc.). Según esta realización, la etapa de montaje puede comprender ensamblar al menos una capa de la composición de refuerzo, por ejemplo, en forma de una o más tiras continuas o discontinuas, con una o más capas que comprenden dicho agente o fórmula que libera el agente o con el agente o fórmula que libera el agente encerrado dentro de las tiras de refuerzo.

De acuerdo con una realización, las tiras tienen forma de una estructura que tiene límites interiores que definen un espacio vacío, y el método comprende ensamblar la estructura con una o más capas que comprenden dicho agente o fórmula que libera el agente, tal que una o más capas que comprenden el agente o fórmula que libera el agente están fijadas, unidas o formadas solidariamente dentro de dicho espacio vacío. Alternativamente o adicionalmente, el agente o fórmula que libera el agente puede estar encerrado, al menos parcialmente, dentro de la estructura.

El agente o fórmula que libera el agente puede estar contenido en el dispositivo de diversas formas. La incorporación del agente o fórmula que libera el agente en el dispositivo se lleva a cabo en la etapa de montaje. Así, de acuerdo con una realización de la invención, la etapa de montaje comprende al menos lo siguiente:

- Incorporar dicho agente o fórmula que libera el agente en una o más capas o en uno o más compartimentos dentro de una o más capas (por ejemplo, una sola capa puede comprender áreas de diferente composición de polímero que lo forma, formando así áreas/compartimentos diferenciables dentro de la capa y estos compartimentos pueden contener de forma distinta el agente de modo que proporciona un perfil diferencial de liberación del agente del dispositivo);
- Atrapar dicho agente o fórmula que libera el agente dentro de al menos dos capas (por ejemplo, tal que las capas forman una bolsa que aloja el agente);
- Envolver dicho agente o fórmula que libera el agente dentro de al menos un segmento de membrana polimérica;
- Unir dicho agente o fórmula que libera el agente en al menos una o más capas del dispositivo, o a un portador, el portador puede tener forma de nano o microesferas, nano o microcápsulas que comprenden partículas (es decir, una matriz) que acomoda el agente (al incorporar, atrapar o tener el agente fijado en la superficie exterior de las partículas), perlas cubiertas o impregnadas con el agente, gránulos, pelets y pastillas comprimidas.

Con el fin de proporcionar la resistencia mecánica deseada in situ, una vez el dispositivo está en un estado desplegado dentro del estómago, es preferible que la composición polimérica de refuerzo o al menos otra capa del dispositivo comprenda un polímero que sea insoluble en contenido/jugo gástrico. Alternativamente, la resistencia mecánica puede proporcionarse mediante una combinación de polímeros insolubles entéricos o no entéricos.

Además de la composición anterior, la composición de refuerzo, independientemente de su forma o número (por ejemplo, el número de tiras hechas de la composición de refuerzo) dentro del dispositivo puede comprender además un polímero, soluble en contenido gástrico, que sea atrapado en la composición insoluble o esté entrecruzado de tal modo que no exuda de la composición insoluble y no pueda ser extraído sin desintegrar toda la estructura.

De acuerdo con una realización preferida, el dispositivo es un dispositivo laminado que comprende dos capas externas hechas de un primer material y una o más capas interpuestas que comprenden una o más tiras hechas de un segundo material y que comprenden el agente o fórmula que libera el agente. Las láminas externas pueden comprender uno o más polímeros seleccionados a partir del grupo que consta, sin ser limitativo a ello, polímeros solubles en contenido gástrico, polímeros insolubles en contenido gástrico, y una combinación de cualquiera de éstos dos o más.

Sin embargo, de acuerdo con otras realizaciones, el dispositivo laminado comprende dos capas externas hechas de un primer material y una o más capas interpuestas que comprenden una o más tiras hechas de un segundo material, tal que una o ambas capas externas comprenden el agente o fórmula que libera el agente. En el contexto de esta realización, el agente puede estar incorporado así como depositado en la superficie exterior de una o ambas capas externas, por ejemplo, por la impresión de tinta. Una tecnología de inyección de tinta que se ha desarrollado es tal que permite la preparación de microesferas poli(láctico-co-ácido poliláctico) (PLGA) con una distribución de tamaño de partícula uniforme [Radulescu D y otros. Microesferas biodegradables uniformes cargadas con paclitaxel fabricadas con tecnología de inyección de tinta del Simposio de invierno y el 11º Simposio internacional en Recent Advances en sistemas de suministro de fármacos Salt Lake city, UT, USA (2003)]. Estas microesferas mientras llevan el agente pueden entonces fijarse o unirse a una o ambas capas externas.

De acuerdo con una realización, las capas externas comprenden un polímero o composición polimérica que es soluble en contenido gástrico.

De acuerdo con otra realización, la capa externa está comprendida de una mezcla de un polímero soluble y un polímero entérico. Según otra realización, la capa externa comprende un polímero soluble en agua de cadenas cruzadas, por ejemplo, un polímero soluble vinculado con glutaraldehído, o una gelatina de cadenas cruzadas hidrolizado enzimáticamente y un derivado de éstos.

Otro ejemplo de composición de la capa externa puede ser un film de alcohol polivinílico, vinculado con glutaraldehído. Alternativamente, dicho film de alcohol polivinílico podría estar sometido a uno o más ciclos hielodeshielo para provocar la cristalización.

Aún otro ejemplo de composición de la capa externa puede ser film de óxido de polietileno, vinculado por radiación gamma.

Además de la composición citada, las capas independientemente pueden comprender rellenos, lubricantes, plastificantes u otros adyuvantes aceptables farmacéuticamente.

Con independencia de su composición, una o más capas externas pueden comprender perforaciones. Las perforaciones pueden ser generadas a priori, es decir, antes de que las capas se integren en el dispositivo; como una sub-etapa en la etapa de montaje o después de la etapa de montaje (es decir, después de que todas las capas estén conjuntamente montadas en una unidad), sin embargo, antes de la etapa de doblado; o las capas externas pueden constituir una combinación de materiales tal que cuando el dispositivo está humedecido (o al menos las capas externas), se producen las perforaciones. Las dimensiones, configuración de distribución, forma y cantidad de perforaciones puede variar entre un dispositivo y otro, dentro de una capa de un mismo dispositivo así como también entre las dos capas externas de un dispositivo, dependiendo del diseño concreto del dispositivo de suministro y el modo de su formación (por ejemplo, el corte mecánico de agujeros o perforaciones que resultan de la disolución de un componente de la capa externa tras humedecer con contenido gástrico).

El montaje de las capas del dispositivo puede facilitarse con diversas técnicas de laminación/integración conocidas por expertos en la materia. El conjunto puede conseguirse al aplicar sobre al menos tramos de algunas capas un agente integrador, antes de llevar las respectivas capas en contacto. El recubrimiento puede ser en una o más capas. Un ejemplo particular incluye la aplicación en al menos una superficie de las capas externas, la estructura /tira y la capa que lleva el agente o fórmula que libera el agente.

De acuerdo con una realización, el agente integrador es un agente adherente que puede ser rociado sobre al menos algunas capas del dispositivo. De acuerdo con esta realización, el agente adherente es preferentemente un disolvente orgánico, una mezcla de disolventes orgánicos, o una mezcla de disolventes orgánicos y basados en agua tales como soluciones salinas. Más preferentemente el disolvente orgánico es etanol o una mezcla de etilacetato y etanol.

De acuerdo con otras realizaciones, el montaje se facilita con otras técnicas tales como soldadura (termosoldadura, soldadura por alta frecuencia, soldadura por ultrasonidos, etc.), por curado (por ejemplo, termocurado), fusión o



cualquier otra técnica que implique derretir ambas capas para formar adherencia en la cara entre las capas así como presionar las capas conjuntamente (con o sin calentar a temperaturas superior a temperatura ambiental/entorno). Dichas otras técnicas pueden implicar la aplicación anterior de un agente o sustancia que facilite el montaje, como se aprecia por aquellos expertos en la materia.

En otra realización preferida, la composición de la capa exterior es tratada de modo que se modifican las propiedades de la superficie exterior, por ejemplo, de modo que se evita la adherencia de la superficie ondulada del dispositivo como resultado del doblado. A este fin, la etapa de montaje puede comprender además el recubrimiento de la superficie exterior de una o ambas capas externas con un recubrimiento anti-adherente, por ejemplo, recubrimiento en polvo, recubrimiento polimérico, recubrimiento con rociado de líquido, recubrimiento por dispersión (latex), etc. La aplicación del polvo puede implicar la aplicación anterior de un agente adherente como se ha definido antes para facilitar la adherencia del recubrimiento de polvo sobre la respectiva capa.

De acuerdo con una realización preferida de la presente invención, se proporciona un método para producir un dispositivo laminado, preferentemente una forma de dosificación gastro-retentiva, que comprende:

- (i) Ensamblar un dispositivo laminado que comprende:
  - a) una primera capa externa hecha de un primer material habitualmente polimérico;
  - b) una estructura de un segundo material habitualmente polimérico montada sobre la primera capa externa;
  - c) una fórmula que libera un fármaco alojada dentro de la estructura; y
  - d) una segunda capa externa hecha del primer material y montada en la estructura; y
- (ii) doblar el dispositivo laminado en un dispositivo doblado; y
- (iii) encerrar al menos parcialmente el dispositivo doblado para elaborar el dispositivo de suministro, preferentemente forma de dosificación de gastro-retentivo, que puede administrarse oralmente.

En algunas realizaciones preferidas, la estructura comprende una capa. En otras realizaciones, la estructura comprende dos o más capas. De acuerdo con una realización no limitativa, la estructura tiene un espesor de alrededor de 400 micras, independiente del número de capas.

Además, de acuerdo con otras realizaciones, la invención está orientada a un método para elaborar una forma de dosificación que libera un agente oral, que comprende:

- (i) preparar o proporcionar dos primeras regiones laminares poliméricas, esencialmente planas, hechas de un primer material polimérico que cuando se humedece es permeable al agente activo, y que tiene límites exteriores;
- (ii) preparar o proporcionar una segunda región, esencialmente plana, polimérica hecha de un segundo material polimérico que define una estructura con límites exteriores y límites interiores, teniendo los límites exteriores esencialmente la misma forma que los límites exteriores de la primera región laminar polimérica y los límites interiores que definen un área vacía;
- (iii) preparar o proporcionar una tercera región laminar polimérica, esencialmente plana, hecha de una tercera lámina polimérica que comprende un agente o fórmula que libera un agente liberable desde la tercera lámina cuando entra en contacto con un medio acuoso y que define una matriz que libera y contiene fármacos, teniendo dicha matriz bordes exteriores que encajan dentro del área vacía;
- (iv) Ensamblar las cuatro regiones tal que dicha tercera lámina se coloca dentro del área vacía y las dos (la segunda región laminar y la tercera región laminar) quedan intercaladas de forma unida entre las dos primeras regiones laminares poliméricas, con todos los límites exteriores esencialmente solapándose entre sí ofreciendo así un dispositivo laminado;
- (v) doblar el dispositivo laminado en una forma que encaja en una cápsula, y colocarlo dentro de una cápsula hecha de un material que se disuelve en los fluidos gástricos.

En algunos casos, este método comprende preparar la primera, segunda y tercera láminas poliméricas hechas del primer, segundo y tercer materiales poliméricos, respectivamente, y cortar las respectivas primera, segunda y tercera regiones laminares tal que todas las láminas tienen esencialmente la misma forma exterior de modo que facilite el solapamiento entre los bordes exteriores.

Aún, de acuerdo con otra realización, un método para fabricar un dispositivo de suministro de agente, que comprende:

- (i) Ensamblar un agente o fórmula que libera el agente dentro de un conjunto generalmente plano para formar un dispositivo integrado o laminado, en el que el conjunto generalmente plano puede comprender una sola capa o una pluralidad de capas y puede comprender o constar de una estructura;

- (ii) manipular el dispositivo integrado o laminado en un dispositivo integrado compactado, en el que el área superficial proyectada de la forma de dosificación laminada compactada es al menos cinco veces inferior a la del dispositivo integrado; y
- (iii) encerrar al menos parcialmente el dispositivo compactado para fabricar la forma de dosificación gastro-retentiva.

De acuerdo con esta realización, el área superficial proyectada del dispositivo compactado también puede ser al menos de seis veces, al menos siete veces, al menos ocho veces, al menos nueve veces e incluso al menos diez veces menos que la forma del dispositivo laminado/integrado. La fórmula que libera el agente puede montarse como parte de una capa que lleva la misma y rodeada, al menos parcialmente, por la estructura. Además, el conjunto generalmente plano puede comprender una o más capas externas. Una realización preferida de acuerdo con este método se refiere a un conjunto generalmente plano que comprende al menos tres capas laminadas/integradas.

Además, de acuerdo con otra realización de la presente invención, la etapa de montaje comprende introducir el agente o fórmula que libera el agente en una capa de un segundo material (distinto del material que forma las capas externas y/o las tiras/estructura).

Como se ha indicado antes, el agente, que puede ser un medicamento farmacéutico (o pro-fármaco) que tenga un efecto terapéutico o profiláctico o puede ser un agente útil para aportar imágenes u otra utilidad de diagnóstico así como una sustancia nutricional es, en algunos casos, preferentemente proporcionado entre al menos las dos capas de la matriz en el que el fármaco tiene una forma elegida a partir, sin ser limitativo, del grupo que consiste en un film polimérico, polvo, solución, dispersión o incorporado en un semi-sólido, micro o nanoesferas, micro o nanopartículas y una combinación de dos o más de los anteriores.

En algunas realizaciones preferidas, el agente es un fármaco que tiene una ventana de absorción estrecha en el aparato gastrointestinal.

