

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公開特許公報(A)

(11) 特許出願公開番号

特開2013-129669

(P2013-129669A)

(43) 公開日 平成25年7月4日(2013.7.4)

(51) Int.Cl.		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K 9/48 (2006.01)		A 6 1 K	9/48	4 C 0 4 7
A 6 1 J 3/07 (2006.01)		A 6 1 J	3/07	P 4 C 0 7 6
A 6 1 J 3/06 (2006.01)		A 6 1 J	3/06	E

審査請求 有 請求項の数 20 O L 外国語出願 (全 97 頁)

(21) 出願番号 特願2013-54912 (P2013-54912)
 (22) 出願日 平成25年3月18日 (2013. 3. 18)
 (62) 分割の表示 特願2008-550909 (P2008-550909) の分割
 原出願日 平成19年1月18日 (2007. 1. 18)
 (31) 優先権主張番号 60/759, 554
 (32) 優先日 平成18年1月18日 (2006. 1. 18)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(71) 出願人 508218785
 インテック ファーマ リミテッド
 イスラエル国 9 1 4 5 0 イエルサレム
 ハートム ストリート 10 ビー. オ
 ー. ボックス 4 5 2 1 9
 (74) 代理人 100083806
 弁理士 三好 秀和
 (74) 代理人 100095500
 弁理士 伊藤 正和
 (74) 代理人 100111235
 弁理士 原 裕子
 (72) 発明者 ツアバリ、 モシエ
 イスラエル国 9 6 2 2 1 イエルサレム
 ビアーリク ストリート 6/2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 胃滞留性経口薬剤送達デバイス

(57) 【要約】

【課題】 送達デバイス、好ましくは薬剤を経口摂取するための送達デバイスを製造する方法、システム、および装置が提供される。

【解決手段】 最も広い構成では、本方法は、1つ以上の材料を含む1つ以上の層を薬剤又は薬剤放出製剤と組み合わせて、一体化デバイス、好ましくは積層されたデバイスを形成する工程；この一体化送達デバイスを折り畳み、折り畳まれた一体化送達デバイスを形成する工程；および、この折り畳まれた送達デバイスを少なくとも部分的に封入し、経口送達に適する形態にする工程を含む。好ましくは、一体化デバイスは、第1の材料の第1の外層；第1の外層上に取り付けられた第2の材料のフレーム；フレーム内に収容された薬剤放出製剤；および、フレーム上に取り付けられた第1の材料の第2の外層を含む。

【選択図】 図4

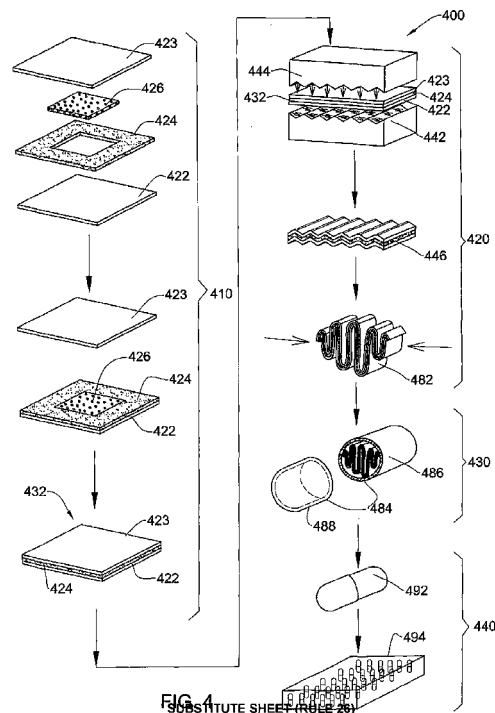


FIG. 4 SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

経口摂取用の薬剤送達デバイスを製造する方法であって、

(i) 1つ以上の材料を含む1つ以上の層を薬剤又は薬剤放出製剤と組み合わせて、一体化デバイスを形成する工程；

(i i) 前記一体化送達デバイスを折り畳み、折り畳まれた一体化送達デバイスを形成する工程；および

(i i i) 前記折り畳まれた送達デバイスを少なくとも部分的に封入し、経口送達に適する形態にする工程；

を含む方法。

10

【請求項 2】

前記1つ以上の層が1つ以上のポリマー材料を含む、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記1つ以上の層が単一のポリマー又はポリマーの組み合わせを含み、各層中の前記1つ又は複数のポリマーが、前記デバイス内の別の層のものと同じであっても又は異なってもよい、請求項2に記載の方法。

【請求項 4】

前記1つ以上の層の少なくとも1つに付着されたストリップの形態の少なくとも1つの層を含む、請求項1から3のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 5】

前記1つ以上の層の少なくとも1つが前記薬剤又は薬剤放出製剤を含む、請求項1から4のいずれか1項に記載の方法。

20

【請求項 6】

前記薬剤又は薬剤放出製剤を含む前記1つ以上の層の前記少なくとも1つが、前記薬剤又は薬剤放出製剤を含む1つ以上の区画を含む、請求項5に記載の方法。

【請求項 7】

前記組み合わせ工程が、前記1つ以上の層を一体化し、積層デバイスを形成する工程を含む、請求項1から6のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 8】

第1の材料で製造され、機能層を挾持する2つの外層を組み合わせる工程を含み、前記機能層が、第2の材料で製造され、薬剤又は薬剤放出製剤を含む1つ又は複数のストリップの形態の少なくとも1つの層を含む、請求項1から7のいずれか1項に記載の方法。

30

【請求項 9】

前記機能層が、1つ以上の層の前記薬剤又は薬剤放出製剤を含むマトリックスを含み、各層が、前記薬剤又は薬剤放出製剤を含む1つ以上の区画を含む、請求項8に記載の方法。

【請求項 10】

前記薬剤又は薬剤放出製剤が、前記マトリックスから、又は前記区画から放出可能である、請求項9に記載の方法。

【請求項 11】

前記マトリックスがポリマー組成物を含む、請求項9又は10に記載の方法。

40

【請求項 12】

機械的強度を有する補強ポリマー組成物の少なくとも1つの層を組み合わせる工程を含み、送達デバイスを展開するときに、前記補強ポリマー組成物が前記デバイスを本質的に展開された形状に保持することを可能にする、請求項1から10のいずれか1項に記載の方法。

【請求項 13】

前記補強ポリマー組成物の層が、1つ以上の連続又は不連続ポリマーストリップの形態で提供され、前記連続ストリップが任意に1つ以上の間隙、窪み又はスリットを含む、請求項12に記載の方法。

50

【請求項 14】

前記補強ポリマー組成物の層が、前記デバイスの周囲の連続的なフレームの形態である、請求項 13 に記載の方法。

【請求項 15】

1 つ以上の連続的な又は不連続なストリップの形態の少なくとも 1 つの層を、前記薬剤又は薬剤放出製剤を含む 1 つ以上の層と組み合わせる工程を含む、請求項 4 から 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 16】

前記ストリップが、空隙を決定する内側境界を有するフレームの形態であり、前記方法は、前記薬剤又は薬剤放出製剤を含む前記 1 つ以上の層が前記空隙内に添付される、付着される、又は一体形成されるように、前記フレームを、前記薬剤又は薬剤放出製剤を含む 1 つ以上の層と組み合わせる工程を含む、請求項 4 から 15 のいずれか 1 項に記載の方法。

10

【請求項 17】

前記ストリップが、空隙を決定する内側境界を有するフレームの形態であり、前記方法は、前記薬剤放出製剤が前記空隙内に封入されるように、前記フレームを前記薬剤放出製剤と組み合わせる工程を含む、請求項 4 から 14 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 18】

前記一体化デバイスが 2 つ以上の層を含み、前記組み合わせ工程が、前記 2 つ以上の層の一体化を可能にするように前記 2 つ以上の層の接着、溶接、硬化、又は融合から選択される要素の 1 つ以上を含む、請求項 1 から 17 のいずれか 1 項に記載の方法。

20

【請求項 19】

前記層間の一体化を容易にするように、一体化剤を前記 2 つ以上の層に塗布する工程を含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記一体化剤が接着剤である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

前記 1 つ以上の層の少なくとも一部に噴霧することにより前記一体化剤を塗布する工程を含む、請求項 19 又は 20 に記載の方法。

【請求項 22】

前記組み合わせ工程が、以下：
 - 前記薬剤又は薬剤放出製剤を 1 つ以上の層に埋め込む工程；
 - 前記薬剤又は薬剤放出製剤を少なくとも 2 つの層内に閉じ込める工程；
 - 前記薬剤又は薬剤放出製剤を少なくとも 1 つのポリマー膜セグメント内に包む工程；
 - 前記薬剤又は薬剤放出製剤を前記デバイスの前記 1 つ以上の層、ナノ粒子又はマイクロ粒子、粉末、液体又は圧縮された固体又はマトリックスの少なくとも 1 つに、又はその中に付着させる工程；
 の少なくとも 1 つを含む、請求項 1 から 21 のいずれか 1 項に記載の方法。

30

【請求項 23】

同じ又は異なる材料の 2 つ以上の層を組み合わせる工程を含む、請求項 1 から 22 のいずれか 1 項に記載の方法。

40

【請求項 24】

第 1 の材料で製造されており、第 2 の材料で製造された 1 つ以上のストリップを含み且つ前記薬剤又は薬剤放出製剤を含む 1 つ以上の層を挟持する 2 つの外層を含む積層デバイスを組み合わせる工程を含む、請求項 23 に記載の方法。

【請求項 25】

前記外層の少なくとも 1 つが濡れたときに穿孔されるか又は穿孔を形成する、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 26】

前記折り畳み工程が、前記一体化デバイス进行操作して、前記折り畳み工程の前の一体化

50

デバイスの寸法より寸法が少なくとも5倍小さい、コンパクト化された一体化デバイスにする工程を含む、請求項1から25のいずれか1項に記載の方法。

【請求項27】

少なくとも4つの層を組み合わせる工程を含み、前記少なくとも4つの層が：

(i) 外側境界を有し、第1のポリマー材料を含む2つの第1の本質的に平面状のポリマーシート部分；

(ii) 第2のポリマー材料を含む第2の本質的に平面状のポリマーシート部分であって；前記第2のポリマーシートが外側境界と内側境界を有するフレームを決定し、前記外側境界が第1のポリマーシート部分の外側境界と本質的に同じ形状であり、前記内側境界が空隙領域を決定する第2のポリマーシート部分；

(iii) 濡れたとき、前記シートから放出可能な前記薬剤又は薬剤放出製剤を含む、第3の本質的に平面状のポリマーシート部分であって、前記シートが前記空隙領域内に嵌り合う外側境界を有する第3のポリマーシート部分；

を含み、

前記4つのシート部分は、前記第3のシート部分が前記第2のシート部分から形成された空隙領域内にあり、前記第2のシート部分と前記第3のシート部分が前記2つの第1のポリマーシート部分の間に一緒に挟持され、外側境界が全て本質的に互いに重なり合うように組み合わせられる、請求項1に記載の方法。

【請求項28】

前記アセンブリが積層デバイスを提供する、請求項28に記載の方法。

【請求項29】

前記折り畳み工程が、

- 前記一体化デバイスをプレス of 2つの対向する面の間に配置し、各面が波形の表面を有し、一方の波形の表面の隆起部が他方の波形の表面の谷部と本質的に対向し、一方を他方に本質的に嵌め合わせるようになっていた工程；および

- 前記2つの対向する面を一方を他方に対してプレスし、波状起伏の形状が前記波形の表面の形状に対応する波状起伏がある三次元デバイスが形成されるようにする工程、

を含む、請求項1から28のいずれか1項に記載の方法。

【請求項30】

前記折り畳み工程が、波状起伏があるデバイスの側面を前記波状起伏に垂直な方向に押圧するように圧力を加え、前記波状起伏の隆起部と谷部に沿って形成された折り目を有する折り畳まれたデバイスにする工程を含む、請求項29に記載の方法。

【請求項31】

前記少なくとも部分的に封入する工程が、巻き付ける、浸漬する、噴霧する、カプセル化する、結ぶ、縛る、成形する、包む、および封止することから選択される要素の少なくとも1つを含む、請求項1から30のいずれか1項に記載の方法。

【請求項32】

前記カプセル化する工程が、前記折り畳まれたデバイスをカプセルベースに入れ、前記カプセルのキャップを前記カプセルベースに嵌め合わせ、カプセル化された折り畳まれた送達デバイスを形成する工程を含む、請求項31に記載の方法。

【請求項33】

胃滞留性経口送達デバイスを製造するための、請求項1から32のいずれか1項に記載の方法。

【請求項34】

前記薬剤を制御し放出する送達デバイスを製造するための、請求項1から33のいずれか1項に記載の方法。

【請求項35】

経口摂取用の薬剤送達デバイスを製造するシステムであって、

(i) 1つ以上の材料を含む1つ以上の層と薬剤又は薬剤放出製剤とを組み合わせ、一体化デバイスを形成するように構成された組み合わせ装置；

10

20

30

40

50

(i i) 前記一体化デバイスを折り畳み、折り畳まれた一体化デバイスにするように構成された折り畳み装置；

(i i i) 前記折り畳まれた一体化デバイスを封入容器内に少なくとも部分的に封入し、経口送達に適する形態のデバイスを形成するように構成された封入装置；
を含むシステム。

【請求項 3 6】

前記組み合わせ装置が、一体化デバイスを組み合わせるように構成されており、前記一体化デバイスが：

(i) 第 1 の材料を含む第 1 の外層；

(i i) 前記第 1 の外層上に取り付けられており、第 2 の材料と前記薬剤又は薬剤放出製剤とを含む 1 つ以上の機能層；

(i i i) 前記第 1 の材料を含み、前記機能層上に取り付けられた第 2 の外層；
を含む、請求項 3 5 に記載のシステム。

【請求項 3 7】

前記組み合わせ装置が、一体化デバイスを組み合わせるように構成され、前記一体化デバイスが、

(i) 第 1 の材料を含む第 1 の外層；

(i i) 前記第 1 の外層上に取り付けられており、第 2 の材料を含むフレームであって、空隙領域を決定する内側境界を有するフレーム；

(i i i) 前記空隙領域内に封入された薬剤又は薬剤放出製剤；

(i v) 前記第 1 の材料を含み、前記フレーム上に取り付けられた第 2 の外層；
を含む、請求項 3 6 に記載のシステム。

【請求項 3 8】

前記組み合わせ装置は、前記薬剤又は薬剤放出製剤が：

- 1 つ以上の層に埋め込まれている；

- 少なくとも 2 つの層に閉じ込められている；

- 少なくとも 1 つのポリマー膜セグメント内に包まれている；

- デバイスの少なくとも 1 つの層、ナノ粒子又はマイクロ粒子、粉末、液体、又は圧縮された固体のいずれか 1 つに、又はその中に、又は、マトリックスに又はマトリックスの中に付着されている；