Como se aprecia por aquellos expertos en la materia, el agente puede ser cualquier compuesto con un bajo peso molecular, así como también un oligomero o polímero. En algunas realizaciones preferidas, el agente es seleccionado a partir de ácido nucleico, una secuencia de ácido nucleico terapéutico, aminoácido terapéutico, una secuencia de aminoácido terapéutico, los ácidos nucleicos y aminoácidos pueden ser ácidos que suceden de forma natural, ácidos químicamente modificados así como ácidos sintéticos o semisintéticos, que son conocidos por los expertos en la materia. El agente también puede ser un fármaco peptidomimético, un agente antibiótico, iones terapéuticos (por ejemplo, litio, potasio), una vitamina, un broncodilatador, un agente anti-hipertensivo, un agente diurético, un agente anti-gota, un agente anti-hiperlipidémico, un inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), bloqueador del receptor de la angiotensina (ARB), un agente anti-parkinson, un agente dopaminérgico, un inhibidor periférico descarboxilasa, un inhibidor COMT y una combinación de dos o más de los anteriores.

En algunas realizaciones, el fármaco es para un tratamiento local del aparato gastrointestinal como se expone a modo de ejemplo, aunque no limitativo, para un agente anti-tumor, un bloqueador histamínico, sal bismuto, un inhibidor de lipasa, una prostaglandina sintética, un agente antihelmíntico, y un agente anti-infecciones (tal como antibiótico), y una combinación de dos o más de los anteriores.

Ejemplos de las familias de agentes o fármacos se ejemplifican, sin ser limitativos, a L-DOPA, gabapentina, ropinirol hidrocloreto, dihidrocloreto de pramipexol, bupropion, sumatriptán, fenilefrina, estavudina, didanosina (DDI), zidovudina (AZT), zalcitabina, ganciclovir, aciclovir, valganciclovir, zidovudina y lamivudina, lamivudina (3TC), abacavir, zidovudina y abacavir y lamivudina, valcyclovir, atazanovir, captopril, ramipril, fosinopril, Enalapril, quinapril, losartán, Losartan/ HCT, valsartán, valsartán / HCT, clorhidrato de ciprofloxacina, la rifaximina, cefdinir, cefaclor, cefditoren cefditoren, cefuroxima axetilo, cefprozil, ceftibuten, loracarbef, gatifloxacina, moxifloxacina, levofloxacina, telitromicina, linezolid, doxiciclina hclato, moxifloxacina, levofloxacina, telitromicina, linezolid, la rifaximina, voglibosa, lipasa xenical, gástrico, lipasa y amilasa pancreática, factor intrínseco b12, voglibosa, tacrina, omeprazol, rabeprazol sódico, rivastigmina, zolpidem, famotidina, ranitidina, fexofenadina, metformina, baclofeno, bisfosfonato, tacrolimus, rapamicina, ciclosporina, dihidrocloreto de cetirizina, piperacilina, miglustat, el misoprostol, el diclofenaco y misoprostol y bosentan, mebendazol, alendronato, pamidronate, el ácido zoledrónico.

En algunas realizaciones el fármaco se degrada en el colon.

Adicionalmente, de acuerdo con otra realización de la presente invención, la etapa de doblado comprende ensamblar el dispositivo laminado entre dos caras opuestas de una prensa, cada una de las cuales constituye un bloque que tiene una superficie corrugada con crestas de uno siendo esencialmente opuestas a depresiones del otro bloque y esencialmente encajan entre sí; y presionar las dos caras opuestas una frente a la otra de modo que forman un dispositivo tridimensional ondulado, en el que las ondulaciones corresponden a la forma de la superficie corrugada.

En otra realización preferida, la etapa de doblado comprende además aplicar una fuerza de modo que presiona el dispositivo ondulado desde dos lados y en una dirección perpendicular a las ondulaciones, en un dispositivo doblado que tiene pliegues formados a lo largo de crestas y depresiones de las ondulaciones.

5 El dispositivo doblado está doblado paralelo a uno de los lados del dispositivo integrado/laminado desplegado. El dispositivo doblado presenta pliegues con amplitudes cada vez más pequeñas que se alejan del medio de modo que tiene una sección transversal global redondeada y permite que el dispositivo doblado sea fácilmente colocado en un recipiente (envoltura, por ejemplo, una cápsula).

10 Así, de acuerdo con la realización preferida, las dos superficies opuestas de la prensa tienen tales ondulaciones que siguen prensando, se forman ondulaciones con amplitudes que decrecen desde el medio hacia los extremos, y tras la posterior presión en dicha dirección perpendicular se obtiene básicamente una sección transversal esencialmente circular, teniendo así una forma general cilíndrica con un eje longitudinal paralelo a los pliegues.

15 En una realización preferida, la eventual sección transversal es tal que permite la colocación del dispositivo doblado en una cápsula de un tipo convencionalmente empleado en formas de dosificación farmacéuticas. De acuerdo con esta última realización el proceso preferentemente comprende encerrar al menos parcialmente el dispositivo doblado dentro de una cápsula al empujarlo a lo largo del eje longitudinal en una mitad de una cápsula.

La etapa de encerrar al menos parcialmente de la realización anterior comprende:

20 colocar el dispositivo doblado en una base de una cápsula (es decir, una mitad de la cápsula antes del cierre); y encajar una tapa de la cápsula (es decir, la otra mitad de la cápsula) sobre la base de la cápsula de modo que forma un dispositivo /forma de dosificación de suministro integrado doblado encapsulado.

25 En otras realizaciones, el dispositivo doblado está al menos parcialmente cerrado dentro de un recinto a través de al menos un proceso seleccionado a partir de: envolver (por ejemplo, con una rosca polimérica), sumergir (por ejemplo, para formar un molde), rociar (por ejemplo, con un recubrimiento polimérico), encapsular, ligar (por ejemplo, con una rosca polimérica), atar (por ejemplo, con una rosca polimérica), moldear (por ejemplo, para formar un molde), encerrar y sellar, por ejemplo.

30 La invención también proporciona un dispositivo de suministro de agente preparado de acuerdo con uno o más métodos alternativos descritos anteriormente. De acuerdo con una realización preferida, la invención proporciona una forma de dosificación que comprende un dispositivo laminado doblado alojado en una cápsula, para la liberación controlada gastro-retentiva de un agente, siendo la forma de dosificación preparada de acuerdo con uno o más métodos alternativos descritos anteriormente.

35 El ejemplo de sistema descrito para producir un dispositivo de suministro de agente, el sistema comprende:

- (i) Un aparato de montaje adaptado para ensamblar una o más capas que comprenden uno o más materiales y un agente o una fórmula que libera el agente para formar un dispositivo integrado;
- 40 (ii) Un aparato de doblado adaptado para doblar el dispositivo integrado en un dispositivo integrado doblado;
- (iii) Un aparato de cierre adaptado para encerrar al menos parcialmente el dispositivo integrado doblado dentro de una envoltura para formar un dispositivo en una forma adecuada para el suministro oral.

45 El aparato de montaje está preferentemente adaptado para ensamblar un dispositivo integrado, preferentemente, un dispositivo laminado, comprendiendo el dispositivo integrado:

- (i) Una primera capa externa que comprende un primer material;
- 50 (ii) Una o más capas funcionales montadas en dicha primera capa externa y que comprende un segundo material y dicho agente o fórmula que libera el agente;
- (iii) Una segunda capa externa que comprende dicho primer material y montada en dicha capa funcional.

Alternativamente, el aparato de ensamblaje puede estar adaptado para ensamblar un dispositivo integrado, preferentemente laminado, comprendiendo el dispositivo integrado:

- 55 (i) Una primera capa externa de un primer material;
- (ii) Una estructura montada en la primera capa protectora;
- (iii) Una fórmula que libera el fármaco alojada dentro de la estructura; y
- 60 (iv) Una segunda capa de la capa del primera material montada en la estructura.

En algunos ejemplos, el aparato de montaje comprende además un sistema de troceado, adaptado para cortar al menos una pieza conformada a partir de una lámina del primer material y al menos una pieza conformada a partir de una lámina del segundo material.

65 De acuerdo con una realización, el sistema de troceado está adaptado para trocear al menos dos piezas conformadas a partir de una lámina de un primer material y al menos una pieza conformada a partir de una lámina

de un segundo material. La forma de las dos piezas del primer material y la forma de la pieza del segundo material puede ser la misma o distinta.

5 Según una realización, al menos las tres piezas (dos del primer material y una del segundo material) se cortan de forma similar tal que sus límites exteriores se solapan en el dispositivo montado.

10 De acuerdo con otra realización, las piezas pueden estar cortadas de forma distinta. En algunos casos las dos piezas del primer material preferentemente tienen perímetros dentados, al menos en todo un tramo del perímetro de la pieza, en forma de una pluralidad de dientes (u otra forma de resaltes, tales como muescas o ranuras) tal que tras el montaje, un diente en el perímetro de una pieza se solapa con una ranura en el perímetro de la otra pieza del primer material. En otra realización, el dispositivo integrado comprende al menos tres capas, dos capas externas dentadas hechas de un primer material y una capa que se coloca entre medio que comprende el agente, por lo que a partir de una vista lateral explosionada del dispositivo integrado los dientes/muescas en el perímetro de las dos capas externas interseccionan al menos parcialmente (es decir, se solapan). De acuerdo con otras realizaciones, los dientes/muescas en el perímetro de las dos capas externas no interseccionan (es decir, a partir de una vista lateral explosionada del dispositivo los resaltes formados por los dientes de las dos capas alternantes).

15 En algunas realizaciones, el aparato de montaje también está adaptado para ensamblar el agente o fórmula que libera el agente cuando el agente o fórmula que libera el agente está:

- 20
- Incorporado en una o más capas;
  - Atrapado dentro de al menos dos capas;
  - Envuelto dentro de al menos un segmento de membrana polimérica; o
  - Unido a cualquiera de al menos una capa del dispositivo, nano o micropartículas, polvo, líquido o
- 25 sólidos comprimidos o en una matriz, y cualquier combinación de los anteriores.

30 En algunos casos, el aparato de montaje comprende además un aparato de aplicación adaptado para aplicar un agente integrador sobre al menos una capa antes del montaje. El aparato de aplicación puede comprender un mecanismo de rociado para rociar dicho agente integrador sobre al menos una de las capas del dispositivo. El agente integrador puede ser cualquier agente adecuado para facilitar la adherencia, soldadura, fusión, curado, etc., entre dos o más capas del dispositivo.

35 De acuerdo con una realización, la integración se facilita al rociar un agente adherente (por ejemplo, un disolvente orgánico tal como etanol o una mezcla de etilacetato y etanol, o una mezcla de disolventes orgánicos con base acuosa tales como soluciones salinas).

De acuerdo con una realización alternativa, la integración se facilita por soldadura (por ejemplo, termosoldadura, soldadura por alta frecuencia, soldadura por ultrasonidos, etc.).

40 El sistema puede comprender además un aparato perforador adaptado para proporcionar al menos una de las capas externas con perforaciones. Esto puede conseguirse mediante el uso de una matriz de pasadores o cuchillas cortantes que presionan contra la capa a perforar. Como ha indicado antes, las perforaciones pueden tener diversas dimensiones y distribución, y pueden ser diferentes entre las dos capas externas. Con este fin, el aparato perforador puede comprender una serie de matrices de pasadores dispuestos de forma distinta, teniendo los pasadores (o

45 cuchillas) las mismas o distintas dimensiones, etc.

El aparato de montaje también puede comprender una plantilla de montaje (mesa de soporte), adaptada para ensamblar dos capas externas, una estructura, un agente o fórmula que libera el agente a una forma predeterminada; y un montaje de presión adaptado para presionar la forma predeterminada en la forma de dosificación integrada.

50

El sistema comprende además preferentemente un aparato de recubrimiento para formar un recubrimiento o capa en polvo sobre al menos un lado del dispositivo integrado. El aparato de recubrimiento puede ser un aparato pulverizador que forme una capa de polvo en al menos un lado de la forma de dosificación integrada.

55

El aparato de doblado comprende una prensa con dos caras opuestas, cada una de las cuales tiene una superficie corrugada con crestas estando esencialmente opuestas a depresiones presentes en la otra cara y que encajan entre sí; por lo que tras colocar el dispositivo laminado en la prensa y presionar las dos caras opuestas una contra la otra, se obtiene un dispositivo tridimensional ondulado con ondulaciones que corresponden a la forma de la superficie corrugada. Las dos caras se refieren en ocasiones como una herramienta de doblado superior y una base de doblado. De acuerdo con otras realizaciones el aparato de doblado comprende:

60

- (i) Una base de doblado/plantilla de montaje que tiene una superficie corrugada para ensamblar la forma de dosificación integrada; y
  - (ii) Una herramienta de doblado superior/bloque de prensado que tiene correspondientes crestas en dicha superficie corrugada para presionar sobre la forma de dosificación integrada de modo que
- 65

conforma una forma de dosificación tridimensional integrada, cuyas ondulaciones corresponden con la forma de la superficie corrugada.

5 En otra realización preferida, la etapa de doblado aplica además una fuerza que presiona el dispositivo ondulado desde dos lados y en una dirección perpendicular a las ondulaciones, en un dispositivo doblado que tiene pliegues dispuestos a lo largo de crestas y depresiones de las ondulaciones.

En una realización a modo de ejemplo, el sistema comprende:

- 10 (i) Un aparato de montaje para colocar un agente dentro de un conjunto laminado generalmente plano para conformar un dispositivo laminado;
- (ii) Un aparato manipulador adaptado para manipular el el dispositivo laminado en un dispositivo laminado compactado, en el que el área superficial proyectada del dispositivo laminado compactado es al menos cinco veces inferior que el dispositivo laminado; y
- 15 (iii) Un aparato de cierre para encerrar al menos parcialmente el dispositivo laminado compactado para producir el dispositivo de suministro de agente.