とき、前記薬剤又は薬剤放出製剤を組み合わせるように構成されている、請求項 3 6 又は 3 7 に記載のシステム。

【請求項 3 9】

前記組み合わせ装置が、第 1 の材料のシートから少なくとも 1 つの成形片と、第 2 の材料のシートから少なくとも 1 つの成形片とを切り取るように構成されたダイシング装置を備える、請求項 3 6 から 3 8 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 4 0】

組み合わせる前に前記デバイスの層の少なくとも 1 つに一体化剤を塗布するように構成された塗布装置を備える、請求項 3 6 から 3 9 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 4 1】

前記塗布装置が、前記デバイスの層の少なくとも 1 つに前記一体化剤を噴霧するための噴霧器を備える、請求項 4 0 に記載のシステム。

【請求項 4 2】

前記組み合わせ装置が、デバイスの層の接着、溶接、硬化、又は融合により積層デバイスを提供するように構成されている、請求項 3 6 から 4 1 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 4 3】

前記外層の少なくとも 1 つに複数の穿孔を設けるように構成された穿孔装置を備える、請求項 3 6 から 4 4 のいずれか 1 項に記載のシステム。

【請求項 4 4】

10

20

30

40

50

前記一体化デバイスの少なくとも1面をコーティングするように構成されたコーティング装置を備える、請求項36から43のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項45】

前記コーティング装置が、前記一体化デバイスの折り畳み後、パウダーコーティングを提供するように構成されている、請求項44に記載のシステム。

【請求項46】

前記折り畳み装置が、2つの対向する面を有するプレスを備え、各面が波形の表面を有し、一方の波形の表面の隆起部が他方の波形の表面の谷部に本質的に対向し、一方を他方に本質的に嵌め合わせるようになっており；それによって、前記一体化デバイスを前記プレス内に配置し、2つの対向する面を1つを他方に対してプレスしたとき、波状起伏がある三次元デバイスが形成され、波状起伏の形状が前記波形の表面形状に対応する、請求項36から45のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項47】

前記折り畳み装置が、前記波状起伏があるデバイスを前記波状起伏に垂直な方向にプレスし、波状起伏の隆起部および谷部に沿って形成された折り目を有する折り畳まれたデバイスを形成するように構成されている、請求項46に記載のシステム。

【請求項48】

前記封入装置が、カプセルベースを保持するためのカプセル治具、および、カプセルキャップを保持するための同じ又は異なるカプセル治具を備え、それによって、前記折り畳まれた一体化デバイスを前記カプセルベースに挿入したとき、前記カプセルキャップが、前記折り畳まれた一体化デバイスを含む前記カプセルベースに嵌め合わされる、請求項36から47のいずれか1項に記載のシステム。

【請求項49】

薬剤又は薬剤放出剤を含む折り畳まれた単層又は多層の一体化デバイスを含む経口摂取用の薬剤送達デバイスであって、前記折り畳まれた一体化デバイスが封入容器内に又は封入容器によって少なくとも部分的に封入されている、請求項1から35のいずれか1項に記載の方法によって調製される薬剤送達デバイス。

【請求項50】

前記一体化デバイスが、カプセル内に封入された折り畳まれた多層積層デバイスを含む、請求項49に記載の経口薬剤送達デバイス。

【請求項51】

前記薬剤を制御し、胃に滞留して送達するための請求項49又は50に記載の経口薬剤送達デバイス。

【請求項52】

2つの対向する面を有する一次プレスを備える単一層又は多層のシートを折り畳むための折り畳み装置であって、各面が波形の表面を有し、一方の波形の表面の隆起部が他方の波形の表面の谷部に本質的に対向し、一方を他方に本質的に嵌め合わせるようになっており；それによって、前記単一層又は多層のシートの少なくとも一部を前記一次プレス内に配置し、前記2つの対向する面を一方を他方に対してプレスしたとき、波状起伏を有する三次元デバイスが形成され、波状起伏の形状が前記波形の表面の形状に対応する、折り畳み装置。

【請求項53】

前記波形の表面が、第1の長さを有する可動中心フィンガーと、前記中心フィンガーの側部にあり、前記第1の長さより短い第2の長さを有する少なくとも一对の第2の可動フィンガーとを含む一連のフィンガーによって形成されており、前記折り畳み装置が、更に、前記中心フィンガーと少なくとも一对の第2のフィンガーとの、前記他方の波形の表面への上下移動を制御するための制御設備を備える、請求項52に記載の折り畳み装置。

【請求項54】

第1の長さを有する可動中心フィンガーと、前記中心フィンガーの側部にあり、前記第1の長さより短い第2の長さを有する少なくとも一对の第2の可動フィンガーと、前記第

10

20

30

40

50

2の長さより短い第3の長さを有する一対の外側可動フィンガーであり、それぞれの外側フィンガーが前記第2のフィンガーの1つの側部にある一対の外側可動フィンガーとを備える、請求項53に記載の折り畳み装置。

【請求項55】

前記制御設備が前記フィンガーの連続的な上下移動を制御するためのものである、請求項53又は54に記載の折り畳み装置。

【請求項56】

前記一次プレスの動作後、前記デバイス内で形成された波状起伏に垂直な対向する面を有する二次プレスを備え、前記二次プレスの作動によって、プレスする前の前記シートの寸法より少なくとも5倍小さい寸法を有する折り畳まれたデバイスが提供されるようにする、請求項52から55のいずれか1項に記載の折り畳み装置。

10

【請求項57】

単層又は多層のシートを折り畳む方法であって、

(i) 請求項52から55のいずれか1項に記載の折り畳み装置内に前記シートを配置する工程；

(ii) 前記第1のプレスの前記2つの対向する面を一方を他方に対してプレスして、波状起伏がある三次元デバイスを形成する工程であって、波状起伏の形状が前記波形の表面の形状に対応する工程、

を含む方法。

【請求項58】

20

前記波状起伏があるデバイスを前記第1のプレスによるプレスの方向に垂直な方向にプレスし、プレスする前の前記シートの寸法より少なくとも5倍小さい寸法を有する折り畳まれたデバイスが得られるように二次プレスを作動させる工程を含む、請求項56に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、概略的に、有効な薬剤を放出制御するための送達システムを形成する、より好ましくは胃滞留性を有する送達システムを形成する方法および装置に関する。

【背景技術】

30

【0002】

消化管内での薬物の放出および吸収を延長するように薬学的薬物を送達するために、多くの放出制御剤型が開発されてきた。同様に、このような薬物を製造するために、多くの方法および多くの種類の装置が発明されてきた。例えば、米国特許第5,472,710号明細書(クロッカーズ-ベスケ(Kl o c k e r s - B e t h k e)ら)は、有効物質を放出制御する経口投与される製剤およびその製剤の製造方法を開示している。

【0003】

米国特許第6,669,954号明細書(クリソン(Crison)ら)は、薬物を放出制御するデバイスを開示している。

【0004】

40

米国特許第6,685,962号明細書(フリードマン(Friedman)ら)は、胃に滞留して放出制御する薬学的剤型を開示している。

【0005】

米国特許第6,911,217号明細書(Gren)ら)は、放出制御ビーズ、その製造方法、およびそのビーズを含む複合ユニット製剤を開示している。

【0006】

国際公開第03/105812A1号パンフレットは、胃から出ないサイズの水和可能なポリマーのシート；成形されたシート；巻かれた、又は折り畳まれた、又は他の方法でコンパクト化された平面状シート；および封止された中空の管状押出品を含む、胃に滞留する押出成形された医薬品を説明している。

50

【0007】

国際公開第2005/009199号パンフレットは、パウチアセンブリ又はカプセルアセンブリを有する、胃滞留性デバイスを製造する自動プロセスおよび装置を説明している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0008】

放出制御送達製剤の開発における多くの発展に関わらず、依然として薬剤送達製剤を確実に大量生産する装置および方法を開発する必要がある。

【課題を解決するための手段】

【0009】

本発明は、第1の構成によれば、経口摂取用の薬剤送達デバイスを製造する方法であって、

(i) 1つ以上の材料を含む1つ以上の層を薬剤又は薬剤放出製剤と組み合わせて、一体化デバイスを形成する工程、

(ii) 前記一体化送達デバイスを折り畳み、折り畳まれた一体化送達デバイスを形成する工程、および

(iii) 前記折り畳まれた送達デバイスを少なくとも部分的に封入し、経口送達に適する形態にする工程、

を含む方法を提供する。

【0010】

送達デバイスは、単層デバイスであっても又は多層デバイスであってもよい。層は、好ましくはポリマー組成物で製造され、各層は単一のポリマー又はポリマーの組み合わせを含み、1つの層のポリマー組成は、デバイス中の他の層のポリマー組成と同じであっても又は異なってもよい。層はまた、同じ又は異なる構成要素の区画に分割されてもよい。

【0011】

本発明は、また、第2の構成によれば、薬剤又は薬剤放出製剤を含む折り畳まれた単層又は多層の一体化デバイスを含む、経口摂取用の薬剤送達デバイスを提供し、デバイスが本発明の方法で製造されるときは常に、折り畳まれた一体化デバイスは、封入容器内に又は封入容器によって少なくとも部分的に封入される。経口送達デバイスは、経口摂取が必要な任意の薬剤を送達するためのプラットフォームの役割をする。選択される薬剤、選択されるポリマーの種類、封入容器の種類などによって様々な用途が決定される。

【0012】

以下に更に記載される薬剤は、治療(例えば、薬物)、診断(例えば、造影剤)の目的で、又は被験者の全身的な健康状態(例えば、栄養)のために経口摂取されるものであってもよい。薬剤がデバイスから放出可能であることが好ましい。

【0013】

本発明に従って得られる一体化デバイスの特徴により、胃液で濡れた後、胃腸管内に滞留する間、デバイスからの薬剤の放出は、制御される。

【0014】

本発明は、また、第3の構成によれば、経口摂取用の薬剤送達デバイスを製造するシステムであって、

(i) 1つ以上の材料を含む1つ以上の層を薬剤又は薬剤放出製剤と組み合わせて、前記薬剤又は薬剤放出製剤を含む一体化デバイスを形成するように構成された組み合わせ装置、

(ii) 一体化デバイスを折り畳み、折り畳まれた一体化デバイスにするように構成された折り畳み装置、および

(iii) 折り畳まれた一体化デバイスを封入容器内に少なくとも部分的に封入し、経口送達に適する形態のデバイスを形成するように構成された封入装置、

を備えるシステムを提供する。

10

20

30

40

50

【 0 0 1 5 】

本発明は、また、本明細書で定義されるものと同じであっても、又は異なってもよい単層又は多層のシートを折り畳むための折り畳み装置自体も提供することに留意されたい。折り畳み装置は、本発明のこの構成によれば、2つの対向する面を有する一次プレスを備え、各面は波形の表面を有し、一方の波形の表面の隆起部は他方の波形の表面の谷部と本質的に対向し、一方を他方に本質的に嵌め合わせるようになっており；それによって、単層又は多層のシートの少なくとも一部をプレス内に配置し、2つの対向する面を一方を他方に対してプレスしたとき、少なくとも前記部分に波状起伏がある三次元デバイスが形成され、波状起伏の形状は前記波形の表面の形状に対応する。折り畳み装置は、前記一次プレスの面に垂直な対向する面を備え、波状起伏があるデバイスをプレスして、プレスする前のシートの寸法より好ましくは少なくとも5倍小さい寸法を有する、よりコンパクトな折り畳まれたデバイスを形成するように構成された二次プレスを備えてもよい。

10

【 0 0 1 6 】

従って、折り畳み装置に関して、

(i) 本発明による折り畳み装置に前記単層又は多層のシートを配置する工程、

(i i) プレスの2つの対向する面を一方を他方に対してプレスし、波状起伏がある三次元デバイスを形成する工程であって、波状起伏の形状が前記波形の表面の形状に対応する工程、および

(i i i) 任意に、工程 (i i) で加えられたプレスの方に垂直な2つの対向する面をプレスする工程、

20

を含む単層又は多層のシートを折り畳む方法も提供される。

【 0 0 1 7 】

本発明を理解し、それが実際にどのようにして実施され得るかを見るため、ここで、添付の図面を参照し、単に非限定的な例として好ましい実施形態を説明する。

【 図面の簡単な説明 】

【 0 0 1 8 】

【 図 1 A 】 本発明の一実施形態によるコンパクト化された薬剤送達デバイスを製造する方法の主なプロセス工程を示す単純化されたフローチャートである。

【 図 1 B 】 本発明の好ましい実施形態によるカプセル化された折り畳まれた剤型を製造する方法を示す単純化されたフローチャートである。

30

【 図 2 】 図 1 B のダイシング工程の詳細を示す単純化されたフローチャートである。

【 図 3 】 図 1 B の粉体塗装工程の詳細を示す単純化されたフローチャートである。

【 図 4 】 図 1 B の方法の主な工程の概略図である。

【 図 5 】 本発明の好ましい実施形態による、ダイシングし、層を組み合わせ、一体化デバイスにするための装置の単純化された斜視図である。

【 図 6 A 】 本発明の好ましい実施形態による、一体化デバイスを粉体塗装するための装置の単純化された斜視図である。

【 図 6 B 】 図 6 A の粉体塗装のためのシステムの一部を形成する摺動板の単純化された斜視図である。

【 図 7 A 】 本発明の好ましい実施形態による、デバイスを折り畳むための装置の単純化された斜視図である。

40

【 図 7 B 】 本発明の好ましい実施形態による、折り畳まれたデバイスをカプセルに挿入するための装置の単純化された斜視図である。

【 図 8 】 本発明の好ましい実施形態による一体化デバイスを折り畳むための装置の一部を形成するプレスの上面の単純化された側面図である。

【 図 9 】 本発明の別の好ましい実施形態による、積層デバイスを挟持するときのプレスの2面の単純化された側面図である。

【 図 1 0 】 本発明の好ましい実施形態による、折り畳み装置とカプセル化装置の間を統合するプッシュブロックの単純化された斜視図である。

【 図 1 1 】 図 1 2 A から図 1 2 D は、本発明の好ましい実施形態による、図 1 A の方法に

50

より製造された、本質的に平面状の楕円形の送達デバイスの構成要素の側面図である。図 1 2 E は、本発明の好ましい実施形態による、図 1 A の方法により製造された、2 つの外層に孔を有する一体化デバイスの側面図である。

【図 1 2】図 1 3 A、図 1 3 C、及び図 1 3 D は、本発明の別の好ましい実施形態による、図 1 A の方法により製造された一体化デバイス（図 1 3 E）を形成するために、薬剤が別々の区画（図 1 3 B）に組み込まれている本質的に平面状の送達デバイスの構成要素の側面図である。図 1 3 B は、本発明の別の好ましい実施形態による、図 1 A の方法により製造された一体化デバイス（図 1 3 E）を形成するために、薬剤が組み込まれている別々の区画（図 1 3 B）の側面図である。図 1 3 E は、本発明の別の好ましい実施形態による、図 1 A の方法により製造された一体化デバイスの側面図である。

10

【図 1 3 A】本発明の好ましい実施形態による、図 1 A の方法により製造された、カプセル化された折り畳まれた送達デバイスの側面図である。

【図 1 3 B】本発明の好ましい実施形態による、図 1 A の方法により製造された、カプセル化された折り畳まれた送達デバイスの断面図である。

【発明を実施するための形態】

【0019】

本発明は、経口摂取用の薬剤送達デバイスを製造する方法および装置、特に積層されコンパクト化された胃滞留性/放出制御剤型に関する。本剤型は、典型的には、デバイスの少なくとも 1 つの区画（セクション）内又は少なくとも 1 つの区画（セクション）上、又は、層内又は層上に物理的に保持されている少なくとも 1 つの有効な薬剤を含む。更に後述するように、区画は薬剤を少なくとも部分的に取り囲んでも、又は薬剤を閉じ込めてもよく、又は薬剤は層の中に埋め込まれ、又は吸収されてもよい。追加で又は代わりに、薬剤をデバイスの 1 つ以上の区画/層に化学的に結合させてもよい。薬剤を含有する構造を更に、少なくとも部分的に封入するフレームで取り囲み、全体的に平面状のアセンブリを形成してもよい。場合によっては、アセンブリに外層を添付し、積層デバイスを形成する。

20

【0020】

[用語集]

以下の説明および特許請求の範囲で様々な用語が使用されることがあり、このような用語の意味は、本発明に従って解釈されなければならない、以下の通りである：

30

【0021】

「薬剤」は、効果を生じさせることができる実体、物質、又は化学物質を意味する。薬剤は、薬学的薬物、診断に使用される造影剤などの物質、又は栄養物質であってもよい。理解されるように、本発明はいずれの特定の薬剤にも限定されず、概略的にそれは、全身的效果が得られるように、又は胃腸（GI）管内で局所的効果が得られるように経口投与される任意の薬剤であってもよい。薬剤は、活性な形態又はプロアクティブの形態で、例えば、体液（例えば、胃内容物）と接触してはじめて活性な形態に転換されるようなプロドラッグとして送達デバイスに組み込まれてもよい。

【0022】

「薬剤放出製剤」は、薬剤と、少なくとも 1 つの薬学上許容されるキャリアとを含む製剤、並びに、薬剤がナノ粒子又はマイクロ粒子、粉末、液体又は圧縮された固体に又はそれらの中に、又はマトリックスに付着している（物理的付着又は化学的付着）製剤を意味する。薬剤放出製剤は、薬学に精通している当業者に既知の、他の薬学上許容される賦形剤を含んでもよい。以下の説明では、「薬剤」および「薬剤放出製剤」の用語は互換的に使用され、単独の形態（free form）の又は製剤の一部としての薬剤を意味し得る。

40

【0023】

本明細書で使用するとき、「薬物」は、疾患、症候群又は症状の治療又は予防に使用される任意の物質、又は、有効成分を含む医薬を意味する。

【0024】

50

本明細書で使用するとき、「一体化デバイス」は、1つの機能的および物理的統一体に合体される異なる部分で構成された構造を有し、本質的に乾燥状態で、構造的に安定な統合された形態を提供する任意の剤型を意味する。本発明による一体化デバイスの好ましい形態は、積層デバイスを形成するように1つ以上の層が積層されたものである。

【0025】

本明細書で使用するとき、「積層された」は、物理的又は化学的に一緒に付着/結合された2つ以上の層/シート(同じであっても又は異なってもよい)を含むデバイスを意味する。

【0026】

本明細書で使用するとき、「積層デバイス」は、一緒に接合されて実質的に平坦なプレート又はシートを形成する2つ以上の別々の層/フィルムからなるデバイスを意味し、そこで別々の成分は依然として別々の相にある。

【0027】

本明細書で使用するとき、「折り畳まれたデバイス」は、折り線に従って折り畳む、曲げる、捺る、巻き付ける(wrapping)、巻回する(winding)、巻く(rolling)、および捲縮する等の1つ以上によって操作されたデバイスを意味する。例えば、折り畳みは、展開されたデバイスの幅に平行であり、第1の軸に関して対称の鏡像である折り目を有するように設計されてもよいが、これに限定されない。この折り畳み方式は、本来は本質的に平面状のデバイスにアコーディオン状の形状を提供してもよく；又は、折り畳みは、部分的に丸みのある断面を形成するように、折り畳まれたデバイスが第1の軸から離れるように延びるとき、振幅がだんだん小さくなる折り目を有してもよいが；別の例は、扇状の形状を形成するように、第1の軸の一端から他端まで離れるように延びるとき、振幅がだんだん大きくなる折り目を有する。折り畳まれたデバイスの一例は、図4に示されている。

【0028】

本明細書で使用するとき、「送達デバイス」は、薬剤又は薬剤放出剤を、好ましくは経口摂取により送達する任意の生体適合性剤型を意味する。より具体的には、送達デバイスは、折り畳まれて封入容器内に封入された一体化/積層デバイスを含む。本発明の1つの好ましい実施形態の状況では、送達デバイスは胃滞留性の剤型である。

【0029】

本明細書で使用するとき、「展開された」は、デバイスの本質的におよび全体的に平面状の形状を意味する。「本質的に平面状」又は「全体的に平面状」の用語は、デバイスの完全に平面状の、並びにうねりのある(wiggly)又は波状の形状を意味する。展開するは、巻き戻す(unwinding)、巻き広げる(unrolling)、膨張させる、膨らませること等により生じ得るデバイスの任意の拡張形態を意味する。以下に例示するように、胃の中で拡張した後、展開された本質的に平面状のデバイスは、その独自の特性のため、堅さを維持する。

【0030】

本明細書で使用するとき、「胃滞留性の」又は「胃滞留性」は、単独の形態(free form)で、又は胃滞留性であると考えられない胃腸送達ビヒクルに入れて送達されたときに胃に滞留する時間よりも長い時間、送達デバイスによって運ばれた薬剤が(デバイスの区画/層の1つ以上から放出された後、又はまだそれらと結合している状態で)GI管内に維持又は保留されることを意味する。胃滞留性は、平均的な食事の後、通常胃が空になる時間よりも長い時間、即ち、約2時間より長く、特に約3時間より長く、通常は約4、6、8、又は10時間より長く、胃に滞留することを特徴とし得る。胃滞留性は、典型的には、約3、4、6、8時間、又は場合によっては10時間から約18時間まで胃に滞留することを意味する。しかし、本発明によれば、胃滞留性送達デバイスの滞留は、投与後48時間を超えた後、好ましくは24時間を超えた後、観察されないことに留意されたい。

【0031】

10

20

30

40

50

本明細書で使用するとき、「放出制御」は、液体（典型的には、水性）媒体、例えば、胃液又は模擬胃液中での薬剤の本来の溶解速度と比較して、通常は、減速された又は遅延された又は加速された制御された速度で、中に含有されている薬剤を放出する剤型を意味する。

【0032】

本明細書で使用するとき、「封入（enclosing）」は、収容することを意味し、とりわけ、デバイスを容器内に包む又は保護するように収容することを意味する。容器（本明細書では「外被」又は「封入容器（enclosure）」と称されることがある）は、折り畳まれたデバイスを収容するカプセル（柔軟な又は固い）、細長いチューブ、折り畳まれたデバイスを取り囲むリング又は糸（1つ以上）、ポリマーコーティング（例えば、繭に似た方式でデバイスに巻き付けるポリマー糸）、折り畳まれたデバイスを埋め込み、錠剤等の形態に成形又はプレスすることにより封入するポリマー又はゲルマトリックス等であってもよいが、これらに限定されない。

10

【0033】

本明細書で使用するとき、「コーティング」は、表面の外部特性（接着性など）の保護又は改質のために表面に物質の層を塗布することを意味する。

【0034】

本明細書で使用するとき、「粉体塗装（powdering）」は、パウダーコーティングすることを意味し、例えば、粉末を表面に散布することによりパウダーコーティングすることを意味する。粉体塗装される表面に適当な接着剤を塗布して、粉末の散布を行ってもよい。

20

【0035】

本明細書で使用するとき、「ポリマー」又は「ポリマー組成物」は、分解性ポリマー、非分解性ポリマー、並びに少なくとも1つの分解性ポリマーと少なくとも1つの非分解性ポリマーの組み合わせによって例示される単一のポリマー又はポリマーの組み合わせを意味するが、これらに限定されない。ポリマーは、胃又は腸内で、その溶解性、エステルの加水分解などの化学的分解、胃液又は腸液中での可溶化により、又は、胃が固形分に加える機械的力によって起こる崩壊により、又は両方の組み合わせにより分解され得る。

【0036】

本明細書および特許請求の範囲で使用するとき、「1つの（a）」、「1つの（an）」、および「その／前記（the）」の形態は、状況によって他に明確に規定されない限り、単数並びに複数の指示対象を含む。例えば、「1つの薬剤」の用語は、同じである1つ以上の薬剤を意味する。

30

【0037】

更に、本明細書で使用するとき、「含む」の用語は、本発明の方法、システム又は装置が列挙された要素を含んでもよいが、他の要素を除外しないことを意味することが意図されている。「本質的に～からなる」の用語は、方法、システム又は装置が列挙された要素を含むが、得られる送達デバイスの構造および機能に本質的な重要性を有し得る他の要素を除外することを定義するために使用される。例えば、本質的に3つの積層された層からなる送達デバイスは、追加の層を含まないこともあれば、又は含むこともある。「からなる」は、従って、他の構成要素／層の微量の要素よりも多い要素を除外することを意味するものとする。これらの移行用語のそれぞれによって定義される実施形態は、本発明の範囲に入る。

40

【0038】

更に、例えば、本発明の組成物を構成する成分の量又は範囲に言及するとき、全ての数値は、提示された値から（+）又は（-）20%まで、場合によっては10%まで変わる近似値である。常に明確に提示されていない場合でも、全ての数値の前に「約」の用語が置かれることを理解されたい。

【0039】

一実施形態によれば、胃内容物に可溶性のポリマーは、ヒドロゲル形成ポリマー、非ヒ

50

ドロゲルポリマー、又はこれらの任意の組み合わせから選択される1つ以上のポリマーを含む。ドロゲル形成ポリマーの非限定的な例には、タンパク質、多糖類（ガム類、ゼラチン、キトサン、ポリデキストロースを含む）、セルロース誘導体（高分子量グレードのヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロースなど）、ポリエチレンオキシド、ポリビニルアルコール、上記のいずれか1つの可溶性誘導体、並びにこれらの2つ以上の任意の組み合わせが含まれる。非ドロゲルポリマーの非限定的な例には、ポビドン類（PVP）、ポビドンと酢酸ビニルの共重合体（コポビドン）、メタクリル酸とジメチルアミノエチルメタクリレートとの共重合体（オイドラギットE（Eudragit E）TM）、低分子量グレードのヒドロキシプロピルセルロース、プロピレングリコールアルギネート、ポリエチレングリコール、ポロキサマー、および上記のいずれか1つの可溶性誘導体、並びにこれらの2つ以上の任意の組み合わせが含まれる。これらの可溶性ポリマーは、模擬胃液および天然の胃液に接触したときの機械的特性および挙動を制御するため、適切な化学架橋剤を使用して、又は、物理的架橋法により、又は、ガンマ線への暴露により更に架橋されてもよい。

10

20

30

40

50

【0040】

別の実施形態によれば、ポリマーは水不溶性ポリマーであってもよい。不溶性（非分解性）のポリマーの非限定的なリストには、薬学的に許容される腸溶性ポリマー、薬学的に許容される非腸溶性ポリマー、又はこれらの任意の組み合わせから選択される任意のポリマーが含まれる。腸溶性ポリマーは、好ましくは、5.5未満のpHで実質的に不溶性のものである。本発明に関して使用可能な腸溶性ポリマーの非限定的な例としては、セラック、セラセフェート、ヒプロメロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ゼイン、ポリビニルアセテートフタレート、アルギン酸およびその塩、カルボキシメチルセルロースおよびその塩、アクリル酸エチル共重合体（ポリメタクリレート）を含むメタクリル酸メチル-メタクリル酸共重合体、又は、上記のいずれか1つの実質的に不溶性の（pH 5.5未満で）誘導体、並びに、上記の2つ以上の任意の適切な組み合わせが挙げられる。本発明に関して使用可能な非腸溶性ポリマーの非限定的な例としては、エチルセルロース；酢酸セルロース；約5%～約10%の官能性四級アンモニウム基を有するアクリル酸とメタクリル酸エステルの共重合体；ポリエチレン；ポリアミド；ポリエステル；ポリ塩化ビニル；ポリ酢酸ビニル；およびこれらのいずれか2つ以上の組み合わせが挙げられる。

【0041】

本発明は、経口送達デバイス、特に、胃滞留性送達形態（GRDFs）の経口送達デバイスを製造する方法および装置に関し、より詳細には、カプセル化された折り畳まれた剤型に関する。

【0042】

概略的に、本発明の方法および装置は、有効な薬剤、例えば、製剤内又は1つ以上の材料層内に含有される薬物と、典型的には、以下で説明するように機械的強度を付与する目的を有する単一又は複数のストリップの形態である1つ以上の層とを含む剤型の組み合わせに関し、ストリップは、排他的ではないが、典型的には連続的又は非連続的なフレームを決定するように配置されている。幾つかの好ましい実施形態では、デバイスは1つ又は2つの外層、例えば、ポリマー層を有する。例えば、薬剤含有層および1つ以上のストリップは2層間に、典型的には、2つの外層間に挟持される。

【0043】

層が組み合わせられた後、一体化又は積層送達デバイスは他の何らかの方法で折り畳まれるか又はコンパクト化され、その後、容器内に少なくとも部分的に封入される。好ましくは、折り畳まれた剤型はカプセル化される。

【0044】

このようにして、最も広い構成によれば、本発明は経口摂取用の薬剤送達デバイスの製造方法を提供し、本方法は、1つ以上の材料を含む1つ以上の層と薬剤又は薬剤放出剤

とを組み合わせ、一体化デバイスを形成する工程；前記一体化送達デバイスを折り畳み、折り畳まれた一体化送達デバイスを形成する工程；および前記折り畳まれた送達デバイスを少なくとも部分的に封入し、経口送達に適する形態にする工程を含む（排他的ではないが、好ましくは、工程は連続的である）。