20 El sistema también comprende un aparato para envolver. De acuerdo con una realización preferida de la invención, el aparato para envolver comprende un aparato de encapsulado. De acuerdo con una realización, el aparato de encapsulado comprende un porta-cápsulas para mantener una base de cápsula y el mismo o distinto porta-cápsulas para mantener una tapa de la cápsula, por lo que tras la colocación del dispositivo integrado doblado en dicha base de la cápsula, dicha tapa de la cápsula se encaja en dicha base de la cápsula que comprende el dispositivo integrado doblado. El porta-cápsulas también puede comprender un revolver para girar el porta-cápsulas durante su funcionamiento.

25 El aparato de doblado para doblar una lámina con una o múltiples capas, el aparato de doblado comprende una prensa con dos caras opuestas, teniendo cada cara una superficie corrugada con crestas de una superficie corrugada que está esencialmente opuesta a depresiones de la otra superficie corrugada y esencialmente encajan entre sí; por lo que tras colocar al menos un tramo de la lámina con una o múltiples capas en la prensa y presionar las dos caras opuestas una contra la otra se forma un dispositivo tridimensional que presenta al menos dicho tramo ondulado con ondulaciones que corresponden en forma con las superficies corrugadas.

35 El aparato de doblado está preferentemente diseñado tal que la superficie corrugada es formada por una serie de dedos (por ejemplo, en forma de bloques paralelos) que se extienden hacia abajo y comprenden un dedo central móvil que tiene una primera longitud, y al menos un par de dedos móviles secundarios situados en los lados de dicho dedo central y teniendo una segunda longitud que es más corta que la primera longitud, comprendiendo el aparato doblado una utilidad de control para controlar un movimiento secuencial hacia arriba y hacia debajo de dicho dedo central y al menos un par de dedos secundarios hacia la otra superficie corrugada. Los dedos pueden tener una anchura que corresponda a una dimensión de la lámina a doblar (preferentemente la misma o más ancha).

40 De acuerdo con otro ejemplo, el aparato de doblado comprende un dedo central móvil que tenga una primera longitud, al menos un par de dedos secundarios móviles situados en los lados de dicho dedo central y teniendo una segunda longitud que es menor que la primera longitud, y un tercer par de dedos móviles que tienen una tercera longitud que es más corta que la segunda longitud, cada dedo en el tercer par situado a los lados de uno de los pares de dedos secundarios.

50 El aparato de doblado de acuerdo con este ejemplo puede estar también equipado con una prensa secundaria que tenga caras opuestas perpendiculares a las caras de dicha prensa principal y esté adaptada para prensar el dispositivo ondulado de modo que forme un dispositivo doblado que tenga una dimensión que sea al menos cinco veces inferior a la lámina antes de prensar.

De acuerdo con este aspecto, también se proporciona un método para doblar una lámina con una sola capa o multicapa que comprende:

- 55 (i) Colocar dicha lámina en un aparato de doblado; y
- (ii) Prensar las dos caras opuestas de la primera prensa contra la otra para formar un dispositivo tridimensional ondulado con ondulaciones que corresponden en forma a las de dichas superficies corrugadas.

60 El método también puede comprender la activación de la segunda prensa de modo que presione el dispositivo ondulado en una dirección perpendicular a la dirección de prensado por dicha primera prensa de modo que se obtenga un dispositivo doblado que tenga una dimensión que sea al menos cinco veces o incluso al menos hasta diez veces más pequeña que la lámina antes de prensar.

Volviendo ahora a la figura 1A, se representa un diagrama de flujo 100, que ilustra las etapas principales del proceso de un método para producir una forma de dosificación compactada gastro-retentiva 131 de acuerdo con una realización preferida de la presente invención.

5 En una etapa de montaje 105, al menos una sección de un primer material 103, un segundo material 106 y otra sección, preferentemente del primer material 107 son cada una de ellas troceada en al menos una forma predeterminada y orientadas tal que el material 107 se utiliza para formar una base.

10 Habitualmente, el agente activo 101 en primer lugar es al menos parcialmente retenido físicamente dentro o en al menos una sección de material 103. En otras realizaciones, el agente se dispensa en el material 103. La retención al menos parcial del agente puede conseguirse por cualquier medio conocido en la técnica, que incluye la incorporación, absorción, encierre, etc., así como otras tales como las descritas en la patente US 6,685,962.

15 De acuerdo con una realización, el agente 101 es montado opcionalmente junto con al menos un material 103 dentro de una estructura de segundo material 106 para formar un dispositivo laminado 111, que, estructuralmente, es generalmente plano. Opcionalmente, otra capa del primer material 107 puede ensamblarse en la parte superior de la estructura. El aparato utilizado para realizar esta etapa puede ser idéntico, similar o distinto del aparato de la figura 5 descrito más adelante.

20 Después, en una etapa de manipulación 115, el dispositivo laminado 111 es manipulado en un dispositivo compactado 121. La etapa de manipulación comprende doblar para reducir la superficie proyectada al grado de volumen del conjunto de forma generalmente plano 111 con al menos un factor de dos, más preferentemente al menos un orden de magnitud y aún más preferentemente al menos dos órdenes de magnitud. El aparato utilizado para realizar esta etapa puede ser idéntico, similar o distinto del sistema de las figuras 7A, 8 y 9 de más adelante.

25 El dispositivo laminado 111 habitualmente tiene una superficie proyectada a la proporción de volumen de  $1,25\text{mm}^{-1}$  después de la etapa de manipulación 115.

30 El dispositivo laminado compactado 121 está al menos parcialmente envuelto en una envoltura 123 en la etapa de cierre 125 para formar un dispositivo de suministro de agente doblado para la toma oral 131. La envoltura puede tener la forma de una sola envoltura o puede ser un polímero líquido o gel así como otras envolturas que se han descrito anteriormente. La propia envoltura puede ser una capa continua o discontinua. En una realización preferida, la envoltura es una cápsula que comprende dos partes, una base y una tapa de la cápsula. En la etapa 125, la forma compactada 121 se coloca en la base de la cápsula y después el tapón de la cápsula se coloca sobre la base para cerrar por completo la forma compactada.

35 A pesar de lo anterior, la etapa de cierre 125 puede comprender uno o más de los siguientes procesos: envolver, sumergir, rociar, encapsular, ligar, atar, moldear, envolver, colocar y sellar o cualquier otro proceso conocido en la técnica, de modo que se obtenga un dispositivo compactado. Los inventores han observado que tras la toma oral y tras liberar la envoltura y desplegarla, el dispositivo desplegado es gastro-retentivo. El dispositivo desplegado resultante habitualmente puede retenerse en el estómago durante 3-12 horas. Durante este tiempo, se libera el agente del dispositivo, preferentemente de una forma controlada.

40 Ahora se hace referencia a la figura 1B, que es un diagrama de flujo simplificado 105 que ilustra un método para producir un dispositivo de suministro de agente doblado y encapsulado 198 de acuerdo con una realización preferida de la presente invención.

45 En una etapa de troceado 110, una lámina de un primer material 104, tal como un material polimérico, es troceado en al menos dos tramos laminares esencialmente planos 112, 113. Una segunda lámina 108, que también puede ser un material polimérico (el mismo o distinto del primer material) es troceado en uno o más tramos laminares esencialmente planos 116. Una tercera lámina de material 109, que también puede ser un material polimérico, que comprende un agente activo 102 es troceado en al menos un tramo laminar esencialmente plano 118 de una forma predeterminada.

50 En realizaciones alternativas, las láminas 109 son previamente troceadas y el agente activo 102 se coloca dentro, antes de la etapa de troceado 110. Las láminas 109 no son troceadas en la etapa 110 en casos donde el coste del agente activo sea muy alto y el agente no pueda ser desperdiciado en esta etapa.

55 El aparato utilizado para realizar esta etapa puede ser idéntico, similar o distinto del aparato de la figura 5 descrito más adelante.

60 En una realización preferida de la presente invención, la etapa de troceado comprende varias sub-etapas como se muestra con mayor detalle en la figura 2.

65 En una etapa de rociado 120, los tramos 112, 113, 116 y 118 son rociados con un spray 124. El spray es habitualmente líquido y preferentemente un líquido orgánico. Más preferentemente, el spray comprende etanol.

Alternativamente, el spray comprende un polvo sólido adhesivo o un adhesivo líquido. El proceso de rociado está adaptado para facilitar las propiedades adherentes de las superficies de los tramos 112, 113, 116 y 118. Preferentemente, la etapa de rociado 120 hacen los tramos laminares adhesivos.

5 En algunas realizaciones, la lámina 118 no es rociado sino que más bien está situada dentro de las láminas 112, 113 y 116.

10 En otras realizaciones, la etapa de rociado es un parte integrada en la etapa de montaje 130. Los tramos cortados 112, 113, 116 y 118 pueden ser rociados en una secuencia concreta, coordinada con la etapa de ensamblaje. Por ejemplo, en primer lugar el tramo 112 puede ser rociado y seguidamente uno o más tramos 116. El tramo 116 puede entonces montarse sobre el tramo laminar 112. Después, el tramo laminar 118 puede rociarse y montarse dentro del 116 sobre el 112. Después, el tramo 113 puede rociarse y montarse sobre los tramos 116 y 118 para formar una capa superior. Diferentes variaciones de estas etapas (110, 120 y 130) se prevén dentro del ámbito de la invención.

15 Los primeros tramos laminares adhesivos 122, 123 (en ocasiones referidos por los términos “capas externas”), uno o más segundos tramos laminares esencialmente planos adhesivos 124 (en ocasiones referidos en esta memoria con el término “estructura”) y un tercer tramo laminar adhesivo 126 (en ocasiones referido en esta memoria con el término “matriz”) se montan en primer lugar para formar una estructura en el primer tramo laminar adhesivo 122. Después, el tercer tramo laminar adhesivo 126 que comprende el agente activo se coloca dentro de los segundos tramos laminares 124. Después, el segundo tramo de la primera lámina adhesiva 123 se coloca en los segundos tramos laminares 124 para formar un conjunto multicapa 132. En algunas realizaciones, puede facilitarse el montaje al aplicar sobre algunas de las capas que siguen su orientación y colocación en la unidad montada algo de presión, tal como una presión de 0,8 a 1,5 gr/mm<sup>2</sup> para formar el dispositivo laminado montado 132.

25 En algunas realizaciones de la invención, un agente activo 134 se coloca dentro de la estructura en la etapa 130, a veces, en vez de introducirse en la capa 109 antes de la etapa de troceado.

30 Después, en una primera etapa de control de calidad opcional (si bien es preferible) 150, el dispositivo laminado 132 se inspecciona visualmente para comprobar la calidad de la adhesión entre las partes. Además las dimensiones del dispositivo laminado resultante 132 se miden y chequean para ver que cumplen con una especificación concreta. Si existe cualquier inconformidad destacable, el dispositivo laminado 132 es rechazado en el canal de rechazo 156. Si el dispositivo cumple con todos los requisitos el dispositivo aceptado 152 pasa a una etapa de pulverización 160.

35 En la etapa de pulverización 160, el dispositivo laminado 152, es recubierto con un recubrimiento adecuado, por ejemplo, un polvo anti-adherente, para formar un dispositivo laminado pulverizado 162. El polvo es seleccionado a partir de una celulosa aceptable en el campo farmacéutico o un derivado de ésta, silicato o talco.

40 De acuerdo con una realización preferida, el polvo es celulosa microcristalina (Avicel, obtenida de Biopolímeros FMC).

El proceso de pulverizado puede realizarse de acuerdo con las etapas ilustradas en la figura 3 y el aparato usado con este fin, puede ser idéntico, similar o distinto del sistema de las figuras 6A-6B.

45 En realizaciones alternativas, la etapa de pulverización es sustituida por una etapa de recubrimiento, en el que el dispositivo laminado es cubierto con un líquido u otro material.

50 En una segunda etapa de control de calidad opcional (si bien es preferible) 170, el dispositivo laminado pulverizado 162 se inspecciona visualmente para comprobar la calidad de la superficie pulverizada. Si el dispositivo 162 no cumple con la calidad solicitada, se rechaza en el canal 176. Si cumple con la calidad solicitada, un dispositivo laminado pulverizado “aceptado” pasa a una etapa de doblado 180.

En la etapa de doblado (flexión) 180, el dispositivo 172, que es esencialmente plano, está situado en un aparato de doblado, tal como, aunque sin ser limitativo, los aparatos de las figuras 7 a 9.

55 De acuerdo con una realización preferida, el dispositivo laminado 172 tiene unas dimensiones de altura/anchura/espesor 45x (10 a 24) x 0,7mm. Tras completar el proceso de doblado 180, el dispositivo doblado resultante 182 tiene unas dimensiones de 7,3 x (18 a 24) x 7,7mm. De acuerdo con esta realización, la superficie proyectada: proporción de volumen del dispositivo laminado 172 es de 1,25mm<sup>-1</sup>, mientras que después de doblar, la proporción de la superficie proyectada al volumen es de 0,0161mm<sup>-1</sup>.

60 En la etapa de doblado 180, el dispositivo laminado 172 está preferentemente doblado en forma de acordeón. Esta etapa de doblado 180 comprende normalmente colocar el dispositivo en una prensa que tiene dos caras corrugadas. Concretamente, el dispositivo laminado 172 que es sensiblemente bidimensional está montado sobre una base de doblado que tiene una superficie corrugada; y presionada por un bloque que tiene crestas que corresponden a dicha superficie corrugada de modo que forma un dispositivo doblado 182 que tiene una superficie tridimensional ondulada, en el que las ondulaciones corresponden a la forma de la superficie corrugada.