【0045】

好ましい実施形態によれば、1つ以上の層は1つ以上のポリマー材料を含む。更に、1つ以上の層は、単一のポリマー又は2つ以上のポリマーを含む組み合わせを含んでもよく、各層中の1つ又は複数のポリマーは、デバイス中の別の層を形成するものと同じであっても又は異なってもよい。ポリマー材料は、上記に定義したように、可溶性ポリマー又は可溶性ポリマーの組み合わせ（pH依存又はpH非依存）又は不溶性ポリマー又はポリマーの組み合わせであってもよい。一体化デバイス中の層のそれぞれを構成するポリマーの組み合わせの選択を以下に更に説明する。

10

【0046】

本発明の一実施形態によれば、送達デバイスは、薬剤又は薬剤放出製剤を含む機能層を挟持する2つの外層を含む、折り畳まれた一体化デバイスから形成される。この実施形態によれば、本方法は：

(a) 第2の材料で製造された1つ以上のストリップを含む機能層を挟持するように、第1の材料で製造された2つの外層を組み合わせる工程であって、機能層が1つ以上の薬剤をそれぞれ機能層の1つ以上の区画および/又は層内に、又は1つ以上の区画および/又は層上に含む工程；

20

(b) 一体化デバイスを折り畳み、折り畳まれた一体化デバイスにする工程；および

(c) 折り畳まれた一体化デバイスを少なくとも部分的に封入する工程、を含む。

【0047】

幾つかの好ましい実施形態では、機能層は、1つ以上の層を更に含むマトリックスと薬剤又は薬剤放出製剤とを含み、前記薬剤はマトリックスから放出可能である。幾つかの実施形態では、マトリックスは、胃内容物に不溶性のポリマー又はポリマーの組み合わせを含む。他の幾つかの実施形態では、機能層は、薬剤製剤を封入する区画と有効な薬剤を埋め込むマトリックスとの組み合わせを含んでもよい。区画内の薬剤とマトリックスに埋め込まれた薬剤は同じであっても又は異なってもよい。

30

【0048】

他の幾つかの実施形態では、マトリックスは、少なくとも1つの可溶性ポリマー、又は、少なくとも1つの不溶性ポリマー（又は不溶性のポリマーの組み合わせ）と組み合わせた可溶性のポリマーの組み合わせを含む。

【0049】

薬剤または薬剤放出製剤が機能層から放出可能であることが好ましい。

【0050】

1つ以上の層は、また、展開されたとき（例えば、胃内容物で又は胃内容物に似た媒体で濡れた後）、単層又は多層デバイスの所望の形状を提供するように、補強（*enforcing*）ポリマー組成物の層を含んでもよい。所望の形状は、デバイスが濡れて展開されたとき、即ち、摂取後、デバイスの展開された形状を維持することを可能にする機械的強度を有する補強ポリマー組成物を組み込むことによって達成されてもよい。補強ポリマー組成物は、薬剤担持層（例えば、ポリマーマトリックス）上に提供されても、薬剤を含む区画上に提供されてもよく、および/又は、薬剤担持層と又は薬剤担持層内に一体形成されてもよい。

40

【0051】

一実施形態によれば、補強ポリマー組成物は、1つ以上の連続的な又は不連続なポリマーストリップの形態である。例えば、ストリップは、前記デバイスの周囲に連続的な又は不連続なフレームを決定してもよい。連続的な又は不連続なフレームは、マトリックスに添付されても又は付着されてもよく、又はマトリックスと一体形成されてもよい。更に、

50

ストリップとして、又は連続的な形態でいわゆるフレームを形成するとき、補強ストリップ/フレームは、典型的にはストリップ/フレームの幅に沿って、単一又は複数の欠陥、例えば、間隙、窪み、又はスリットを含み得る。理論に拘泥されないが、所定の時間後（例えば、身体からデバイスを排除することが望まれるとき、例えば、12時間後）、スリットを含む領域が弱化して、破壊し、その結果、デバイスが崩壊し、胃から幽門括約筋を通して最終的に除去されるように、このようなスリットは、ストリップ/フレームに沿って破壊可能な領域を提供するために必要であると考えられる。

【0052】

補強組成物と、ポリマーマトリックスと、薬剤又は薬剤放出製剤との組み合わせは、場合によっては、機能層（機能性は、これらの組み合わせられた層が、送達デバイスの重要な機能部分、一方では、補強層によって確立される胃滞留性と、他方では、主要な有効成分、即ち、薬物、診断剤などを構成することを意味する）を構成する。この実施形態によれば、組み合わせ工程は、例えば、1つ以上の連続的な又は不連続なストリップの形態の少なくとも1つの補強組成物層を、前記薬剤又は薬剤放出製剤を含む1つ以上の層と、又は、補強ストリップ内に封入される薬剤又は薬剤放出製剤と組み合わせる工程を含んでもよい。

10

【0053】

一実施形態によれば、ストリップは、空隙を決定する内側境界を有するフレームの形態であり、本方法は、薬剤又は薬剤放出製剤を含む1つ以上の層が前記空隙内に添付される、付着される、又は一体形成されるように、フレームを、前記薬剤又は薬剤放出製剤を含む1つ以上の層と組み合わせる工程を含む。代わりに又は追加で、薬剤又は薬剤放出製剤は、少なくとも部分的にフレーム内に封入されてもよい。

20

【0054】

薬剤又は薬剤放出製剤は、デバイス内に様々な形態で含有されてもよい。デバイス内への薬剤又はその製剤の組み込みは、組み合わせ工程で実施される。このようにして、本発明の一実施形態によれば、組み合わせ工程は、以下の少なくとも1つを含む：

- 前記薬剤又は薬剤放出製剤を1つ以上の層に、又は、1つ以上の層内の1つ以上の区画に埋め込む工程（例えば、単層は、それを形成するポリマー材料の組成が異なる領域を含み、それによって層内に識別可能な領域/区画を形成してもよく、デバイスからの薬剤放出プロファイルが異なるように、これらの区画は薬剤を異なるように担持/放出してもよい）；

30

- 少なくとも2つの層内に前記薬剤又は薬剤放出製剤を閉じ込める工程（例えば、層が薬剤を収容するパウチを形成するようにする）；

- 少なくとも1つのポリマー膜セグメント内に前記薬剤又は薬剤放出製剤を包む工程；

- デバイスの前記1つ以上の層の少なくとも1つに又はその中に、又はキャリアに前記薬剤又は薬剤放出製剤を付着させる工程であって、キャリアは、（薬剤を埋め込む、閉じ込める、又は、粒子の外表面に添付させることによって）薬剤を提供する粒状物質（即ち、マトリックス）を含むナノスフェア又はマイクロスフェア、ナノカプセル又はマイクロカプセル、薬剤がコーティングされた又は含浸されたビーズ、顆粒、ペレット、および圧縮された錠剤の形態であってもよい。

40

【0055】

デバイスが胃の中で展開された状態になったとき、その場（*in situ*）で所望の機械的強度を提供するため、補強ポリマー組成物又はデバイスの少なくとも1つの他の層が、胃液/内容物に不溶性のポリマーを含むことが好ましい。或いは、腸溶性と非腸溶性の不溶性ポリマーの組み合わせにより機械的強度を提供することができる。

【0056】

前述の組成物に加えて、補強組成物は、デバイス内でのその形状又は数（例えば、補強組成物で製造されたストリップの数）に関わらず、胃内容物に可溶性のポリマーを更にも含むことができ、それは、不溶性組成物からにじみ出ないで、フレーム全体を崩壊させることなく抽出することができないように、不溶性組成物中に閉じ込められるか、又は、架橋さ

50

れる。

【0057】

好ましい実施形態によれば、デバイスは、2つの外層を含む積層デバイスであり、2つの外層は第1の材料で製造されており、第2の材料で製造された1つ以上のストリップを含み、且つ薬剤又は薬剤放出製剤を含む1つ以上の層を挟持する。外側シートは、胃内容物に可溶性のポリマー、胃内容物に不溶性のポリマー、およびこれらのいずれか2つ以上の組み合わせからなる群から選択される1つ以上のポリマーを含んでもよいが、それらに限定されない。

【0058】

それにもかかわらず、他の幾つかの実施形態によれば、1つ又は両方の外層が薬剤又は薬剤放出製剤を含むように、積層デバイスは、第1の材料から製造されており、第2の材料で製造された1つ以上のストリップを含む1つ以上の層を挟持する2つの外層を含む。この実施形態の状況では、薬剤は1つ又は両方の外層の外表面に埋め込まれ、並びに、例えば、インクジェット印刷によりその外表面に堆積されてもよい。開発されてきたインクジェット法は、均一な粒度分布を有する poly (lactic-co-polycolic acid) (PLGA) マイクロスフェアの調製が可能なものである [ラデュレス・D (Radulescu D) ら、インクジェット技術によって製造された均一なバクリタクセル含有生分解性マイクロスフェア (Uniform paclitaxel-loaded biodegradable microspheres manufactured by ink-jet technology)、薬物送達システムの最近の進歩についての冬季シンポジウムならびに第11回国際シンポジウムの議事録 (Proceedings of the Winter Symposium and 11th International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems)、米国ユタ州ソルトレイクシティ (Salt Lake City, UT, USA)、2003年]。これらのマイクロスフェアは、薬剤を担持する間に、1つ又は両方の外層に添付又は付着されてもよい。

【0059】

一実施形態によれば、外層は、胃内容物に可溶性のポリマー又はポリマー組成物を含む。

【0060】

別の実施形態によれば、外層は、可溶性ポリマーと腸溶性ポリマーとの混合物から構成される。別の実施形態によれば、外層は、架橋された水溶性ポリマー、例えば、グルタルアルデヒドで架橋された可溶性ポリマー、又は酵素で加水分解された架橋ゼラチンおよびそれらの誘導体を含む。

【0061】

外層組成物の別の例は、グルタルアルデヒドで架橋されたポリビニルアルコールフィルムであってもよい。或いは、結晶化を誘導するため、前記ポリビニルアルコールフィルムに1つ以上の凍結-融解サイクルを施してもよい。

【0062】

外層組成物の更に別の例は、ガンマ線照射によって架橋されたポリエチレンオキシドフィルムであってもよい。

【0063】

前述の組成物に加えて、層は独立にフィラー、潤滑剤、可塑剤、および他の薬学的に許容されるアジュバントを含んでもよい。

【0064】

その組成に関わらず、1つ以上の外層は穿孔を含んでもよい。穿孔は、事前に、即ち、層がデバイスに一体化される前に、組み合わせ工程の副工程 (sub-step) として、又は組み合わせ工程の後で (即ち、全ての層と一緒に組み合わせられて1つの完全な単位になった後)、折り畳み工程の前に形成されてもよく；又は、外層は、デバイス (又は

10

20

30

40

50

少なくとも外層)が濡れたとき、穿孔が生じるような材料の組み合わせを構成してもよい。穿孔の寸法、分布パターン、形状、および量は、送達デバイスの特定の設計および穿孔の形成方法(例えば、機械的スライシング、又は、胃内容物で濡れた後、外層の成分が溶解することによって生じる穴又は穿孔)に応じて、デバイスごとに、単一のデバイスの層内で、並びに、デバイスの2つの外層間で様々であってもよい。

【0065】

デバイスの層の組み合わせは、当業者に既知の様々な一体化/積層方法によって容易になり得る。アセンブリは、各層を接触させる前に、層の幾つかの少なくとも一部に一体化剤(integration agent)を塗布することによって達成されてもよい。1つ以上の層にコーティングしてもよい。特定の例は、外層、ストリップ/フレーム、および薬剤又は薬剤放出製剤を担持する層の少なくとも1つの表面に塗布する工程を含む。

10

【0066】

一実施形態によれば、一体化剤は、デバイスの層の少なくとも幾つかに噴霧され得る接着剤である。この実施形態によれば、接着剤は、好ましくは有機溶媒、有機溶媒の混合物、又は、有機溶媒と塩溶液などの水ベースの溶媒との混合物である。より好ましくは、有機溶媒はエタノール、又は酢酸エチルとエタノールとの混合物である。

【0067】

他の幾つかの実施形態によれば、組み合わせは、溶接(熱溶接、高周波による溶接、超音波による溶接など)、硬化(例えば、熱硬化)、融合、又は、両方の層を溶融させて層間の界面に接着性を形成すること、並びに層を押し合わせること(室温/周囲温度より高温に加熱して又は加熱することなく)を含む他の任意の方法などの他の方法によって容易になる。当業者には分かるように、前記他の方法は、組み合わせを容易にするように薬剤又は物質を層に事前に塗布する工程を含んでもよい。

20

【0068】

別の好ましい実施形態では、外層の組成物は、外表面の特性を改質するように、例えば、折り畳みの結果としてのデバイスの波状起伏がある表面の接着を防止するように処理される。この目的のために、組み合わせ工程は、1つ又は両方の外層の外表面に接着防止コーティング、例えば、パウダーコーティング、ポリマーコーティング、液体スプレーコーティング、分散液(ラテックス)コーティング等をコーティングする工程を更に含んでもよい。粉末の塗布は、各層へのパウダーコーティングの接着を容易にするように、上記に定義したような接着剤を事前に塗布する工程を含んでもよい。

30

【0069】

本発明の1つの好ましい実施形態によれば、積層デバイス、好ましくは胃滞留性剤型を製造する方法であって、

(i)以下、即ち:

a)第1の材料、典型的にはポリマー材料で製造された第1の外層;

b)第1の外層上に取り付けられた第2の材料、典型的にはポリマー材料からなるフレーム;

c)フレーム内に収容された薬物放出製剤;および

d)第1の材料で製造され、フレーム上に取り付けられた第2の外層、

40

を含む積層デバイスを組み合わせる工程、並びに

(ii)積層デバイスを折り畳み、折り畳まれたデバイスにする工程;および

(iii)折り畳まれたデバイスを少なくとも部分的に封入し、経口投与され得る送達デバイス、好ましくは胃滞留性剤型を製造する工程、

を含む方法が提供される。

【0070】

幾つかの好ましい実施形態では、フレームは1つの層を含む。他の実施形態では、フレームは2つ以上の層を含む。非限定的な一実施形態によれば、フレームは、その中の層の数にかかわらず、約400ミクロンの厚さを有する。

【0071】

50

更に、他の幾つかの実施形態によれば、本発明は、経口薬剤放出剤型を製造する方法であって、

(i) 濡れたときに有効な薬剤を透過させることができる第1のポリマー材料で製造され、外側境界を有する2つの第1の本質的に平面状のポリマーシート部分を調製又は提供する工程、

(ii) 外側境界と内側境界を有するフレームを決定する第2のポリマー材料で製造された第2の本質的に平面状のポリマーシート部分を調製又は提供する工程であって、外側境界が第1のポリマーシート部分の外側境界と本質的に同じ形状であり、内側境界が空隙領域を決定する工程；

(iii) 水性媒体と接触したとき、第3のシートから放出可能な薬剤又は薬剤放出剤を含み、薬物を含み放出するマトリックスを決定する第3のポリマーシートで製造された第3の本質的に平面状のポリマーシート部分を調製又は提供する工程であって、前記マトリックスが空隙領域内に嵌り合う外側境界を有する工程；

(iv) 前記第3のシートが空隙領域内に配置され、2つ(第2のシート部分と第3のシート部分)が2つの第1のポリマーシート部分の間に一緒に挟持され、全ての外側境界が本質的に互いに重なり合うように4つの部分を組み合わせ、このようにして積層デバイスを得る工程；

(v) 積層デバイスを折り畳んでカプセル内に嵌り合う形態にし、それを、胃液に溶解する材料で製造されたカプセル内に挿入する工程；

を含む方法に関する。

【0072】

幾つかの場合、この方法は、それぞれ第1、第2、および第3のポリマー材料で製造された第1、第2、および第3のポリマーシートを調製する工程、および、それらから各第1、第2、および第3のポリマーシート部分を、全てのシートが本質的に同じ外形を有し、それらの外側境界間の重なりが容易になるように切り抜く工程を含む。

【0073】

更にまた、別の実施形態によれば、薬剤送達デバイスを製造する方法は：

(i) 薬剤又は薬剤放出剤を全体的に平面状のアセンブリ内に組み合わせ、一体化又は積層デバイスを形成する工程であって、全体的に平面状のアセンブリが単一又は複数の層を含んでもよく、且つフレームを含んでも又はフレームからなってもよい工程；

(ii) 一体化又は積層デバイスを操作して、コンパクト化された一体化デバイスにする工程であって、コンパクト化された積層剤型の投影表面積は、一体化デバイスの投影表面積より少なくとも5倍小さい工程；および

(iii) コンパクト化されたデバイスを少なくとも部分的に封入し、胃滞留性剤型を製造する工程、

を含む。

【0074】

この実施形態によれば、コンパクト化されたデバイスの投影表面積は、また、一体化/積層デバイス形態の投影表面積より少なくとも6倍、少なくとも7倍、少なくとも8倍、少なくとも9倍、更には少なくとも10倍小さくてもよい。薬剤/薬剤放出剤は、それを担持し、少なくとも部分的にフレームによって取り囲まれる層の一部として組み合わせられてもよい。更に、全体的に平面状のアセンブリは1つ以上の外層を含んでもよい。この方法による好ましい一実施形態は、少なくとも3つの一体化/積層された層を含む全体的に平面状のアセンブリに関する。

【0075】

更に、本発明の別の実施形態によれば、組み合わせ工程は、薬剤又は薬剤放出剤を第2の材料(外層、および/又は、ストリップ/フレームを形成する材料とは異なる)の層に導入する工程を含む。

【0076】

前述のように、治療効果又は予防効果を有する薬学的薬物(又はプロドラッグ)であっ

10

20

30

40

50

てもよく、又は画像化又は別の診断用に有用な薬剤並びに栄養物質であってもよい薬剤は、幾つかの場合、好ましくは、マトリックスの少なくとも2つの層の間に提供され、薬物は、以下に限定されないが、ポリマーフィルム、粉末、溶液、分散液からなる群から選択される形態であるか、又は、半固体、マイクロスフェア又はナノスフェア、マイクロ粒子又はナノ粒子、およびこれらのいずれか2つ以上の組み合わせの中に埋め込まれている。

【0077】

幾つかの好ましい実施形態では、薬剤は、胃腸管内で狭い吸収窓 (a b s o r p t i o n w i n d o w) を有する薬物である。

【0078】

当業者には分かるように、薬剤は任意の低分子量化合物、並びにオリゴマー又はポリマーであってもよい。幾つかの好ましい実施形態では、薬剤は、治療用核酸、治療用核酸配列、治療用アミノ酸、治療用アミノ酸配列から選択され、核酸およびアミノ酸は、当業者に既知の天然の酸、化学修飾された酸、並びに半合成又は合成の酸であってもよい。薬剤は、また、ペプチドミメティック薬、抗生剤、治療用イオン（例えば、リチウム、カリウム）、ビタミン、気管支拡張剤、降圧剤、利尿剤、抗痛風剤 (a n t i - g o u t a g e n t)、抗高脂血症剤、アンジオテンシン変換酵素 (A C E) 阻害剤、アンジオテンシン受容体遮断剤 (A R B)、抗パーキンソン剤、ドーパミン作動薬、末梢性デカルボキシラーゼ阻害剤、COMT阻害剤およびこれらのいずれか2つ以上の組み合わせであってもよい。

10

【0079】

幾つかの実施形態では、薬物は、以下に限定されないが、抗腫瘍剤、ヒスタミン遮断薬、ビスマス塩、リパーゼ阻害剤、合成プロスタグランジン、駆虫剤、および抗感染剤（抗生剤など）およびこれらのいずれか2つ以上の組み合わせによって例示されるように、胃腸管の局所治療用である。

20

【0080】

薬剤又は薬物類の例は、LDOPA、ガバペンチン、ロビニロール塩酸塩、プラミベキソール二塩酸塩、プロピオン、スマトリプタン、フェニレフリン、スタブジン、ジダノシン (D D I)、ジドブジン (A Z T)、ザルシタピン、ガンシクロビル、アシクロビル、バルガンシクロビル、ジドブジンおよびラミブジン、ラミブジン (3 C T)、アバカビル、アバカビルおよびジドブジンおよびラミブジン、バルシクロビル (v a l c y c l o v i r)、アタザノビル (a t a z a n o v i r)、カプトプリル、ラミプリル、フォシノプリル、エナラプリル、キナプリル、ロサルタン、ロサルタン / H C T、バルサルタン、バルサルタン / H C T、シプロフロキサシン塩酸塩、リファキシミン、セフジニル、セファクロル、セフジトレン、ピボキシル、セフロキシムアキセチル、セフプロジル、セフチブテン、ロラカルベフ、ガチフロキサシン、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、テリスロマイシン、リネゾリド、ドキシサイクリンハイクレート、モキシフロキサシン、レボフロキサシン、テリスロマイシン、リネゾリド、リファキシミン、ボグリボース、ゼニカル、胃リパーゼ、膵臓リパーゼおよびアミラーゼ、b12内因子、ボグリボース、タクリン、オメプラゾール、ラベプラゾールナトリウム、リバスチグミン、ゾルピデム、ファモチジン、ラニチジン (r a n t i d i n e)、フェキソフェナジン、メトホルミン、バクロフェン、ビスフォスフォネート、タクロリムス、ラパマイシン、シクロスポリン、セチリジン二塩酸塩、ピペラシリン、ミグルスタット、ミソプロストール、ジクロフェナクおよびミソプロストール、および、ボセンタン、メベンダゾール、アレンドロネート、パミドロネート、ゾレドロン酸 (z o l e n d r o n i c a c i d) によって例示されるが、これらに限定されない。

30

40

【0081】

幾つかの実施形態では、薬物は結腸内で分解される。

【0082】

更に、本発明の別の実施形態によれば、折り畳み工程は：プレスの2つの対向する面の間に積層デバイスを取り付ける工程であって、2つの対向する面のそれぞれが波形の表面

50

を有するブロックを構成し、一方の隆起部が他方の谷部に本質的に対向し、一方を他方に本質的に嵌め合わせるようになっている工程と；波状起伏のある三次元デバイスを形成するように2つの対向する面を一方を他方に対してプレスする工程であって、その波状起伏が波形の表面の形状に対応する工程とを含む。

【0083】

別の好ましい実施形態では、折り畳み工程は、更に、波状起伏があるデバイスを両側から、波状起伏に垂直な方向にプレスして、波状起伏の隆起部および谷部に沿って形成された折り目を有する折り畳まれたデバイスにするように力を加える工程を含む。

【0084】

幾つかの好ましい実施形態では、折り畳まれたデバイスは、展開された積層ノ一体化デバイスの辺の1つに平行に折り畳まれている。別の好ましい実施形態では、折り畳まれたデバイスは、全体的に丸みのある断面を有するように、且つ折り畳まれたデバイスが容器（外被、例えば、カプセル）に容易に挿入され得るように、中央から離れるように延びるとき、振幅がだんだん小さくなる折り目を有する。

【0085】

従って、後者の好ましい実施形態によれば、プレスの2つの対向する表面は、プレスした後、振幅が中央から端部に向かって減少する波状起伏が形成されるような波形を有し、その後、前記垂直な方向にプレスしたとき、本質的に円形の断面が最終的に得られ、このようにして折り目に平行な長軸を有する全体的に円筒状の形態を有する。

【0086】

1つの好ましい実施形態では、最終的な断面積は、薬学的剤型で慣用的に使用される種類のカプセルに折り畳まれたデバイスを挿入することを可能にするようになっている。この後者の実施形態によれば、本プロセスは、好ましくは更に、折り畳まれたデバイスを長軸に沿ってカプセルの半分の中に押し込むことによって、折り畳まれたデバイスをカプセル内に少なくとも部分的に封入する工程を更に含む。

【0087】

本発明の好ましい実施形態によれば、上記の実施形態の少なくとも部分的に封入する工程は：

折り畳まれたデバイスをカプセルベース（即ち、封入前のカプセルの半分）の中に配置する工程；および

カプセルキャップ（即ち、カプセルの他の半分）をカプセルベースに嵌め合わせ、カプセル化され折り畳まれた一体化送達デバイスノ剤型を形成する工程、を含む。

【0088】

他の幾つかの実施形態では、折り畳まれたデバイスは、例えば、巻き付ける（例えば、ポリマー糸を）、浸漬する（例えば、型を形成するため）、噴霧する（例えば、ポリマーコーティング材料を）、カプセル化する、結ぶ（例えば、ポリマー糸で）、縛る（例えば、ポリマー糸で）、成形する（例えば、型を形成するため）、包む、および封止することから選択される少なくとも1つのプロセスによって封入容器内に少なくとも部分的に封入される。

【0089】

本発明は、また、前述の代替の方法のいずれか1つ以上によれば調製された薬剤送達デバイスを提供する。1つの好ましい実施形態によれば、本発明は、薬剤が制御され胃に滞留して放出されるように、カプセル内に封入された折り畳まれた積層デバイスを含む剤型を提供し、本剤型は前述の代替の方法のいずれか1つ以上に従って調製される。

【0090】

本発明は、また、薬剤送達デバイスを製造するシステムであって、：

(i) 1つ以上の材料を含む1つ以上の層を薬剤又は薬剤放出剤と組み合わせて、一体化デバイスを形成するように構成された組み合わせ装置、

(ii) 一体化デバイスを折り畳み、折り畳まれた一体化デバイスにするように構成さ

10

20

30

40

50

れた折り畳み装置、および

(i i i) 折り畳まれた一体化デバイスを外被内に少なくとも部分的に封入し、経口送達に適する形態のデバイスを形成するように構成された封入装置、
を備えるシステムを提供する。

【 0 0 9 1 】

本発明のこの構成によれば、組み合わせ装置は、一体化デバイス、好ましくは積層デバイスを組み合わせるように構成され、好ましくは、この一体化デバイスは、：

(i) 第 1 の材料を含む第 1 の外層；

(i i) 前記第 1 の外層上に取り付けられ、第 2 の材料と前記薬剤又は薬剤放出製剤を含む 1 つ以上の機能層；

(i i i) 前記第 1 の材料を含み、前記機能層上に取り付けられた第 2 の外層；
を含む。

【 0 0 9 2 】

或いは、組み合わせ装置は、一体化デバイス、好ましくは積層デバイスを組み合わせるように構成され、この一体化デバイスは、：

(i) 第 1 の材料の第 1 の外層；

(i i) 第 1 の遮蔽層上に取り付けられたフレーム；

(i i i) フレーム内に収容された薬物放出製剤；および

(i v) フレーム上に取り付けられた第 1 の材料の第 2 の層；

を含んでもよい。

【 0 0 9 3 】

幾つかの好ましい実施形態では、組み合わせ装置は、更に、第 1 の材料のシートから少なくとも 1 つの成形片と、第 2 の材料のシートから少なくとも 1 つの成形片とを切り取るように構成されたダイシングシステムを備える。

【 0 0 9 4 】

一実施形態によれば、ダイシングシステムは、第 1 の材料のシートから少なくとも 2 つの成形片と、第 2 の材料のシートから少なくとも 1 つの成形片とを切り取るように構成されている。第 1 の材料から切り取る 2 片の形状と、第 2 の材料から切り取る片の形状は、同じであっても又は異なってもよい。

【 0 0 9 5 】

一実施形態によれば、少なくとも 3 片（第 1 の材料の 2 片と第 2 の材料の 1 片）は、組み合わせられたデバイスで外側境界が重なり合うように同様に切断される。

【 0 0 9 6 】

別の実施形態によれば、片は異なるように切断されてもよい。幾つかの場合、第 1 の材料の 2 片は、好ましくは、組み合わせのときに一方の片の周囲の歯が第 1 の材料の他方の片の周囲の溝と重なり合うように、複数の歯（又は、ノッチ又は溝などの他の形態の突起）の形状で鋸歯状の周囲を少なくとも片の周囲の一部の全体に有する。他の 1 つの実施形態では、一体化デバイスは少なくとも 3 つの層を含み、2 つの鋸歯状の外層は第 1 の材料で製造され、薬剤含有層を挟持し、それによって一体化デバイスの展開側面図から、2 つの外層の周囲の歯 / ノッチは少なくとも部分的に交差する（即ち、重なり合う）。他の幾つかの実施形態によれば、2 つの外層の周囲の歯 / ノッチは、交差しない（即ち、デバイスの展開側面図から、2 つの層の歯によって形成される突起は交互になっている）。

【 0 0 9 7 】

幾つかの実施形態では、また、薬剤又は薬剤放出製剤が：

- 1 つ以上の層に埋め込まれている；

- 少なくとも 2 つの層に閉じ込められている；

- 少なくとも 1 つのポリマー膜セグメント内に含まれている；又は

- デバイスの少なくとも 1 つの層、ナノ粒子又はマイクロ粒子、粉末、液体又は圧縮された固体のいずれか 1 つに、又はそれらの中に、又は、マトリックスに又はマトリックスの中に付着されている；