65

Adicionalmente o alternativamente, el dispositivo laminado 172 puede ser manipulado para reducir su área superficial proyectada por ejemplo mediante doblado, por flexión, torsión, envolver, bobinado, enrollado o rizado en la misma u otra dimensión del dispositivo tridimensional ondulado 182.

5 De acuerdo con una realización, la etapa de doblado 180 puede comprender un número de manipulaciones sobre el dispositivo laminado desplegado 172. Por ejemplo, el dispositivo doblado que se presiona en el aparato de doblado puede ser apretado al aplicar una fuerza perpendicular a una tercera dimensión del dispositivo tridimensional ondulado en los dos extremos de modo que reduzca el área superficial proyectada del dispositivo doblado resultante 182. Este apriete adicional es en ocasiones una parte solidaria de la etapa de encapsulación 190 de modo que  
10 facilita la colocación del dispositivo doblado en el cerramiento (por ejemplo, una cápsula).

En la etapa de encapsulación 190, el dispositivo doblado 182 se encapsula seguidamente dentro de una cápsula 184. La etapa 190 puede, por ejemplo, comprender la colocación (habitualmente por apriete) del dispositivo doblado en una base de una cápsula y seguidamente encajar una tapón de la cápsula sobre la base de modo que forme un sistema de suministro doblado encapsulado 192. Como aprecian aquellos expertos en la materia, puede aplicarse otro proceso de encapsulación distinto al de la etapa de encapsulación 190.  
15

De acuerdo con una realización preferida, la cápsula 184 está hecha de gelatina, sin embargo, puede utilizarse cualquier material alternativo aceptable farmacéuticamente conocido en la técnica. La cápsula puede tener cualquier geometría adecuada para alojar el dispositivo doblado 182. De acuerdo con una realización de la invención, las dimensiones de la cápsula 184 son: diámetro interior de 7,8 mm, longitud de 23-25 mm; diámetro externo 8,15 mm, longitud de 23,3-25,3 mm. Las cápsulas pueden obtenerse comercialmente de Capsugel (NJ, USA). Resaltar que las dimensiones anteriores se proporcionan para ilustrar solamente y no deberían considerarse como una limitación a la invención. Cualquier otro tipo de cápsula y cualquier otra dimensión también pueden aplicarse. Preferentemente, la cápsula (o cualquier otro cerramiento) se selecciona para facilitar la toma oral del sistema de suministro doblado.  
20  
25

En algunas realizaciones, la etapa de encapsulación 190 se sustituye por una etapa de cierre en el que el dispositivo 182 se encierra con otros medios de cierre adecuados conocidos en la técnica.

30 En una tercera etapa de control de calidad opcional 195, el dispositivo de suministro doblado encapsulado 192 se inspecciona visualmente para defectos. Si se encuentra cualquier fallo o defecto significativo, el dispositivo 192 es rechazado en un canal de rechazo 196. Si el dispositivo 192 pasa la inspección del control de calidad y se considera un dispositivo apto 198, pasa a una etapa de empaquetado 197.

35 Habitualmente en la etapa de empaquetamiento 197, un número de dispositivos de suministro encapsulados 198 se empaquetan todos ellos en un embalaje adecuado 194 que proporciona un paquete 199 de dispositivo de suministro. Preferentemente, los dispositivos de suministro encapsulados 198 se empaquetan en envases blíster que se conocen en la técnica. Un ejemplo no limitativo de un envase blíster es aquel que comercializa O.M.A.R (Italia). Mencionar que el envasado puede realizarse de forma automática, mediante el uso de máquinas automatizadas tales como Fantasy Plus u otras conocidas en la técnica.  
40

El dispositivo de suministro envasado puede a continuación ser etiquetado apropiadamente y empaquetado en cajas o cartones, listo para comercializar y/o almacenar y/o enviar.

45 En otras realizaciones preferidas, el dispositivo de suministro 198 no se empaqueta en blisters sino más bien se envasa en botellas, recipientes, paquetes, cajas u otros medios dispensadores conocidos en la técnica.

Los paquetes resultantes 199 están ya listos para ser almacenados, transportados y comercializados.

50 Haciendo referencia a la figura 2, es un diagrama de flujo simplificado 200 que ilustra detalles adicionales de la etapa de troceado 100 de la figura 1A.

En una primera etapa, referida como la etapa de eliminación de bordes 210, una lámina de material 202, se corta y se eliminan sus bordes 206 de modo que forma al menos un segmento grande plano oval o rectangular 212 de la lámina. Debe resaltarse que esta etapa es opcional y habitualmente se emplea en casos donde la lámina grande presenta defectos (por ejemplo, pliegues u otras irregularidades) en su perímetro.  
55

En una etapa de corte 220, el segmento grande 212 se corta en varias piezas con al menos una forma 222, tal como cuadrada, rectangular, trapezoidal, oval, circular u otras forma poligonal (que puede estar sesgada o truncada en una o más esquinas). De acuerdo con una realización preferida, la forma de las láminas es un rectángulo truncado en sus cuatro esquinas (a veces con lados curvados). Los materiales sobrantes 226 son eliminados de las formas 222, 224 y 228. En algunas realizaciones las láminas 222, 224 y 228 se cortan en cuartos en esta etapa. Las etapas 210, 220 pueden realizarse con varios materiales diferentes en serie o en paralelo o en una combinación de éstos. Por ejemplo, la lámina 202 puede representar un primer material polimérico que cuando se humedece es permeable al agente activo y se corta en la forma 222, la lámina 204 puede representar un segundo material polimérico que tiene una resistencia mecánica tal que cuando el dispositivo se humedece y despliega, el segundo material  
60  
65



polimérico facilita la retención del dispositivo desplegado en una configuración esencialmente plana, y se corta en la forma 224, y la lámina 208 puede representar un tercer material polimérico o no polimérico y se corta en la forma 228. La lámina 208 está adaptada para contener o alojar uno o más agentes activos. En algunos casos el agente está incorporado en la lámina 208. En otros casos, el agente puede estar retenido/vinculado físicamente o químicamente a la lámina 208. En otras realizaciones, el agente puede estar atrapado entre al menos dos capas de la lámina. Las características anteriores de las láminas 202, 204 y 208 pueden conseguirse con la selección de uno o una combinación de polímeros que sean solubles o insolubles en contenido gástrico como se ha detallado anteriormente. Debe resaltarse que mientras preferentemente las láminas 202, 204 y 208 tienen propiedades distintas tras humedecerse, es decir, proporcionar un dispositivo de suministro con varias capas que proceden de láminas distintas; también es posible que todas las capas del dispositivo resultante deriven de la misma lámina.

En una realización preferida, una vez que todas las piezas conformadas necesarias 222, 224 y 228 se han cortado en la etapa 220, se orientan manualmente o automáticamente o en una combinación en una etapa de orientación 230. Esta etapa de orientación puede implicar la orientación bidimensional o tridimensional sobre una superficie de referencia, tal como una mesa de corte. Seguidamente se colocan piezas orientadas 232, 243 y 238 en un aparato de troceado que forma parte de la etapa de montaje 240. Las piezas montadas ensambladas 242, 244 y 248 entonces se trocean en la etapa de troceado 250. La etapa de troceado puede cortar piezas 242, 244 y 248 en serie o en paralelo, en una o más orientaciones, utilizando una o más cuchillas de corte. Las piezas troceadas 252, 254 y 258 a continuación se transfieren a una etapa de rociado tal como la etapa 120 o bien directamente a una etapa de montaje, tal como la etapa de montaje 130 en la figura 1B. Alternativamente, la etapa de rociado y la etapa de montaje pueden integrarse como se han descrito con relación a la figura 1B.

En una realización, las piezas conformadas 242, 244 y 248 son cortadas en paralelo tal que una primera y segunda piezas laminares 242 tienen, al menos en parte, dimensiones similares a límites exteriores similares (de modo que forman las capas que se refieren en esta memoria, en ocasiones, por "capas externas"); la forma de las segundas piezas laminares 244 tiene la forma de la estructura adecuada para ensamblar en una de las primeras piezas laminares y para alojar la tercera piezas laminar dentro (pieza 248, habitualmente, la capa que lleva el agente). En una realización alternativa, unas primera y segunda pieza laminares 242 tienen al menos en parte, dimensiones similares sin embargo, con un contorno diferente de los límites exteriores.

Haciendo referencia a la figura 3, es un diagrama de flujo simplificado 300, que ilustra detalles adicionales de una etapa de pulverización 160 de la figura 1B.

En una etapa de orientación 310, uno o más dispositivos laminados 302 se orientan para colocarse horizontalmente. Los dispositivos 302 pueden ser similares, idénticos o distintos del dispositivo 152 de la figura 1B. Según una realización, los distintos dispositivos laminados 302 pueden orientarse como se muestra en la mesa deslizante 611 mostrada en la figura 6B.

En una realización preferida, el dispositivo laminado 302 comprende una capa externa inferior de primera lámina, tras la que se monta una estructura perimetral de la segunda lámina de segundo material. Dentro de la estructura hay una o más piezas de la tercera lámina que contiene al menos un agente activo. Montada sobre la estructura, de modo que cubre una o más piezas de la tercera lámina hay otra pieza de la primera lámina, como se ilustra en la figura 4 de esta memoria.

En una primera etapa de rociado 320, los dispositivos orientados 312 son rociados en una cara del dispositivo laminado 312 (por ejemplo, la cara superior del dispositivo laminado) con etanol 314 (según una realización, con 2 mg por pulso de rociado) o cualquier otro disolvente orgánico adecuado que proporcione un dispositivo con la cara superior adhesiva 322.

Después, en una primera etapa de pulverización 330, la forma 322 es pulverizada con polvo 334 de modo que forma un dispositivo con una cara superior no adherente 332. El polvo 334 es habitualmente un polvo anti-adherente tal como se ha descrito con relación a la etapa 160 en la figura 1B. De acuerdo con una realización, una capa de 0,05 mm de espesor o 0,03-0,07g de forma de dosificación laminada de polvo se rocía sobre el dispositivo 322 para formar el dispositivo con la cara superior no adherente 332.

En una etapa de inversión 340, el dispositivo 332 se invierte alrededor de un eje horizontal, de modo que la cara no adherente está ahora boca abajo. Debe resaltarse que la etapa de inversión puede realizarse con una máquina automática, por ejemplo, un robot o manualmente.

En una segunda etapa de rociado 350, un dispositivo boca abajo 342 es rociado con etanol 354 para formar un dispositivo con una cara inferior adhesiva 352. Esta etapa es sensiblemente similar a la etapa 320.

En una segunda etapa de pulverización 360 el dispositivo con la cara inferior adhesiva 352, es pulverizado con un polvo anti-adherente 364 (que habitualmente es el mismo polvo anti-adherente aplicado en la cara superior 332) para formar un dispositivo anti-adherente por sus dos caras 362. El dispositivo 362 puede ser similar o idéntico a las formas de dosificación descritas en las figuras 1-3 de la patente US 6,685,962 de Friedman y otros.

Debería resaltarse que aunque los diagramas de bloque en esta memoria pueden referirse a dispositivos de suministro, no se limitan a éstos. Los métodos de la presente invención están diseñados para producir un gran número de dispositivos de suministro y preferentemente están diseñados para producir en serie tales dispositivos de suministro.

5 Ahora se hace referencia a la figura 4, que es una vista esquematizada de las etapas principales del método de la figura 1B.

10 En una primera etapa de montaje, 410, paralela a la etapa 130 de la figura 1B, se colocan formas de lámina 422, 423, 424 y 426 (que corresponden a los tramos 122, 123, 124 y 126 en la figura 1B). Habitualmente, la forma 424 se coloca en la forma 422 y después, la forma 426 que contiene el agente activo se coloca en la forma 424 por lo que se coloca en la forma 422. De este modo, las formas 424 y 426 forman una segunda capa sobre la primera capa 422. La forma 424 a veces se refiere como una estructura y la combinación de la estructura con la capa que lleva el agente 426 se refiere en ocasiones como la capa funcional. En algunas realizaciones, se forma una tercera capa al colocar la forma 423 en la segunda capa de modo que forma un dispositivo laminado 432. Son previstas muchas posibles variantes de la etapa 410, y la invención no debería construirse limitándose a las realizaciones descritas en la memoria y figuras.

20 En una etapa de doblado 420, el dispositivo laminado multicapa 432 en primer lugar es prensado en una prensa tal como, sin ser limitativo a la ilustrada en el dispositivo de plegado 700 de la figura 7, que comprende una herramienta de doblado superior 900 de la figura 8 y una base de doblado 1102 de la figura 9.

25 Un dispositivo laminado esencialmente plano 432 se sitúa sobre una base de doblado 442 por debajo de una herramienta de doblado superior 444. La herramienta de doblado superior 444 a continuación es presionada sobre el dispositivo laminado 432 y fuerza al dispositivo laminado en un dispositivo doblado o flexionado 446, similar o idéntico al dispositivo 182 de la figura 1B.

30 En una segunda parte de la etapa de doblado 420, el dispositivo doblado 446 es prensado desde los lados para aprisionar los pliegues conjuntamente para formar un dispositivo laminado doblado compactado 482, similar, distinto o idéntico al dispositivo 182 de la figura 1B. En algunos casos, el dispositivo 446 es empujado alrededor de un tercer eje de modo que forma el dispositivo laminado doblado 482 con unas dimensiones adecuadas para la colocación en un cerramiento.

35 El dispositivo doblado 482 a continuación se encierra en una etapa de cierre 430, que puede ser similar, distinta o idéntica a la etapa de encapsulación 190 de la figura 1B. De acuerdo con esta realización particular, el dispositivo doblado 482 se coloca en una cápsula 484 al empujar, en primer lugar, el dispositivo doblado compactado 482 en una base de cápsula 486 y al encajar el tapón de la cápsula 488 (la segunda mitad de la cápsula) sobre la base de cápsula 486 para formar el dispositivo encapsulado 492. Debería resaltarse que se prevén muchas variaciones para el dispositivo de cierre 484 en esta etapa de cierre y la invención no debería construirse exclusivamente a lo limitado en las realizaciones descritas en esta memoria y figuras.