10

20

30

40

50

および、上記の任意の組み合わせであるとき、
組み合わせ装置は薬剤又は薬剤放出製剤を組み合わせるように構成されている。

【0098】

幾つの場合、組み合わせ装置は、更に、組み合わせる前に少なくとも1つの層に一体化剤を塗布するように構成された塗布装置を備える。塗布装置は、前記一体化剤をデバイスの層の少なくとも1つに噴霧するための噴霧機構を備えてもよい。一体化剤は、デバイスの層の2つ以上の間の接着、溶接、融合、硬化などを容易にするために適する任意の薬剤であってよい。

【0099】

一実施形態によれば、一体化は、接着剤（例えば、エタノール、又は、酢酸エチルとエタノールとの混合物などの有機溶媒、又は、有機溶媒と塩溶液などの水ベースの溶媒との混合物）を噴霧することにより容易になる。

10

【0100】

代替の実施形態によれば、一体化は、溶接（例えば、熱溶接、高周波による溶接、超音波による溶接など）により容易になる。

【0101】

システムは、更に、前記外層の少なくとも1つに穿孔を設けるように構成された穿孔装置を備えてもよい。これは、穿孔される層に押し付けられるピン又はスライシングナイフの配列を使用することによって達成されてもよい。前述のように、穿孔は様々な寸法および分布パターンを有してもよく、2つの外層の間で異なってもよい。この目的のため、穿孔装置は、配置の異なる一連のピンの配列を備えてもよく、ピン（又はナイフ）は同じ又は異なる寸法などを有してもよい。

20

【0102】

組み合わせ装置は、また、2つの外層、フレーム、薬剤又は薬剤放出製剤を所定の形態に組み合わせるように構成された組み合わせ治具（保持板）；および、所定の形態をプレスし、一体化された剤型にするように構成されたプレスアセンブリを備えてもよい。

【0103】

システムは、好ましくは、更に、一体化デバイスの少なくとも一面にコーティング層又は粉末層を形成するためのコーティング装置を備える。コーティング装置は、一体化された剤型の少なくとも一面に粉末層を形成するための粉体塗装装置であってよい。

30

【0104】

本発明の一実施形態によれば、折り畳み装置は、2つの対向する面を有するプレスを備え、そのそれぞれが波形の表面を有し、一方の隆起部が他方の谷部に本質的に対向し、一方を他方に本質的に嵌め合わせるようになっており；それによって、積層デバイスをプレス内に配置し、2つの対向する面を一方を他方に対してプレスしたとき、波状起伏がある三次元デバイスが形成され、波状起伏は波形の表面の形状に対応する。2面は、上曲げ工具（upper bend tool）および曲げベース（bending base）と称されることがある。

【0105】

他の幾つの実施形態によれば、折り畳み装置は：

40

（i）一体化された剤型を取り付ける、波形の表面を有する取付治具／曲げベース；および

（ii）波状に起伏する3次元の一体化された剤型を形成するように、一体化された剤型をプレスするための、前記波形の表面に対応する隆起部を有するプレスブロック／上曲げ工具であって、波状起伏が波形の表面の形状に対応するプレスブロック／上曲げ工具、を備える。

【0106】

別の好ましい実施形態では、折り畳み工程は、更に、波状起伏があるデバイスを2面から、波状起伏に垂直な方向にプレスし、波状起伏の隆起部および谷部に沿って形成された折り目を有する折り畳まれたデバイスにするように力を加える工程を含む。

50

【0107】

好ましい実施形態では、本発明のシステムは：

(i) 薬剤を全体的に平面状の積層されたアセンブリ内に組み合わせて、積層デバイスを形成するための組み合わせ装置；

(ii) 積層デバイスを操作してコンパクト化された積層デバイスにするように構成された操作装置であって、コンパクト化された積層デバイスの投影表面積が積層デバイスの投影表面積より少なくとも5倍小さい、操作装置；および

(iii) コンパクト化された積層デバイスを少なくとも部分的に封入して薬剤送達デバイスを製造するための封入装置；

を備える。

10

【0108】

本発明のシステムは封入装置も備える。本発明の好ましい実施形態によれば、封入装置は、カプセル化装置を含む。一実施形態によれば、カプセル化装置は、カプセルベースを保持するためのカプセル治具、およびカプセルキャップを保持するための同じ又は異なるカプセル治具を備え、それによって、折り畳まれた一体化デバイスを前記カプセルベースに挿入したとき、前記カプセルキャップを、折り畳まれた一体化デバイスを含む前記カプセルベースに嵌め合わせる。カプセル治具は、また、操作中、カプセル治具を回転させるための回転装置を備えてもよい。

【0109】

本発明は、また、単層又は多層のシートを折り畳むための折り畳み装置も提供し、本折り畳み装置は2つの対向する面を有するプレスを備え、それぞれの面が波形の表面を有し、一方の波形の表面の隆起部が他方の波形の表面の谷部に本質的に対向し、一方を他方に本質的に嵌め合わせるようになっており、それによって、単層又は多層のシートの少なくとも一部をプレス内に配置し、2つの対向する面を一方を他方に対してプレスしたとき、少なくとも前記部分が波状に起伏した三次元デバイスが形成され、波状起伏の形状は前記波形の表面の形状に対応する。

20

【0110】

本発明のこの構成による折り畳み装置は、好ましくは、下方に延び、第1の長さを有する可動中心フィンガーと、前記中心フィンガーの側部において第1の長さより短い第2の長さを有する少なくとも一对の第2の可動フィンガーとを含む一連のフィンガー（例えば、平行ブロックの形態の）によって波形の表面が形成されるように設計されており、折り畳み装置は、更に、前記中心フィンガーと少なくとも一对の第2のフィンガーの、前記他方の波形の表面への連続的な上下移動を制御するための制御設備を備える。フィンガーは、折り畳まれるシートの1つの寸法に対応する幅（好ましくは同じ又は広い）を有してもよい。

30

【0111】

別の実施形態によれば、折り畳み装置は、第1の長さを有する可動中心フィンガー、前記中心フィンガーの側部にあり、第1の長さより短い第2の長さを有する少なくとも一对の第2の可動フィンガー、および、第2の長さより短い第3の長さを有する第3の対の可動フィンガーを備え、第3の対の各フィンガーは第2の対のフィンガーの1つの側部にあ

40

【0112】

この実施形態による折り畳み装置は、前記一次プレスの面に垂直な対向する面を有し、波状起伏があるデバイスをプレスして、プレスする前のシートの寸法より少なくとも5倍小さい寸法を有する折り畳まれたデバイスを形成するように構成された二次プレスが装備されていてもよい。

【0113】

本発明のこの構成によれば：

(i) 前記シートを折り畳み装置内に配置する工程；および

(ii) 第1のプレスの2つの対向する面を一方を他方に対してプレスし、波状起伏が

50

ある三次元デバイスを形成する工程であって、波状起伏の形状が前記波形の表面の形状に対応する工程；

を含む単層又は多層のシートを折り畳む方法も提供される。

【0114】

本方法は、また、プレスする前のシートの寸法より少なくとも5倍、更には少なくとも10倍まで小さい寸法を有する折り畳まれたデバイスが得られるように、波状起伏があるデバイスを前記第1のプレスによるプレスの方向に垂直な方向にプレスするように二次プレスを作動させる工程を含んでもよい。

【0115】

本発明の範囲は、前述の実施形態に限定されるものと解釈されるべきではない。これらの例示的实施形態の任意の組み合わせ又は順列は本発明の範囲に入ることを理解されたい。

10

【0116】

ここで図1Aを参照すると、本発明の好ましい実施形態によるコンパクト化された胃滞留性剤型131を製造する方法の主なプロセス工程を示す、単純化されたフローチャート100が示されている。

【0117】

組み合わせ工程105では、第1の材料103の少なくとも1つのセクション、第2の材料106、および好ましくは第1の材料107の別のセクションはそれぞれ、少なくとも1つの所定の形状にダイシングされ、材料107を使用してベースが形成されるように配向される。

20

【0118】

典型的には、有効な薬剤101はまず、材料103の少なくとも1つのセクション内又は材料103の少なくとも1つのセクション上に少なくとも部分的に物理的に保持される。他の実施形態では、薬剤は材料103中に分配される。薬剤の少なくとも部分的な保持は、埋め込み、吸着、封入などを含む当該技術分野で既知の任意の手段、並びに、米国特許第6,685,962号明細書に開示されているものなどの他の手段によって達成されてもよく、この特許の開示内容は参照により本明細書に組み込まれる。

【0119】

一実施形態によれば、薬剤101は、任意に、第2の材料106のフレーム内に少なくとも1つの材料103と一緒に組み合わせられ、構造的に全体的に平面状である積層デバイス111を形成する。任意に、第1の材料107の別の層をフレームの上面に取り付けてもよい。この工程を実施するために使用される装置は、後述の図5の装置と同一であっても、類似していても、又は異なってもよい。

30

【0120】

その後、操作工程115で、積層デバイス111を操作してコンパクト化されたデバイス121にする。操作工程は、折り畳む、曲げる、捺る、巻き付ける、巻回する、巻く、捲縮する、又は、形態111の全体的に平面状のアセンブリの投影表面对体積の比を少なくとも2倍、より好ましくは少なくとも1桁、更により好ましくは少なくとも2桁減少させる当該技術分野で既知の他の任意の機構の1つ以上を含んでもよい。この工程を実施するために使用される装置は、下記の図7A、図8、および図9のシステムと同一であっても、類似していても、又は異なってもよい。

40

【0121】

操作工程115の後、積層デバイス111の投影表面对体積の比は、典型的には、 1.25 mm^{-1} である。

【0122】

コンパクト化された積層デバイス121は、封入工程125で封入容器123内に少なくとも部分的に封入され、経口摂取131用の折り畳まれた薬剤送達デバイスを形成する。封入容器は、単位封入容器の形態であってもよく、又は液体ポリマー又はゲル並びに前述したような他の封入容器であってもよい。封入容器自体は連続層であってもよく、又は

50

不連続であってもよい。好ましい実施形態では、封入容器は、カプセルベースとカプセルキャップの2つの部分を含むカプセルである。工程125では、コンパクト化された形態121をカプセルベースに入れ、その後、カプセルキャップをベースに嵌め合わせ、コンパクト化された形態を完全に封入する。

【0123】

上記にかかわらず、封入工程125は、コンパクト化されたデバイスが得られるように、以下のプロセス、即ち：巻き付ける、浸漬する、噴霧する、カプセル化する、結ぶ、縛る、成形する、包む、挿入する、および封止する、又は当該技術分野で既知の他の任意のプロセスの1つ以上を含んでもよい。本発明者らによって、経口摂取後、封入容器から放出および展開されたとき、展開されたデバイスは胃滞留性であることが分かった。得られる展開されたデバイスは、典型的には、胃に3～12時間滞留し得る。この間、薬剤がデバイスから、好ましくは制御された方式で放出される。

10

【0124】

ここで、本発明の好ましい実施形態によれば、カプセル化された折り畳まれた薬剤送達デバイス198を製造する方法を示す単純化されたフローチャート105である図1Bを参照する。

【0125】

ダイシング工程110で、ポリマー材料などの第1の材料のシート104を少なくとも2つの本質的に平面状のシート部分112、113にダイシングする。同様にポリマー材料（第1の材料と同じ又は異なる）であってもよい第2の材料のシート108をダイシングし、1つ以上の本質的に平面状のシート部分116にする。同様にポリマー材料であってもよく、有効な薬剤102を含む第3の材料のシート109をダイシングし、所定の形状の少なくとも1つの本質的に平面状のシート部分118にする。

20

【0126】

幾つかの代替の実施形態では、ダイシング工程110の前に、シート109は予めダイシングされており、有効な薬剤102がその中に挿入されている。有効な薬剤のコストが非常に高く、薬剤をこの工程110で浪費できない場合、シート109は工程110ではダイシングされない。

【0127】

この工程を実施するために使用される装置は、後述の図5の装置と同一であっても、類似していても、又は異なってもよい。

30

【0128】

本発明の好ましい実施形態では、ダイシング工程は、図2に更に詳細に示されているような幾つかの副工程を含む。

【0129】

噴霧工程120では、部分112、113、116および118に噴霧124を噴霧する。噴霧は典型的には液体、好ましくは有機液体である。最も好ましくは、噴霧はエタノールを含む。或いは、噴霧は固体接着剤粉末又は液体接着剤を含む。噴霧プロセスは、部分112、113、116および118の表面の接着性を向上させるように構成される。好ましくは、噴霧工程120はシート部分を粘着性にする。

40

【0130】

幾つかの実施形態では、シート118は噴霧されるのではなく、シート112、113、および116内に配置される。

【0131】

他の幾つかの実施形態では、噴霧工程は組み合わせ工程130の一体的な部分である。ダイシングされたシート部分112、113、116および118に特定の順序で噴霧し、組み合わせ工程と調和させてもよい。例えば、部分112にまず噴霧した後、1つ以上の部分116に噴霧してもよい。次いで、部分116をシート部分112上に組み合わせてもよい。その後、シート部分118に噴霧し、112上の116内に取り付けてもよい。その後、部分113に噴霧し、部分116および118上に取り付けて、上層を形成し

50

てもよい。これらの工程（110、120および130）の多くの異なる変形は本発明の範囲に入るものと考えられる。

【0132】

次いで、組み合わせ工程130で、粘着性の第1のシート部分122、123（本明細書では「外層」の用語で称されることがある）、粘着性の1つ以上の本質的に平面状の第2のシート部分124（本明細書では「フレーム」の用語で称されることがある）、および粘着性の第3のシート部分126（本明細書では「マトリックス」の用語で称されることがある）と一緒に組み合わせる。典型的には、粘着性の1つ以上の本質的に平面状の第2のシート部分124をまず組み合わせ、1つの粘着性の第1のシート部分122上にフレームを形成する。その後、有効な薬剤を含む粘着性の第3のシート部分126を第2のシート部分124内に配置する。その後、粘着性の第1のシート123の第2の部分を第2のシート部分124上に配置し、多層アセンブリ132を形成する。幾つかの実施形態では、組み合わせられた装置内に配向および配置した後、層の幾つかに0.8~1.5 gr/mm²の圧力などの幾らかの圧力を加えることによって組み合わせを容易にし、組み合わせられた積層デバイス132を形成してもよい。

10

【0133】

本発明の幾つかの実施形態では、有効な薬剤134は、場合によっては、ダイシング工程の前に層109中に導入されるものではなく、工程130でフレーム内に配置される。

【0134】

その後、（好ましいが）任意の第1の品質管理工程150で、積層デバイス132を目視検査し、部品間の接着の品質を確認する。更に、得られた積層デバイス132の寸法を測定し、それらが必要とされる仕様を満たすか確認する。顕著な不適合があれば、積層デバイス132は不良品の流れ156で不良品と判定される。デバイスが全ての要件を満たせば、合格したデバイス152は粉体塗装工程160に送られる。