45 En una etapa de envasado 440, los dispositivos encapsulados 492 se envasan en un embalaje adecuado 494, similar, distinto o idéntico al embalaje 194 de la figura 1B y los dispositivos envasados resultantes están listos para un proceso adicional que incluye el almacenamiento, venta y empaquetado. De acuerdo con una realización, el envasado puede obtenerse por cualquier técnica conocida para la preparación de envases blíster (no mostrados). Envases blíster cortados impresos pueden seguidamente inspeccionarse en una etapa de control de calidad opcional (no mostrada) y cualquier envase rechazado puede ser descartado mientras que envases blíster aceptados pueden ser empaquetados en cajas para su almacenamiento, envío o venta (no mostrados).

50 Volviendo ahora a la figura 5, puede verse una vista en perspectiva simplificada de un aparato 500 para trocear y montar un dispositivo laminado, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención.

55 Tal como puede verse en la figura 5, el aparato 500 comprende una placa de montaje 501, una cortadora 502, un pistón 503, una placa de corte 504, una corredera X 506, una corredera Y 507, al menos un soporte 512. El aparato está preferentemente controlado al menos en parte de forma automática y actúa para mover piezas cortadas de la lámina de material sobre la placa de montaje 501 mediante las correderas 506 y 507. Una vez accionado, la cortadora 502 se acciona para cortar la lámina de material sobre la mesa 504 en piezas cortadas, teniendo las piezas cortadas una forma que conforma piezas 112, 113, 116 y 118 como en la figura 1B. Una vez en la placa de montaje 501 cada pieza cortada es rociada por una boquilla rociadora 510. De acuerdo con una realización, una capa de una pluralidad de piezas cortadas se coloca en la placa de montaje 501 y son simultáneamente rociadas con una sustancia adherente tal como se ha descrito anteriormente. A continuación, una segunda capa de una pluralidad de piezas, habitualmente de un segundo material, se montan en la primera capa de piezas cortadas y rociadas. De acuerdo con una realización, esta capa de un segundo material forma la estructura en la que las piezas que llevan el agente se colocan de forma individual para formar una segunda capa que también es rociada. Esta segunda capa rociada es cubierta por una tercera capa. La construcción de las capas también se ilustra más adelante con respecto a la figura 4.

La figura 6A es una vista en perspectiva simplificada de un aparato 600 para pulverizar y rociar un dispositivo laminado tal como 152 en la figura 1B, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención. El aparato 600 comprende una placa base 610, que lleva una corredera 61 sobre la que pueden colocarse los dispositivos 312 o 432. La mesa corredera puede moverse a lo largo de un husillo 620 para así poder situar la mesa corredera con los dispositivos en posición para rociar y pulverizar. Los dispositivos pueden ser rociados en uno o más lados con un agente tal como etanol por medio de un sistema de rociado 612 de modo que forma dispositivos rociados 322. Después, los dispositivos 322, pueden cubrirse o pulverizarse con un sistema de dispersión de recubrimiento 613 de modo que produce dispositivos recubiertos 162, 332. Los dispositivos recubiertos pueden entonces invertirse (manualmente o automáticamente) y el procedimiento de recubrimiento y rociado puede repetirse para formar dispositivos pulverizados 162 y 362. El aparato 600 comprende un cartucho de polvo 614, un sistema vibrador 615 para facilitar la pulverización de los dispositivos rociados 322 y 352 mediante la vibración del cartucho 614. En una realización, los dispositivos laminados 432 se mueven mecánicamente por el sistema 600 sobre la placa base 611, es rociada con etanol por el sistema 612 en un lado de éste y se mueve hacia atrás por el sistema 600 hasta el punto de origen. Después, el sistema vibrador 615 se activa y cubre el dispositivo con un polvo, por ejemplo. El dispositivo se mueve entonces por el sistema 600 en la dirección del sistema de dispersión 613 y el dispositivo rociado cubierto se mueve mecánicamente hasta el punto de origen en el sistema 600.

La figura 6B es una vista en perspectiva de la mesa corredera 611 que muestra una pluralidad de dispositivos laminados orientados 630 dispuestos para manipularse en el aparato 600.

Haciendo referencia ahora a la figura 7A, que es una vista en perspectiva simplificada de un ejemplo de aparato 700 para doblar un dispositivo laminado. El aparato de doblado 700 comprende una prensa de doblado 740 que comprende dos caras, una herramienta de doblado superior 708 y una base de doblado 710, teniendo cada una de ellas una superficie corrugada; el aparato de doblado también comprende un número de pistones 701 (para mover hacia abajo y hacia arriba la herramienta de doblado superior 708), 702 (para alejar el dispositivo doblado 446 de la base de doblado 710 al empujar un bloque de empuje 706), 703 (para apretar el dispositivo doblado 446 para obtener el dispositivo 482 en la figura 4), y 704 (para empujar el dispositivo doblado 482 en la base de la cápsula 486); un bloque de empuje 706, un bloque corredera 707, una herramienta de doblado superior 708, una base de doblado 710, y un número de dedos 711, 712 y 714. Además, en la figura 7A se muestra un aparato de encapsulado 750 que se expone con mayor detalle en la figura 7B.

En primer lugar, un dispositivo laminado 432 se coloca sobre la base de doblado 710 y la herramienta de doblado superior 708 se baja automáticamente hacia la base de doblado 710 que lleva el dispositivo laminado 432 por lo que aplica presión sobre el dispositivo para formar el dispositivo doblado 446. Después, el bloque de empuje 706 empuja y así libera el dispositivo doblado tal como 446 (figura 4), de la base de doblado 710. Después, el bloque corredera 707 presiona el dispositivo 446 hacia un dispositivo presionado, tal como 482 en la figura 4. Posteriormente, una barra mecánica 720 empuja el dispositivo 482 hacia la base de la cápsula 482 de modo que forma una forma de dosificación encapsulada 492 (figura 4).

En la figura 7B, se ilustran detalles adicionales de un aparato encapsulador 750 mostrado en general en la figura 7A. Concretamente se muestra un pistón 704, un pasador encapsulador 720, un agujero de aprisionamiento 724, un soporte para la base de cápsula 730 sobre un revolver para la base de cápsula 726 que lleva una pluralidad de soportes para la base de cápsula 730 y un eje de giro 778. Durante su funcionamiento, un dispositivo doblado 482 es empujado mediante un bloque corredera 707 entre el pasador encapsulador 720 y un agujero de aprisionamiento 724 para empujar el dispositivo doblado a través del agujero de aprisionamiento 724 y después en la base de la cápsula situada en el soporte para la base de cápsula 730. Una vez introducido en una base de la cápsula, el eje de giro 778 gira el revólver de bases de cápsula 726 para posicionar el siguiente soporte para la base de cápsula en la posición para encapsular el siguiente dispositivo doblado. El tapón de la cápsula puede entonces encajarse sobre la base de la cápsula manualmente o automáticamente (no mostrado).

La figura 8 muestra detalles adicionales de una herramienta de doblado superior tal como 708 de la figura 7A. En este ejemplo concreto no limitativo, una herramienta de doblado superior 800 comprende una pluralidad de dedos de doblado, incluyendo, un dedo central 802, un par de dedos secundarios 804, y un par de dedos exteriores 806 y un pasador conector 808. La pluralidad de dedos proporciona a la herramienta de doblado superior con una superficie corrugada. Cada dedo puede moverse de forma independiente hacia abajo por la actuación del pasador conector 808. Tal como se muestra en esta realización concreta, la superficie corrugada está formada por un dedo central 802 que tiene una primera longitud, y un par de dedos móviles secundarios 804 situados en los lados de dicho dedo central 802 y que tienen una segunda longitud que es más corta que la primera longitud, y un tercer par de dedos 806 que tienen una tercera longitud que es más corta que la segunda longitud. La superficie corrugada se proporciona por extremos proximales 820 de cada dedo que tiene un vértice. Debe resaltarse que pueden aplicarse otras formas de extremos proximales 820, tal como extremos curvados y cóncavos, extremos en zigzag, y combinaciones de los mismos.

La figura 9 muestra una vista lateral de la disposición de componentes en una prensa de doblado 900 (740 en la figura 7A) que incluye una herramienta base de doblado 910 que tiene una superficie corrugada/ondulada; una pluralidad de dedos que forman parte de un empujador de doblado superior 912 e incluyendo un dedo central 914,

un par de dedos secundarios 916, un par de dedos intermedios 918 y un par de dedos exteriores 920. Se muestra un dispositivo doblado/ondulado 922. Durante su funcionamiento, el dedo central 914 es obligado hacia abajo sobre un dispositivo 432, y después en secuencia, dos dedos secundarios 916, dos dedos intermedios 918 y dos exteriores 920 fuerzan así el dispositivo 432 a obtener la forma de la superficie corrugada que se representa con el dispositivo 922. El dispositivo 922 a continuación es empujado por el bloque empujador 706 (figura 7A) en el aparato encapsulador 750. Resaltar que pueden aplicarse otras realizaciones de la prensa, tales como una prensa donde tienen lugar otras secuencias de movimiento (hacia arriba y abajo) de los dedos. Por ejemplo, los dedos pueden activarse tal que junto con el dedo central, los dos dedos laterales (dedos secundarios) bajan, seguidos por los intermedios, etc., o todos los dedos pueden presionarse conjuntamente hacia abajo. De forma alternativa, la prensa puede construirse a medida que se sitúan la matriz de dedos movibles de modo que forma la base sobre la que el dispositivo integrado se sitúa y tras su accionamiento, la presión se consigue al mover los dedos en sentido ascendente hacia una respectiva herramienta de doblado superior.

La figura 10 muestra una vista en perspectiva de un bloque de empuje 1000 que corresponde al bloque de empuje 706 de la figura 7A. Habitualmente, el bloque de empuje 1000 tiene una superficie corrugada 1002 que encaja con la superficie corrugada de la base dobladora 710 de la figura 7A.

Haciendo referencia ahora a la figura 11A-11E, que muestra una vista lateral en perspectiva de un dispositivo de suministro esencialmente plano 1100 y los componentes distintos del dispositivo 1102, 1104, 1106 y 1108, de acuerdo con otra realización preferida de la invención. De acuerdo con esta realización concreta, el dispositivo 1100 está construido por dos capas externas 1102 y 1108 que tienen una pluralidad de perforaciones 1110 y que se coloca una estructura 1106 que aloja una matriz interna 1104 que lleva el agente. Mientras que las capas 1102 y 1108 pueden estar formadas del mismo o distinto material y pueden tener el mismo o distinto espesor, es preferible que las capas 1102 y 1108 estén formadas del mismo material polimérico y tengan sensiblemente espesores similares. Más preferentemente las capas 1102 y 1108 están hechas de material laminar 104 de la figura 1B. Preferentemente, la estructura 1106 está hecha de material 108 de la figura 1B. La estructura puede comprender una o más capas de polímero. La estructura puede ser continua o discontinua. La capa interior preferentemente comprende material 109 que comprende el agente 102, como en el ejemplo de la figura 1B.

Haciendo referencia ahora a las figuras 12A-12E, muestran vistas laterales en perspectiva de un dispositivo esencialmente plano 1200 obtenido también con el método de la figura 1B, de acuerdo con otra realización preferida de la presente invención. Tal como se muestra, capas externas 1202 y 1208 están selladas (para ser permeables al agente solamente tras humedecer) y alojan una estructura 1206 que aloja una matriz de compartimentos 1210 contruidos de segmentos 1206, llevando cada compartimento una fórmula que libera el agente en segmentos separados 1204. Las dimensiones, en milímetros en la figura, se han hecho para ilustrar sin ser limitativas. De acuerdo con esta realización concreta, el dispositivo 1200 comprende dos capas exteriores, una capa exterior superior 1202 y una capa exterior inferior 1208. Una estructura 1206 está montada en la capa inferior 1208 y segmentos de capa interiores 1204 se colocan en la estructura 1206. La capa superior 1202 entonces se monta sobre la estructura 1206 y sobre segmentos interiores 1204.

Las figuras 13A-13B muestran, respectivamente una vista lateral y una vista en sección transversal de un dispositivo doblado encapsulado 1300 fabricado con el método de la figura 1B, de acuerdo con una realización preferida de la presente invención. El dispositivo de suministro encapsulado comprende una cápsula 1302 que comprende una base de cápsula 1304 y un tapón 1306, en el que el tapón puede montarse verticalmente para formar una región solapante 1308 que está vinculada con un encaje a presión con la base de cápsula.

Un dispositivo doblado 1310 situado en la cápsula 1302 puede ser similar o idéntico a la forma de dosificación 182 de la figura 1B. Habitualmente, el doblado es tal que la prolongación del dispositivo doblado tiene un área inferior al 50%, preferentemente inferior al 30% y a veces incluso inferior al 20% del dispositivo desplegado 172. Las dimensiones, proporcionadas en la figura en milímetros, deberían considerarse como ilustrativas y no limitativas.

El dispositivo doblado, está habitualmente doblado paralelo a la anchura del dispositivo desplegado y diseñado para tener pliegues que son imágenes de espejo simétricas alrededor de un primer eje 1312 y que tiene pliegues con amplitudes cada vez más pequeñas 1314, 1316, 1318 tras extenderse lejos del primer eje, tal que tras inducir una fuerza desde dos extremos de un segundo eje 1320 perpendicular al primer eje, el dispositivo doblado es presionado para obtener al menos una sección parcialmente circular 1322 que facilite la colocación en la cápsula 1302.