20

【0135】

粉体塗装工程160で、積層デバイス152に適するコーティング剤、例えば、接着防止粉末をコーティングし、粉体塗装された積層デバイス162を形成する。粉末は、薬学的に許容されるセルロース又はその誘導体、ケイ酸塩又はタルク（talc）から選択される。

【0136】

1つの好ましい実施形態によれば、粉末は微結晶性セルロース（アビセル（Avicel））、FMCバイオポリマーズ（FMC Biopolymers）から入手）である。

30

【0137】

粉体塗装プロセスは、図3に示す工程に従って実施されてもよく、この目的に使用される装置は下記の図6Aから図6Bのシステムと同一であっても、類似していても、又は異なってもよい。

【0138】

代替の実施形態では、粉体塗装工程の代わりにコーティング工程を使用し、ここで積層デバイスに液体又は他の材料をコーティングする。

【0139】

第2の（好ましいが）任意の品質管理工程170では、粉体塗装された積層デバイス162を目視検査し、粉体塗装された表面の品質を確認する。デバイス162が必要とされる品質を満たさなければ、それは不合格と判定され、流れ176に入れられる。それが必要とされる品質を満たせば、「合格した」粉体塗装された積層デバイス172は折り畳み工程180に送られる。

40

【0140】

折り畳み（曲げ）工程180で、本質的に平面状のデバイス172は、図7から図9の装置などの折り畳み装置内に配置されるが、それらに限定されない。

【0141】

1つの好ましい実施形態によれば、積層デバイス172の寸法は、高さ/幅/厚さ45

50

$\times (18 \sim 24) \times 0.7 \text{ mm}$ である。折り畳み工程180を完了したとき、得られる折り畳まれたデバイス182の寸法は $7.3 \times (18 \sim 24) \times 7.7 \text{ mm}$ である。この実施形態によれば、積層デバイス172の投影表面：体積の比は 1.25 mm^{-1} であり、折り畳んだ後、投影表面对体積の比は 0.0161 mm^{-1} である。

【0142】

折り畳み工程180で、積層デバイス172は好ましくはアコーディオン状の形状に折り畳まれる。この折り畳み工程180は、通常、2つの波形の表面を有するプレスの中にデバイスを挿入する工程を含む。具体的には、実質的に二次元である積層デバイス172を、波形の表面を有する曲げベース上に取り付け；前記波形の表面に対応する隆起部を有するブロックでプレスして、波状に起伏する三次元表面を有する折り畳まれたデバイス182を形成し、ここで、その波状起伏は波形の表面の形状に対応する。

10

【0143】

追加で又は代わりに、積層デバイス172を、例えば、折り畳む、曲げる、捻る、巻き付ける、巻回する、巻く、又は捲縮することにより操作して、その投影表面積を波状起伏がある三次元デバイス182と同じ又は別の寸法に更に減少させてもよい。

【0144】

一実施形態によれば、折り畳み工程180は、折り畳まれた積層デバイス172に対する多数の操作を含んでもよい。例えば、折り畳み装置でプレスした後の折り畳まれたデバイスを、波状に起伏する三次元デバイスの第3の寸法に垂直な力をその二端に加えることにより更に圧搾し、得られる折り畳まれたデバイス182の投影表面積を減少させてもよい。この追加の圧搾は、場合によっては、カプセル化工程190の一体的な部分であり、折り畳まれたデバイスを封入容器（例えば、カプセル）に挿入することを容易にする。

20

【0145】

カプセル化工程190で、折り畳まれたデバイス182をカプセル184内にカプセル化する。工程190は、例えば、折り畳まれたデバイスをカプセルベースの中に入れた（典型的には、圧搾することによって）後、カプセルキャップをカプセルベースに嵌め合わせ、折り畳まれてカプセル化された送達デバイス192を形成する工程を含んでもよい。当業者には分かるように、上記のカプセル化工程190の代わりに、他のカプセル化プロセスを適用してもよい。

【0146】

1つの好ましい実施形態によれば、カプセル184はゼラチンで製造されるが、当該技術分野で既知の任意の代替の薬学的に許容される材料を使用してもよい。カプセルは、折り畳まれたデバイス182を収容するために適する任意の幾何学的形状であってもよい。本発明の一実施形態によれば、カプセル184の寸法は、内部の：直径 7.8 mm 、長さ $23 \sim 25 \text{ mm}$ ；外径 8.15 mm 、長さ $23.3 \sim 25.3 \text{ mm}$ である。カプセルはカプセル（Capsule）（米国ニュージャージー州（NJ, USA）から商業的に得てもよい。上記の寸法は説明のために挙げているに過ぎず、本発明を限定するものと解釈されるべきではないことに留意されたい。他のいずれのタイプのカプセルにも、および他のいずれの寸法にも当てはまる。好ましくは、カプセル（又は他の任意の封入容器）は、折り畳まれた送達システムの経口摂取を容易にするように選択される。

30

40

【0147】

幾つかの実施形態では、カプセル化工程190の代わりに、デバイス182を当該技術分野で既知の他の何らかの好適な封入手段で封入する封入工程が使用される。

【0148】

第3の任意の品質管理工程195で、カプセル化された折り畳まれた送達デバイス192を欠点がないか目視検査する。顕著な欠点又は欠陥が見つければ、デバイス192は不合格と判断され、不合格の流れ196に入れられる。デバイス192が品質管理検査に合格し、承認されたデバイス198と見なされれば、それは包装工程197に送られる。

【0149】

典型的には、包装工程197で、多数のカプセル化された送達デバイス198は好適な

50

包装 194 内に一緒に包装され、送達デバイスのパッケージ 199 を提供する。好ましくは、カプセル化された送達デバイス 198 は、当該技術分野で既知のように、プリスターパッケージに包装される。プリスターパッケージの非限定的な例には、O.M.A.R. (イタリア) から市販されているものがある。包装は、ファンタジー・プラス (Fantasy Plus) 又は当該技術分野で既知の他のものなどの自動化された機械を使用して、自動で実施されてもよい。

【0150】

次いで、包装された送達デバイスを更に、適切にラベル付けし、箱又はカートンに梱包し、販売および / 又は貯蔵および / 又は出荷の準備が整うようにしてもよい。

【0151】

他の好ましい実施形態では、送達デバイス 198 はプリスターに包装されるのではなく、ボトル、瓶、小包装、箱、又は当該技術分野で既知の他の分配手段に包装される。

【0152】

そして、得られるパッケージ 199 は、貯蔵、輸送、および販売を含む使用の準備が整っている。

【0153】

ここで、図 1A のダイシング工程 110 の更なる詳細を示す単純化されたフローチャート 200 である図 2 を参照する。

【0154】

縁を除去する工程 210 と称される第 1 の工程で、シートのうち少なくとも 1 つの本質的に長方形又は楕円形の平面状の大きいセグメント 212 を形成するように、材料のシート 202 を切断し、その縁 206 を除去する。この工程は任意であり、典型的には、大きいシートがその周囲に欠陥 (例えば、曲げ又は他の不規則性) を有する場合に必要とされることに留意されたい。

【0155】

切断工程 220 で、大きいセグメント 212 を切断し、正方形、長方形、台形、楕円形、円形、並びに他の多角形の形状 (その角の 1 つ以上が斜めになっていても又は頂部が切断された形状になっていてもよい) などの少なくとも 1 つの形状 222 の幾つかの片にする。1 つの好ましい実施形態によれば、シートの形状は 4 つの角が切断された形状になっている (場合によっては、辺が湾曲している) 長方形である。形状 222、224、および 228 から端切れの材料 226 を除去する。幾つかの実施形態では、この段階でシート 222、224 および 228 を四分の一に切断する。工程 210、220 は、幾つかの異なる材料で連続して又は並行して、又はこれらの組み合わせで実施されてもよい。例えば、シート 202 は、濡れたときに有効な薬剤を透過させることができる第 1 の材料、典型的にはポリマー材料であってもよく、そして、形状 222 に切断され、シート 204 は、デバイスが濡れて展開しているとき、第 2 のポリマー材料が本質的に平面状の形状の展開されたデバイスの保持を容易にするような機械的強度を有する第 2 の材料、典型的にはポリマー材料であってもよく、そして、形状 224 に切断され、シート 208 は、第 3 の材料、典型的には、ポリマー材料であってもよく、又は非ポリマーであってもよく、そして、形状 228 に切断される。シート 208 は、1 つ以上の有効な薬剤を含有又は収容するように構成されている。幾つかの場合、薬剤はシート 208 に埋め込まれる。他の場合、薬剤はシート 208 に物理的に又は化学的に保持 / 結合されてもよい。更に他の実施形態では、薬剤はシートの少なくとも 2 つの層の間に閉じ込められてもよい。シート 202、204、および 208 の上記の特性は、上記に詳述したように、胃内容物に可溶性又は不溶性である 1 つのポリマー又はポリマーの組み合わせを選択することによって達成されてもよい。好ましくは、シート 202、204、および 208 は濡れたときに異なる特性を有し、即ち、異なるシートから作り出されている幾つかの層を有する送達デバイスを提供するが ; 得られるデバイスの全ての層が同じシートに由来することも可能であることに留意されたい。

【0156】

10

20

30

40

50

1つの好ましい実施形態では、全ての必要とされる成形片222、224および228を工程220で切断した後、配向工程230で、それらを手動又は自動で、又はこれらの組み合わせで配向させる。この配向工程は、切断板などの基準面における二次元および/又は三次元の配向を含んでもよい。次いで、配向された片232、234および238を、組み合わせ工程240の一部を形成するダイシング装置の中に取り付ける。次いで、組み合わせられ取り付けられた片242、244および248をダイシング工程250でダイシングして成形する。ダイシング工程は、片242、244および248を連続して又は並行して、1つ以上の向きで、1つ以上のダイシングブレードを使用してダイシングしてもよい。次いで、ダイシングされた成形片252、254、および258を工程120などの噴霧工程に、又は直接、図1Bの組み合わせ工程130などの組み合わせ工程に移す。或いは、噴霧工程および組み合わせ工程は、図1Bに関して記載したように一体化されてもよい。

10

【0157】

一実施形態では、第1および第2のシート片242が、(本明細書では「外層」の用語で称されることもある層を形成するように)少なくとも部分的に類似の寸法を有し、類似の外側境界を有し;第2のシート片の形態244が、第1のシート片の1つに取り付けるために、且つその中に第3のシート片(片248、典型的には、薬剤担持層)を収容するために適するフレームの形状になるように、成形片242、244および248を並行してダイシングする。代替の実施形態では、第1および第2のシート片242は少なくとも部分的に類似の寸法を有するが、外側境界の輪郭は異なる。

20

【0158】

ここで、図1Bの粉体塗装工程160の更なる詳細を示す単純化されたフローチャート300である図3を参照する。

【0159】

配向工程310では、1つ以上の積層デバイス302は、水平になるように配向される。デバイス302は図1Bのデバイス152と類似していても、同一であっても、又は異なってもよい。一実施形態によれば、異なる積層デバイス302は、図6Bに示されている摺動板611に示されているように配向されてもよい。

【0160】

好ましい実施形態では、積層デバイス302は第1のシートの下側外層を含み、それに第2の材料からなる第2のシートの周囲フレームが取り付けられている。フレームの内側に、少なくとも1つの有効な薬剤を含有する1つ以上の第3のシート片がある。下記の図4に更に示されているように、別の第1のシート片が、1つ以上の第3のシート片を被覆するようにフレーム上に取り付けられる。

30

【0161】

第1の噴霧工程320で、配向されたデバイス312は、積層デバイス312の一方面(例えば、積層デバイスの上面)にエタノール324(一実施形態によれば、噴霧パルス当たり2mg)又は他の任意の好適な有機溶媒が噴霧され、上面が粘着性のデバイス322を提供する。

【0162】

その後、第1の粉体塗装工程330で、形態322を粉末334で粉体塗装し、上面が非粘着性のデバイス322を形成する。粉末334は典型的には、図1Bの工程160に関連して記載したもののなどの接着防止粉末である。一実施形態によれば、厚さ0.05mの層又は0.03~0.07g/(積層された剤型)の粉末がデバイス322上に噴霧され、上面が非粘着性のデバイス332を形成する。

40

【0163】

反転工程340で、デバイス332を水平軸を中心に反転させ、ここで非粘着性の面が下向きになるようにする。自動化された機械、例えば、ロボットで、又は手動で反転工程を実施してもよいことに留意されたい。

【0164】

50

第2の噴霧工程350で、下向きのデバイス342にエタノール354を噴霧し、下面が粘着性のデバイス352を形成する。この工程は、工程320に実質的に類似している。

【0165】

第2の粉体塗装工程360で、下面が粘着性のデバイス352に接着防止粉末364（典型的には、上面332に塗布されるものと同じ接着防止粉末である）を粉体塗装し、両面接着防止デバイス362を形成する。デバイス362は、米国特許第6,685,962号明細書（フリードマン（Friedman）ら）の図1～図3に開示されている剤型と類似していても又は同一であってもよく、この特許は参照によりその内容全体が本明細書に組み込まれる。

【0166】

本明細書のフローチャートは1つの送達デバイスについて言及することがあるが、フローチャートはそれに限定されるものではないことを理解されたい。本発明の方法および装置は、多数の送達デバイスを製造するように設計されており、好ましくはこのような送達デバイスを大量生産するように設計されている。

【0167】

ここで、図1Bの方法の主な工程の概略図である図4を参照する。

【0168】

図1Bの工程130と並行する第1の組み合わせ工程410で、シート形状422、423、424および426（図1Bの部分122、123、124および126に対応する）が組み合わせられる。典型的には、形状424が形状422上に組み合わせられ、その後、有効な薬剤を含有する形状426が形状424の中に挿入され、それによって形状422上に配置される。このようにして、形状424および426は、第1の層422上に第2の層を形成する。形状424は、フレームと称されることがあり、フレームと薬剤担持層426の組み合わせは機能層と称されることがある。幾つかの実施形態では、形状423を第2の層上に組み合わせることによって第3の層を形成し、積層デバイス432を形成する。工程410の多くの可能な変形が考えられ、本発明は、本明細書および図に開示される実施形態に限定されるものと狭く解釈されるべきではない。

【0169】

折り畳み工程420で、典型的には多層積層デバイス432をまず、図8の上曲げ工具900および図9の曲げベース1102を備える図7の折り畳み装置700に示されているものなどのプレス機でプレスするが、これに限定されない。