Aunque la invención se ha descrito en relación a realizaciones concretas, es obvio para el experto en la materia que serán evidentes muchas alternativas, modificaciones y variaciones.

**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Un método para producir un dispositivo de suministro de un agente (492) por vía oral que comprende:
- (i) ensamblar (410) una o más capas (422, 423, 424, 426) que comprenden uno o más materiales con un agente o fórmula que libera un agente en un conjunto generalmente plano para formar un dispositivo integrado (432);
- 10 (ii) doblar (420) dicho dispositivo de suministro integrado (432) para formar un dispositivo de suministro integrado doblado (482) que define un primer eje, tal que el dispositivo doblado (482) presenta pliegues con amplitudes cada vez más pequeñas tras alejarse del primer eje de modo que forma una sección transversal parcialmente redondeada; y (iii) encerrar al menos parcialmente (430) dicho dispositivo de suministro doblado (482) en una forma (492) adecuada para su suministro oral.
- 15 2. El método según la reivindicación 1, en el que una o más capas comprenden uno o más materiales poliméricos, en el que una o más capas comprenden un polímero o una combinación de polímeros, el polímero o polímeros en cada capa pueden ser el mismo o distinto de la otra capa dentro del dispositivo.
- 20 3. El método según reivindicación 1 o 2, que comprende al menos una capa en forma de tira unida al menos a una o más capas.
4. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho conjunto comprende la integración de una o más capas para formar un dispositivo laminado.
- 25 5. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, que comprende ensamblar dos capas externas hechas de un primer material y en el que se coloca entre ellas una capa funcional, comprendiendo la capa funcional al menos una capa en forma de tira o pluralidad de tiras hechas de un segundo material y que comprende el agente o fórmula que libera el agente.
- 30 6. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, que comprende ensamblar al menos una capa de una composición polimérica de refuerzo que tiene una resistencia mecánica tal que tras desplegar el dispositivo de suministro, la composición polimérica de refuerzo permite la retención del dispositivo en una configuración básicamente desplegada.
- 35 7. El método según cualquiera de las reivindicaciones 3 a 6, que comprende ensamblar al menos una capa en forma de una o más tiras continuas o discontinuas con una o más capas que comprenden dicho agente o fórmula que libera el agente.
- 40 8. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7, en el que dicho dispositivo integrado comprende dos o más capas, y dicho montaje comprende uno o más elementos seleccionados a partir de la adherencia, soldadura, curado o fusión de dos o más capas de modo que permite la integración entre las mismas.
9. El método según la reivindicación 8, que comprende aplicar un agente integrador a dichas dos o más capas de modo que facilita la integración entre las capas.
- 45 10. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que dicho montaje comprende al menos uno de los siguientes:
- incorporar dicho agente o fórmula que libera el agente en una o más capas;
  - atrapar dicho agente o fórmula que libera el agente dentro de al menos dos capas;
  - 50 - encerrar dicho agente o fórmula que libera el agente dentro de al menos un segmento con membrana polimérica;
  - vincular dicho agente o fórmula que libera el agente en al menos una o más capas del dispositivo, nano o micropartículas, polvo, líquido o sólidos comprimidos o una matriz.
- 55 11. El método según la reivindicación 10, que comprende ensamblar un dispositivo laminado que comprende dos capas externas hechas de un primer material e interponer una o más capas que comprenden una o más tiras hechas de un segundo material y que comprenden el agente o fórmula que libera el agente.
- 60 12. El método según la reivindicación 11, en el que al menos una de dichas capas externas está perforada o adopta perforaciones tras humedecer.
13. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, en el que dicho doblado comprende la manipulación de dicho dispositivo integrado en un dispositivo integrado compactado que es al menos cinco veces inferior en dimensiones que la del dispositivo integrado antes de dicho doblado.
- 65 14. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13 para producir un dispositivo de suministro oral gastro-retentivo.

15. Un dispositivo de suministro de agente (492) para la toma oral que comprende un dispositivo integrado simple o multicapa doblado (482) que comprende un agente o fórmula que libera el agente, estando el dispositivo integrado doblado al menos parcialmente encerrado dentro o mediante una cubierta, caracterizado por el hecho de que dicho dispositivo de suministro de agente es preparado con el método que se reivindica en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

5

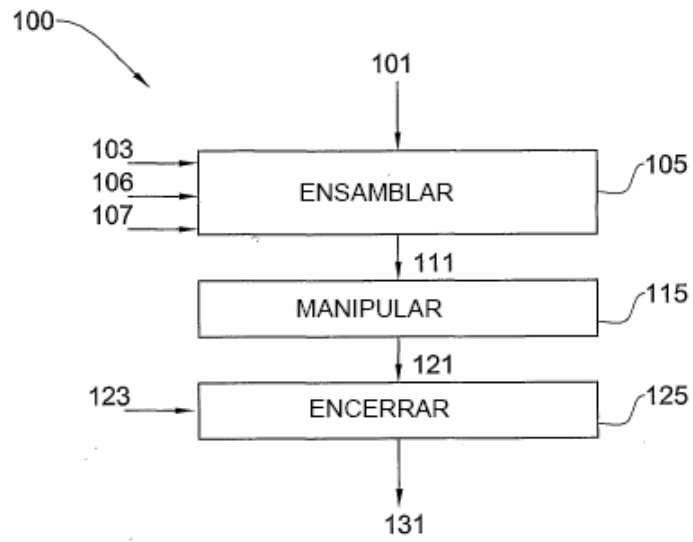


FIG. 1A

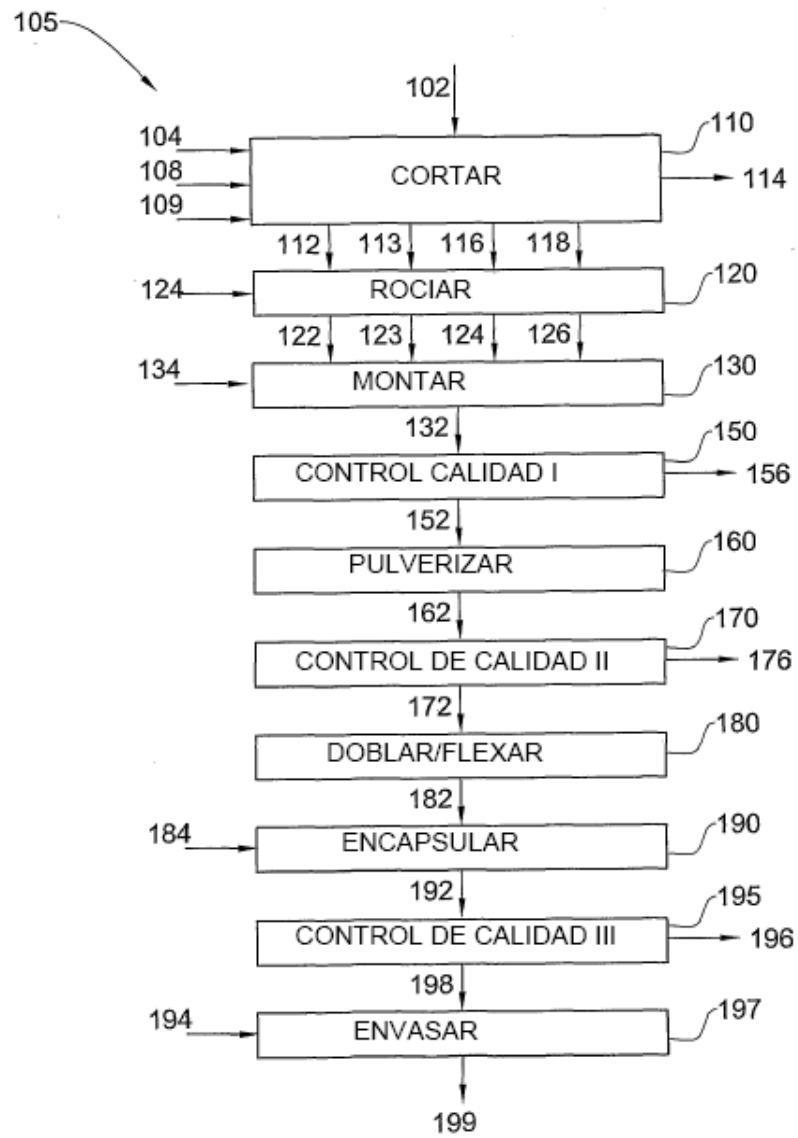


FIG. 1B



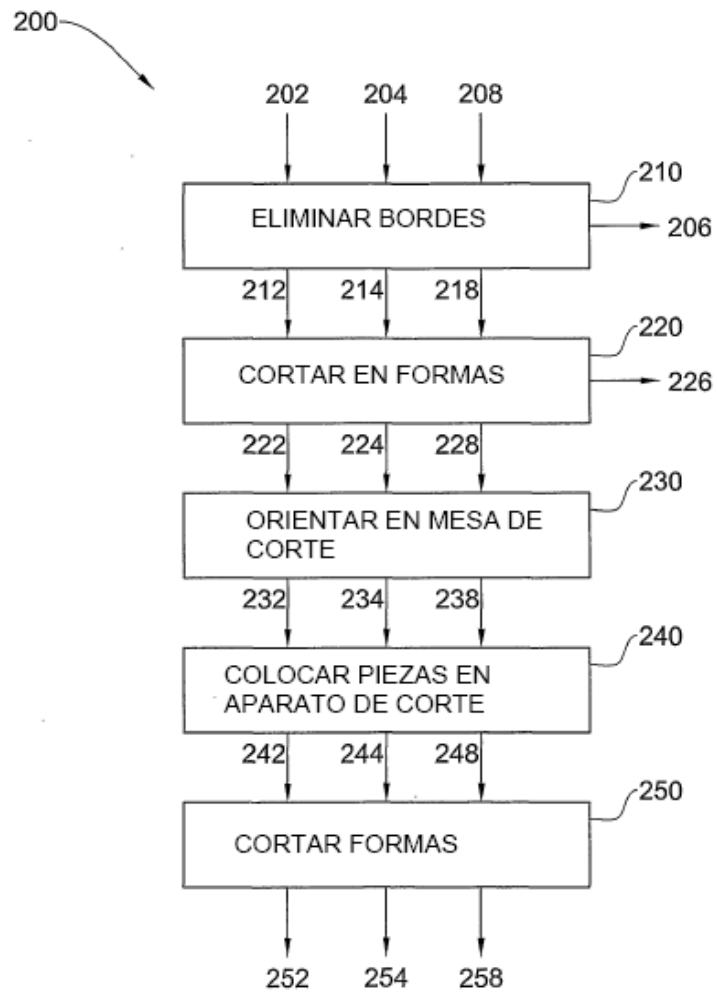


FIG. 2

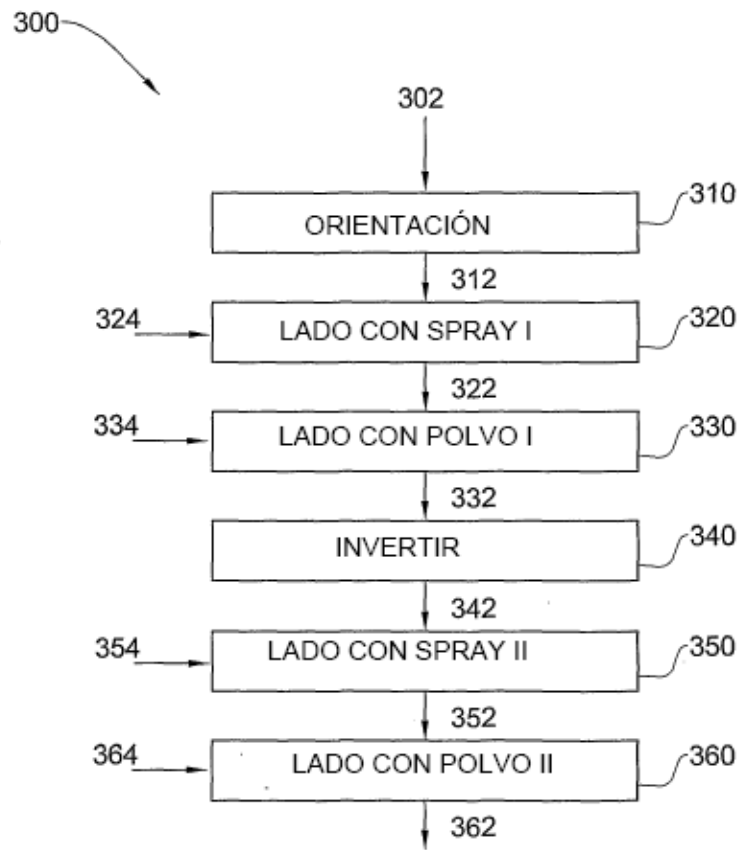
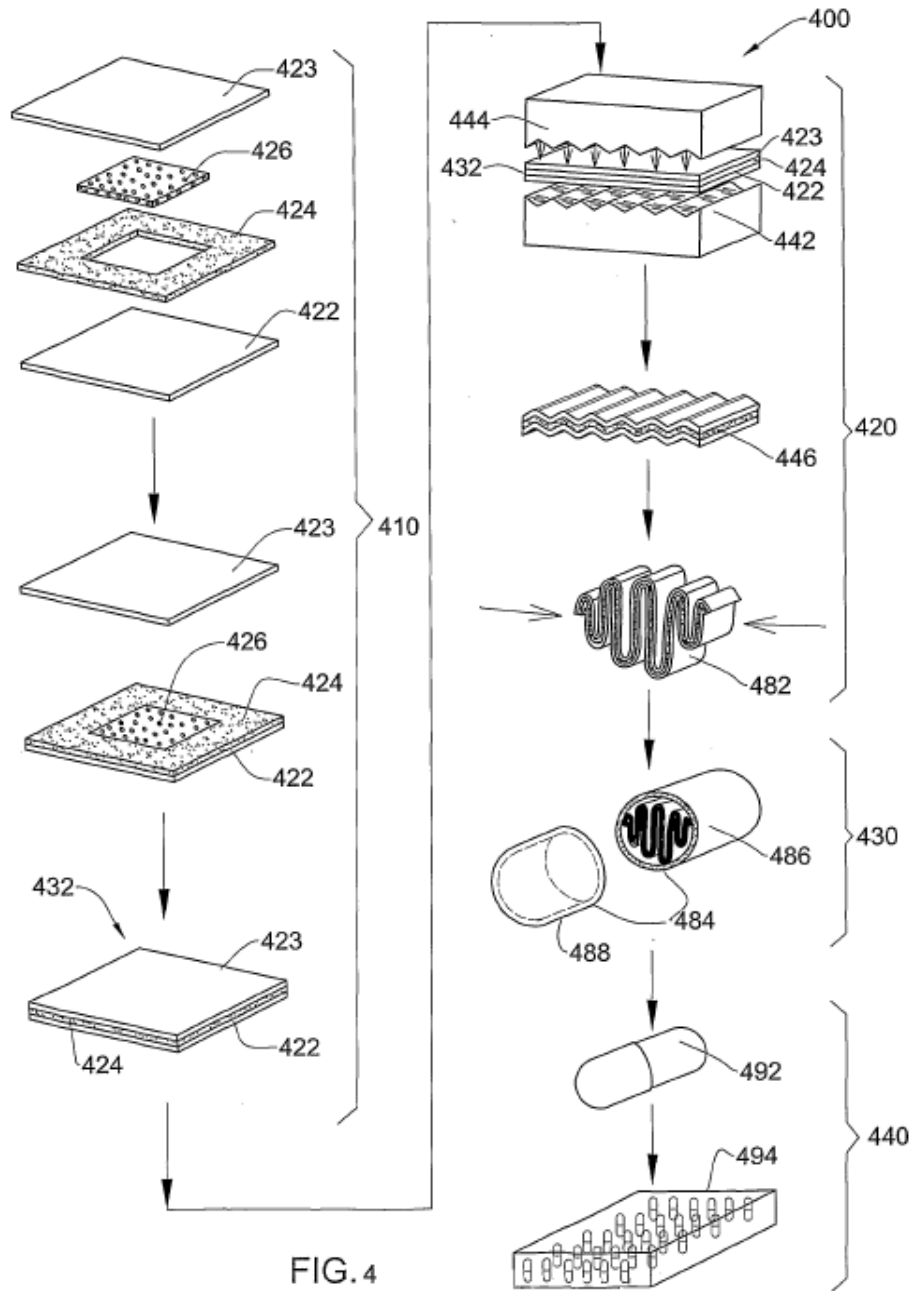


FIG. 3



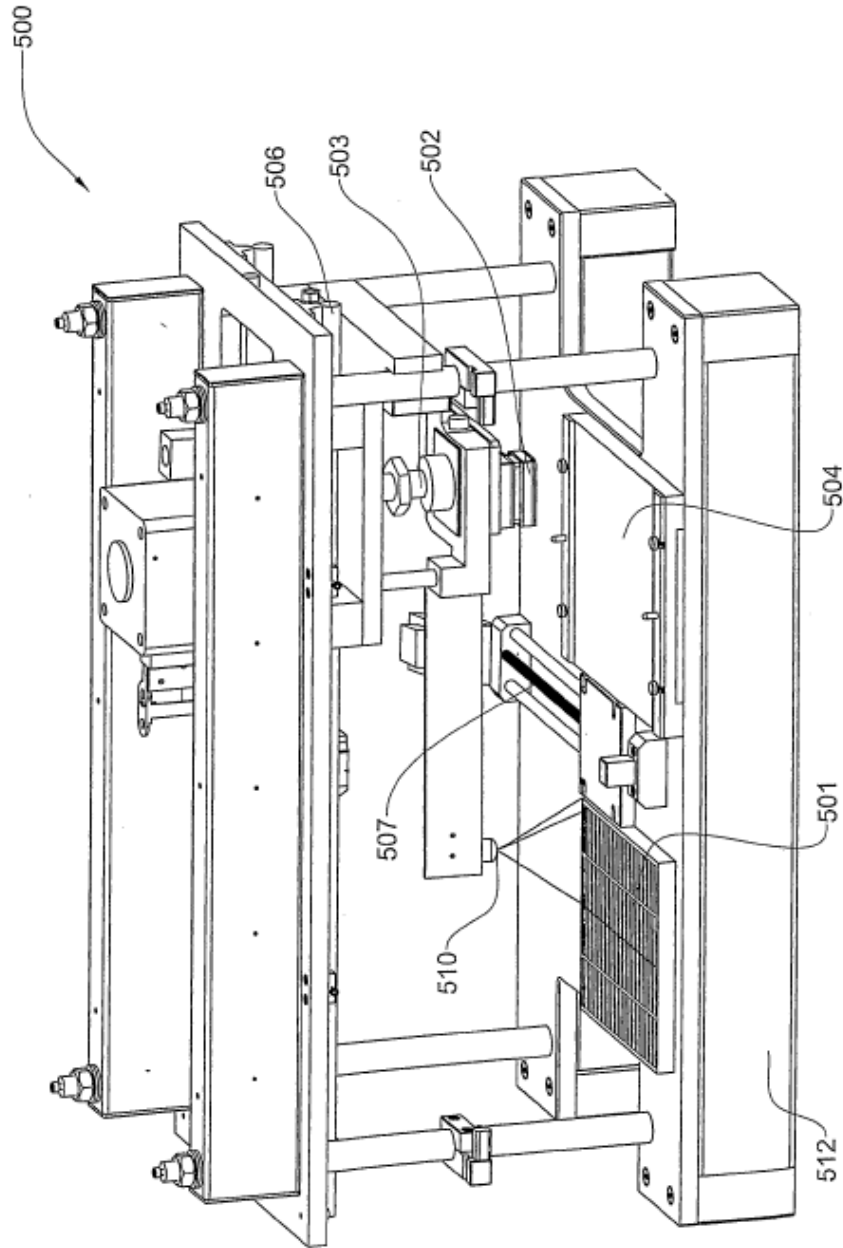


FIG. 5

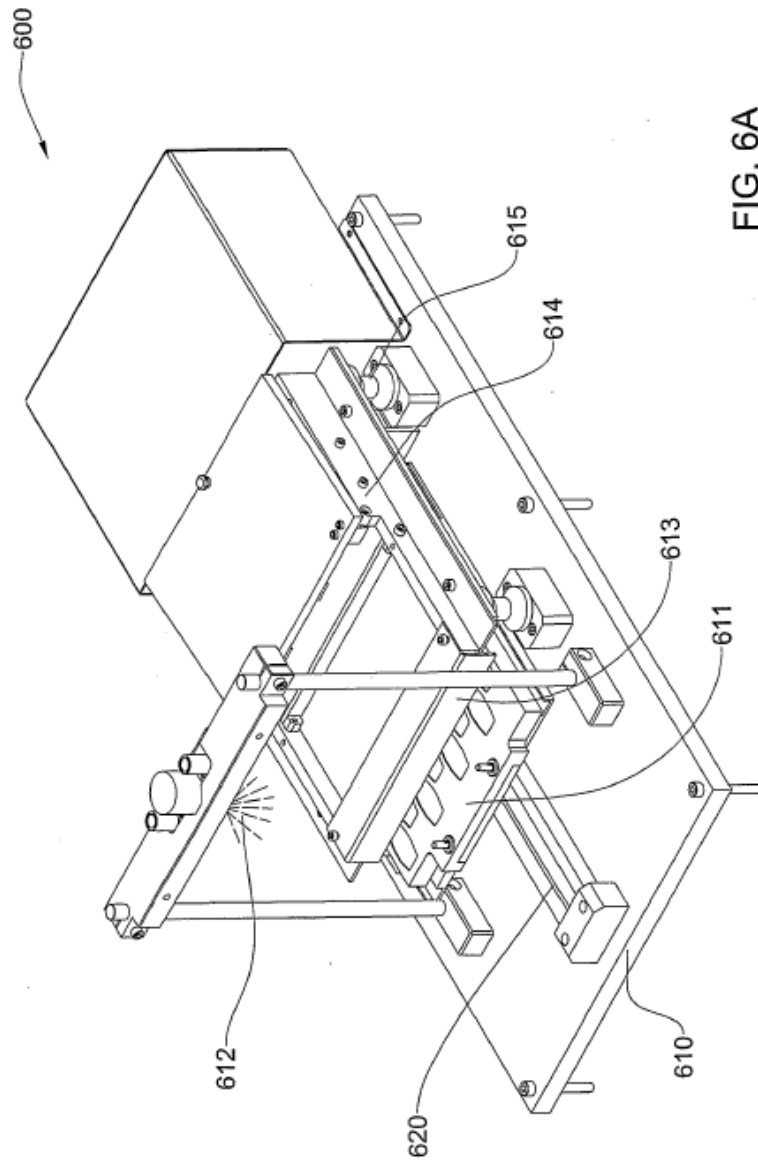


FIG. 6A

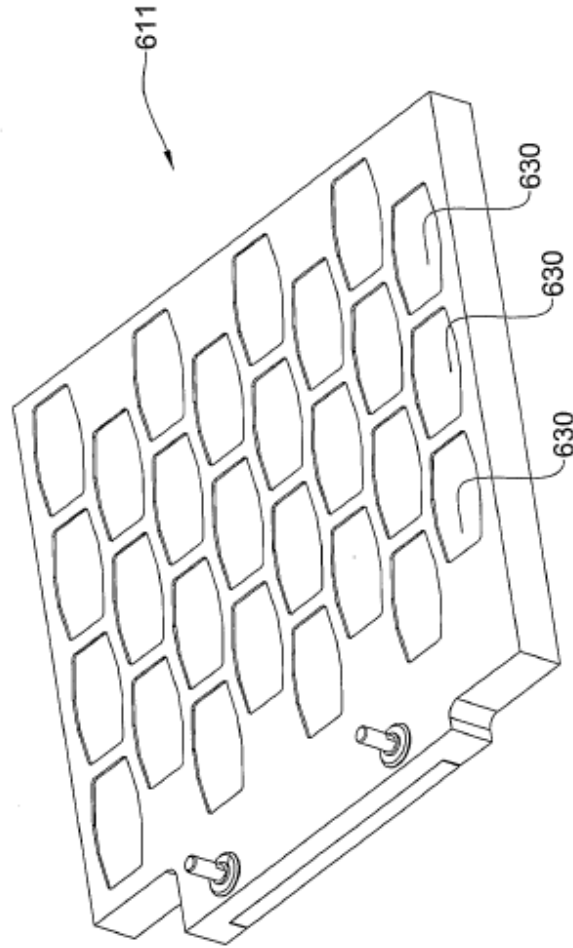


FIG. 6B

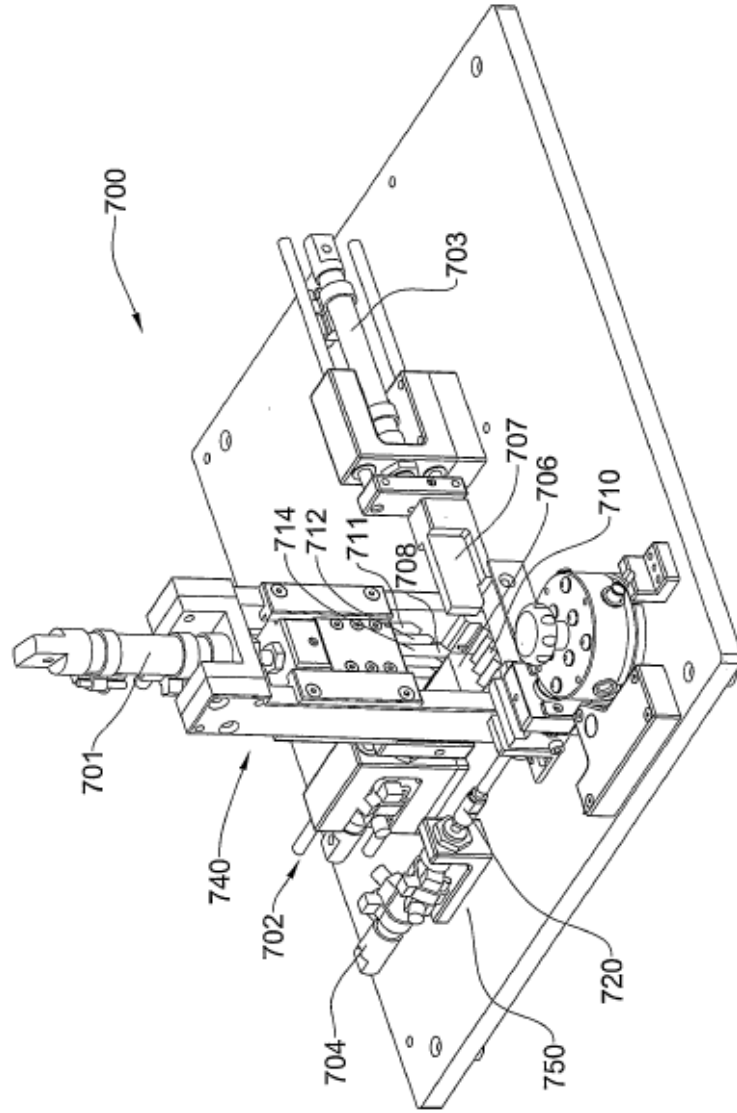


FIG. 7A

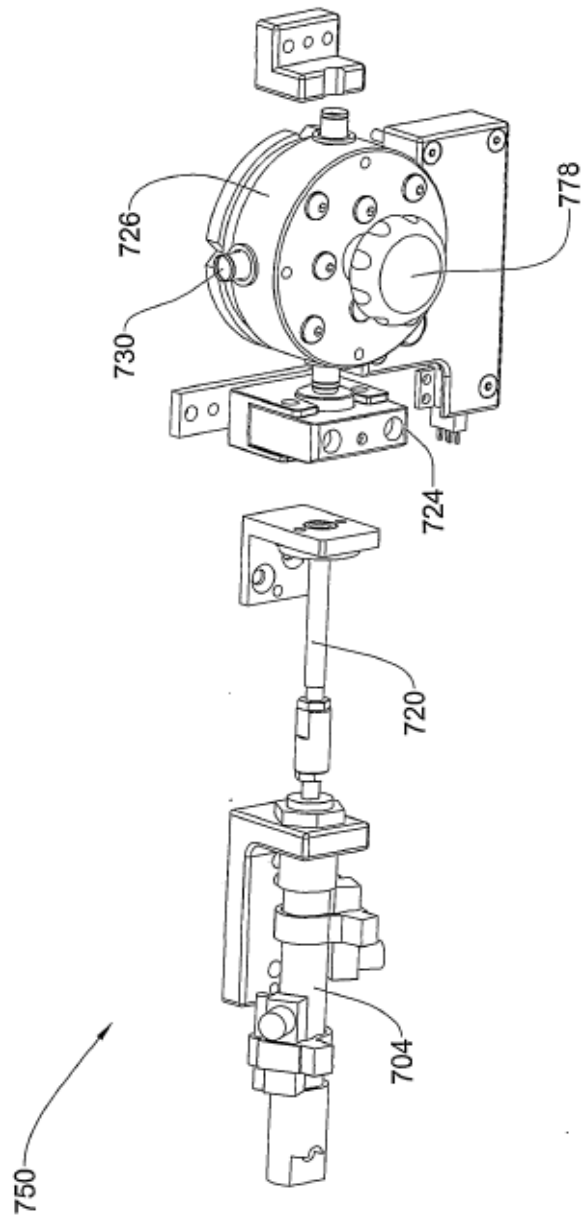


FIG. 7B



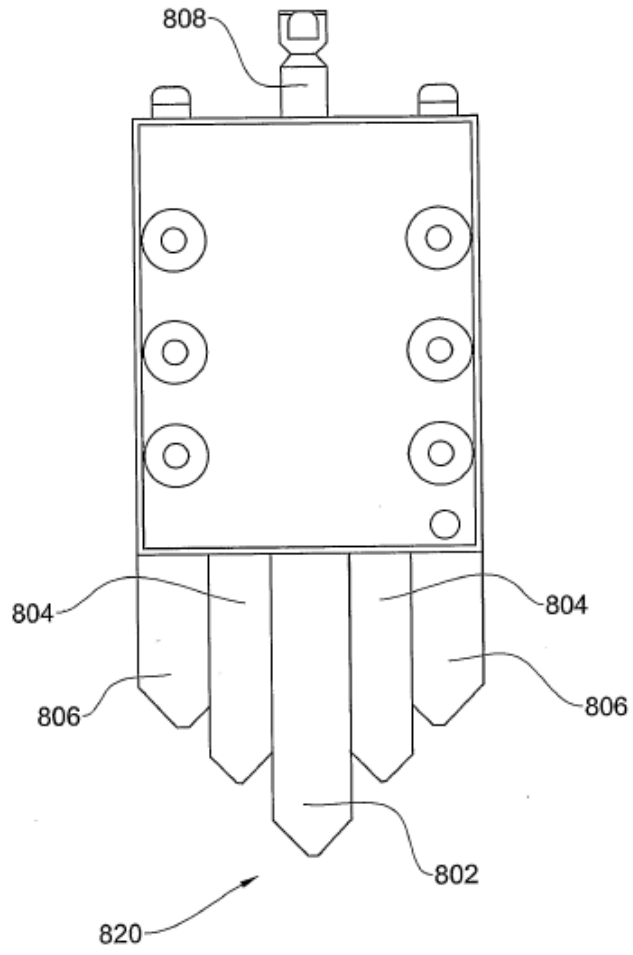


FIG. 8

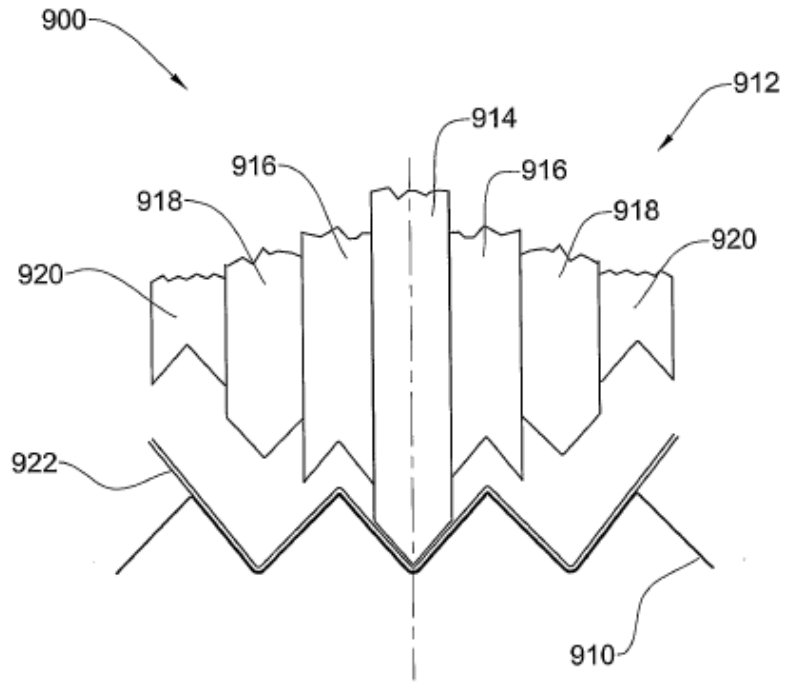


FIG. 9

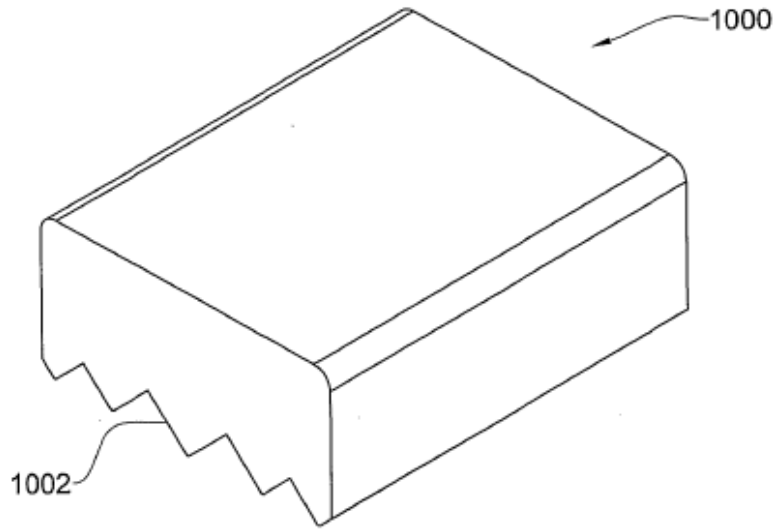


FIG. 10

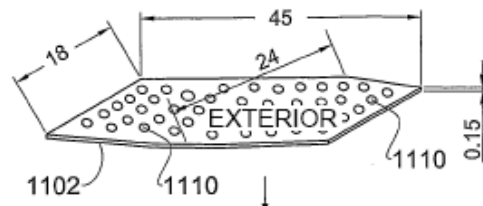


FIG. 11A

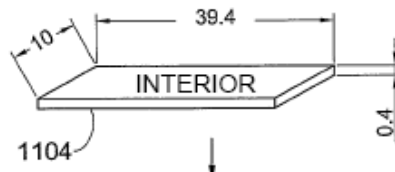


FIG. 11B

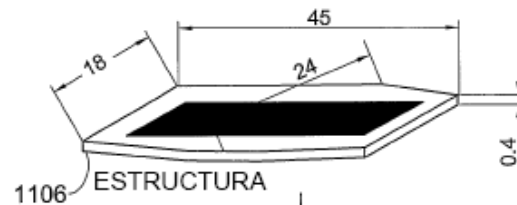


FIG. 11C

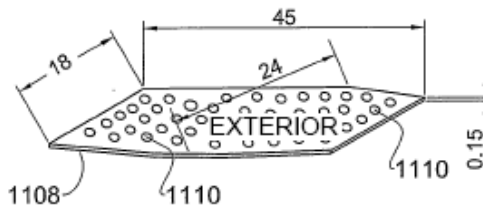


FIG. 11D

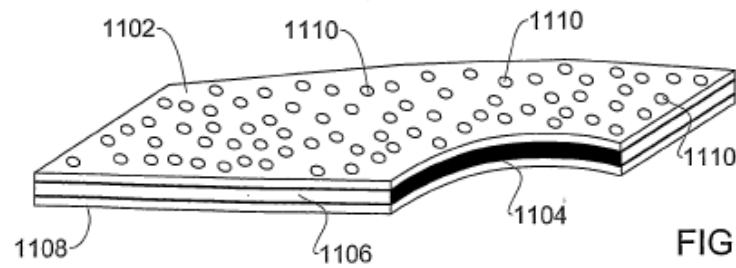


FIG. 11E

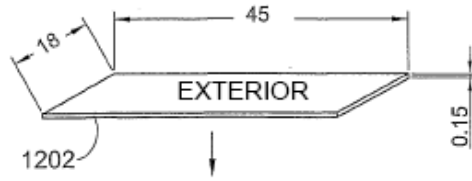


FIG. 12A

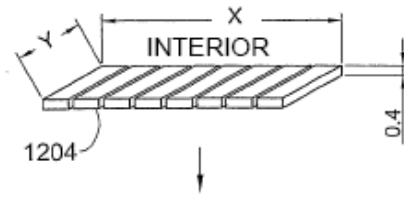


FIG. 12B

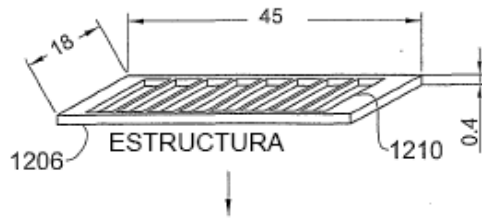


FIG. 12C

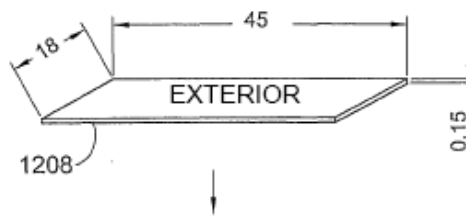


FIG. 12D

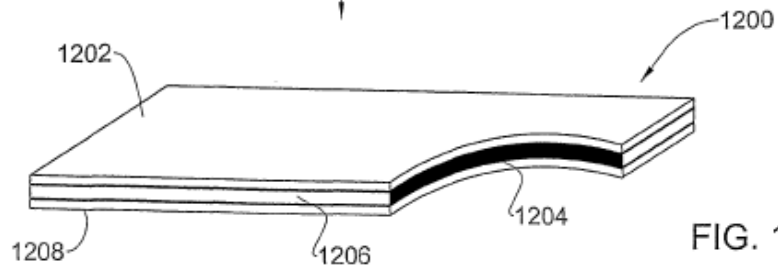


FIG. 12E

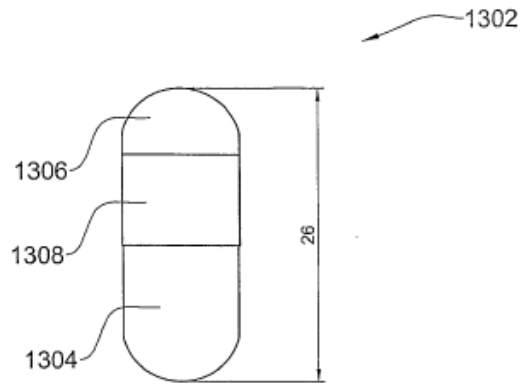


FIG. 13A

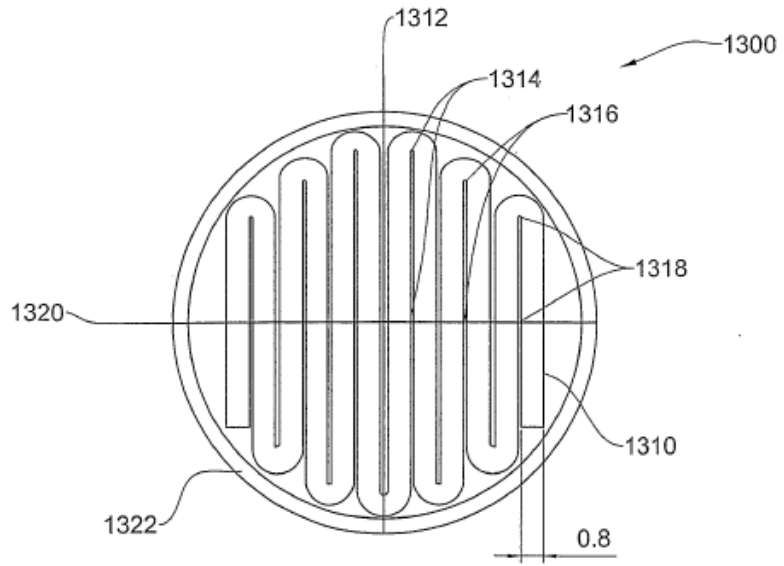


FIG. 13B