【0170】

本質的に平面状の積層デバイス432を、上曲げ工具444の下にある曲げベース442上に配置する。次いで、上曲げ工具444を積層デバイス432上に押し下げ、積層デバイスを図1Bのデバイス182と類似した又は同一の折り畳まれた又は曲げられたデバイス446にする。

【0171】

折り畳み工程420の第2の部分で、折り畳まれたデバイス446を側面からプレスし、折り目を一緒に圧搾し、図1Bのデバイス182と類似の、異なる、又は同一の、コンパクト化された折り畳まれた積層デバイス482を形成する。幾つかの場合、デバイス446を第3の軸に関して押圧し、封入容器に挿入するために適する寸法に折り畳まれた積層デバイス482を形成する。

【0172】

次いで、折り畳まれたデバイス482を、図1Bのカプセル化工程190と類似していても、異なっても、又は同一であってもよい封入工程430で封入する。この特定の実施形態によれば、コンパクト化された折り畳まれたデバイス482をまずカプセルベース486の中に押し込み、カプセルベースにカプセルキャップ488（カプセルのもう1つの半分）を嵌め合わせることによって、折り畳まれたデバイス482をカプセル484に挿入し、カプセル化されたデバイス492を形成する。この封入工程に関して封入デバイス

10

20

30

40

50

484の多くの変形が考えられ、本発明は本明細書および図に開示されている実施形態に限定されるものと狭く解釈されるべきではないことを理解されたい。

【0173】

包装工程440で、カプセル化されたデバイス492は図1Bの包装194と類似の、異なる、又は同一の好適な包装494に包装され、得られる包装されたデバイスは、貯蔵、販売、又は更に包装することを含む更なる処理の準備が整っている。一実施形態によれば、包装はプリスターパッケージ（図示せず）の製造に関して既知の任意の方法で得られてもよい。次いで、インプリントされ切断されたプリスターパッケージを任意の品質管理工程（図示せず）で検査してもよく、不合格のパッケージを廃棄してもよく、それと同時に、合格したプリスターパッケージを貯蔵、出荷、又は販売などのため、箱に梱包してもよい（図示せず）。

10

【0174】

ここで図5を参照すると、本発明の好ましい実施形態による、積層デバイスをダイシングし、組み合わせるための装置500の単純化された斜視図を見ることができる。

【0175】

図5に見られるように、装置500は、少なくとも1つの支持体512に、組み合わせプレート501、切断工具502、ピストン503、切断板504、Xスライダ506、Yスライダ507を備える。装置は、好ましくは、少なくとも部分的に自動的に制御され、材料のシートからスライス片を組み合わせプレート501上にスライダ506および507で移動させるように動作する。作動すると、切断工具502は、板504上で材料のシートをスライス片に切断するように動作し、片は、図1Bのような片112、113、116および118を形成するように所定の形状を有する。組み合わせプレート501上に配置した後、各スライス片にスプレーノズル510で噴霧する。一実施形態によれば、複数のスライス片の層を組み合わせプレート501上に配置し、同時に上記の接着物質を噴霧する。その後、スライス片の第1の層上に、典型的には第2の材料の複数の片の第2の層を取り付け、噴霧する。一実施形態によれば、第2の材料のこの層はフレームを形成し、薬剤を担持する片がその中に個々に挿入されて第2の層を形成し、これも同様に噴霧される。この噴霧された第2の層を第3の層で被覆する。また、層の構成を図4に関して後述する。

20

【0176】

図6Aは、本発明の好ましい実施形態による、図1Bの152などの積層デバイスを粉体塗装および噴霧するための装置600の単純化された斜視図である。装置600は、摺動板611を担持するベースプレート610を備え、摺動板611上にデバイス312又は432を配置してもよい。摺動板は摺動主ネジ620に沿って移動可能であり、デバイスが載置されている摺動板を噴霧および粉体塗装するための所定の位置に配置する。デバイスの一面以上にエタノールなどの薬剤を噴霧システム612で噴霧し、噴霧されたデバイス322を形成してもよい。その後、コーティング分散システム613でデバイス322をコーティング又は粉体塗装し、コーティングされたデバイス162、332を製造してもよい。次いで、コーティングされたデバイスを（手動又は自動で）反転させてもよく、噴霧およびコーティング手順を繰り返し、粉体塗装されたデバイス162および362を形成してもよい。装置600は、粉末カートリッジ614と、噴霧されたデバイス322および352の粉体塗装をカートリッジ614の振動により容易にするための振動システム615とを備える。

30

40

【0177】

一実施形態では、積層デバイス432をシステム600でベースプレート611上に機械的に移動させ、システム612で一方面にエタノールを噴霧し、システム600で元の点まで戻す。その後、振動システム615を作動させ、デバイスに例えば粉末をコーティングする。次いで、デバイスをシステム600によって分散システム613の方向に移動させ、噴霧されコーティングされたデバイスをシステム600内の元の点まで機械的に移動させる。

50

【0178】

図6Bは、装置600内で処理されるように摺動板611上に配置されている、複数の配向された積層デバイス630を示す摺動板611の斜視図である。

【0179】

ここで、本発明の好ましい実施形態による、積層デバイスを折り畳むための装置700の単純化された斜視図である図7Aを参照する。折り畳み装置700は、それぞれが波形の表面を有する上曲げ工具708と曲げベース710の2面を備える折り畳みプレス740を備え；折り畳み装置は、また、多数のピストン701（上曲げ工具708を上下に移動させるための）、702（プッシュブロック706を押すことにより、折り畳まれたデバイス446を曲げベース710から離すための）、703（図4のデバイス482が得られるように折り畳まれたデバイス446を更に圧搾するための）、および704（折り畳まれたデバイス482をカプセルベース486の中に押し込むための）；プッシュブロック706、側方摺動ブロック707、上曲げ工具708、および曲げベース710、および多数のフィンガー711、712および714を備える。カプセル化装置750が図7Aに更に示されており、これについて図7Bでより詳細に論述する。

10

【0180】

第一に、積層デバイス432を曲げベース710上に配置し、積層デバイス432を担持する曲げベース710の方に上曲げ工具708を自動的に下降させ、それによって、デバイスに圧力を加え、折り畳まれたデバイス446を形成する。その後、プッシュブロック706で押し、それによって、446（図4）などの折り畳まれたデバイスを曲げベース710から解放する。その後、側方摺動ブロック707でデバイス446をプレスし、図4の482などのプレスされたデバイスにする。その後、機械バー（mechanical bar）720でデバイス482をカプセルベース486の中に押し込み、カプセル化された剤型492（図4）を形成する。

20

【0181】

図7Bには、図7Aに全体的に示されているカプセル化装置750の更なる詳細が示されている。ピストン704、カプセル化ピン720、圧搾穴724、複数のカプセルベースホルダ730を担持するカプセルベース回転装置726上のカプセルベースホルダ730、および回転軸778が特に示されている。操作中、折り畳まれたデバイス482を側方摺動ブロック707でカプセル化ピン720と圧搾穴724との間に押し込む。次いでピストン704がカプセル化ピン720を作動させ、折り畳まれたデバイスを圧搾穴724を通した後、カプセルベースホルダ730内に配置されたカプセルベースの中に押し込む。カプセルベースの中に導入した後、回転軸778がカプセルベース回転装置726を回転させ、次に来るカプセルベースホルダを、次の折り畳まれたデバイスをカプセル化するための所定の位置に位置決めする。次いで、カプセルキャップをカプセルベースに手動又は自動で嵌め合わせてもよい（図示せず）。

30

【0182】

図8は、図7Aの708などの上曲げ工具の更なる詳細を示す。この特定の非限定的な例では、中心フィンガー802、一对の第2のフィンガー804、および一对の外側フィンガー806を含む複数の曲げフィンガー、並びに接続ピン808を備える上曲げ工具800が示されている。複数のフィンガーは、上曲げ工具に波形の表面を提供する。各フィンガーは、接続ピン808の作動により独立に下方に移動可能である。この特定の実施形態に示されているように、第1の長さを有する中心フィンガー802、および、前記中心フィンガー802の側部にあり、第1の長さより短い第2の長さを有する一对の第2の可動フィンガー804、および、第2の長さより短い第3の長さを有する第3の対のフィンガー806によって、波形の表面が形成されている。波形の表面は、頂部にある各フィンガーの近位端820によって提供される。湾曲した凹状の端部、ジグザグ状の端部、およびその組み合わせなどの他の近位端820の形状が使用可能であることに留意されたい。

40

【0183】

図9は、波状に起伏する/波形の表面を有する曲げベース用具910；上曲げ押圧具9

50

12の一部を形成し、中心フィンガー914、一对の第2のフィンガー916、一对の中間フィンガー918および一对の外側フィンガー920を含む複数のフィンガー；を具備する折り畳みプレス900（図7Aの740）内の構成要素の配置の側面図を示す。更に、波状起伏のある/折り畳まれたデバイス922が示されている。操作中、中心フィンガー914をデバイス432上に下降させ、その後、順番に2つの第2のフィンガー916、2つの中間フィンガー918および2つの外側フィンガー920を下降させ、それによってデバイス432が、デバイス922によって表されるような波形の表面の形状を得るようにする。次いで、デバイス922をプッシュブロック706（図7A）でカプセル化装置750の中に押し込む。フィンガーの他の移動順序（上下）が起こるプレスなどのプレス装置の他の実施形態が使用可能であることに留意されたい。例えば、中心フィンガーと一緒に、側部にある2つのフィンガー（第2のフィンガー）が下降した後、中間フィンガーなどが下降するようにフィンガーを作動させてもよく、又は全てのフィンガーを一緒に下方にプレスさせてもよい。更に代わりに、一体化デバイスが配置されるベースを形成するように可動フィンガーの配列が配置され、操作するときに、フィンガーを各上曲げ工具の方に上方に移動させることによってプレスが達成されるように、プレスデバイスを構成してもよい。

10

【0184】

図10は図7Aのプッシュブロック706に対応するプッシュブロック1000の斜視図を示す。典型的には、プッシュブロック1000は、図7Aの曲げベース710の波形の表面と一致する波形の表面1002を有する。

20

【0185】

ここで、本発明の別の好ましい実施形態による、本質的に平面状の送達デバイス1100およびデバイスの異なる構成要素1102、1104、1106および1108の斜視側面図を示す図11Aから図11Eを参照する。この特定の実施形態によれば、デバイス1100は、複数の穿孔1110を有し、薬剤を担持する内部マトリックス1104を収容するフレーム1106を挟持する2つの外層1102および1108から構成されている。層1102および1108は、同じ材料で形成されても又は異なる材料で形成されてもよく、同じ厚さを有しても又は異なる厚さを有してもよいが、層1102および1108が同じポリマー材料で形成され、実質的に類似の厚さを有することが好ましい。最も好ましくは、層1102および1108は図1Bのシート材料104で製造されている。好ましくは、フレーム1106は図1Bの材料108で製造されている。フレームは1つ以上のポリマー層を含んでもよい。フレームは連続であっても又は不連続であってもよい。内層は、好ましくは、図1Bに例示されるように、薬剤102を含む材料109を含む。

30

【0186】

ここで、本発明の別の好ましい実施形態による、同様に図1Bの方法によって製造された本質的に平面状のデバイス1200の斜視側面図を示す図12Aから図12Eを参照する。図示されているように、外層1202および1208は封止されて（濡れたときのみ、薬剤を透過できるようになるように）、セグメント1206から構成された区画1210の配列を収容するフレーム1206を封入し、各区画は別々のセグメント1204に薬剤放出製剤を担持する。図にミリメートルで記載されている寸法は、説明を目的とし、限定するものではないと解釈されなければならない。この特定の実施形態によれば、デバイス1200は、2つの外層、上外層1202および下外層1208を含む。フレーム1206は下層1208上に取り付けられ、内層セグメント1204はフレーム1206の中に挿入される。次いで、上層1202をフレーム1206上に、および内部セグメント1204上に取り付ける。

40

【0187】

図13Aから図13Bは、それぞれ、本発明の好ましい実施形態による、図1Bの方法により製造された、カプセル化された折り畳まれたデバイス1300の側面図と断面図を示す。カプセル化された送達デバイスは、カプセルベース1304とキャップ1306を含むカプセル1302を含み、キャップは、カプセルベースときっちり嵌る関係で重なり

50

合う部位 1308 を形成するように垂直に取り付けることができる。

【0188】

カプセル 1302 内に配置された折り畳まれたデバイス 1310 は、図 1B の剤型 182 と類似していても又は同一であってもよい。典型的には、折り畳みは、折り畳まれたデバイスの投影面積が、展開されたデバイス 172 の 50% 未満、好ましくは 30% 未満、場合によっては更に 20% 未満となるようにする。図にミリメートル寸法で記載されている寸法は、説明を目的とし、限定するものではないと解釈されるべきである。

【0189】

幾つかの実施形態では、折り畳まれたデバイスは、典型的には、展開されたデバイスの幅に平行に折り畳まれており、第 1 の軸 1312 に関する対称な鏡像である折り目を有し、第 1 の軸から離れるように延びるとき、折り目の振幅 1314、1316、1318 がだんだん小さくなり、そのため第 1 の軸に垂直な第 2 の軸 1320 の 2 つの端部から力を加えたとき、折り畳まれたデバイスがプレスされて、少なくとも部分的に円形の断面 1322 を達成し、カプセル 1302 に容易に挿入されるように設計されている。

【0190】

明瞭に分かるように、別々の実施形態の状況に明確に記載されている本発明のある特定の特徴は、単一の実施形態で組み合わせて提供されてもよい。逆に、単一の実施形態の状況で簡潔に記載されている本発明の様々な特徴は、別々に又は任意の好適な部分的な組み合わせで提供されてもよい。

【0191】

本発明をその特定の実施形態に関連して説明してきたが、多くの代替、変更、および変形が当業者に明らかであることが明白である。

【0192】

本明細書に記載されている全ての出版物、特許、および特許出願は、参照によりその内容全体が本明細書に組み込まれる。

【図 1A】

【図 1B】

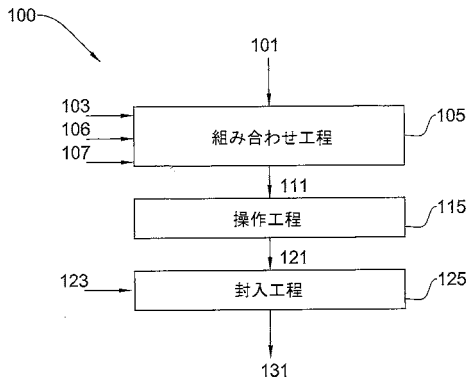


図 1A

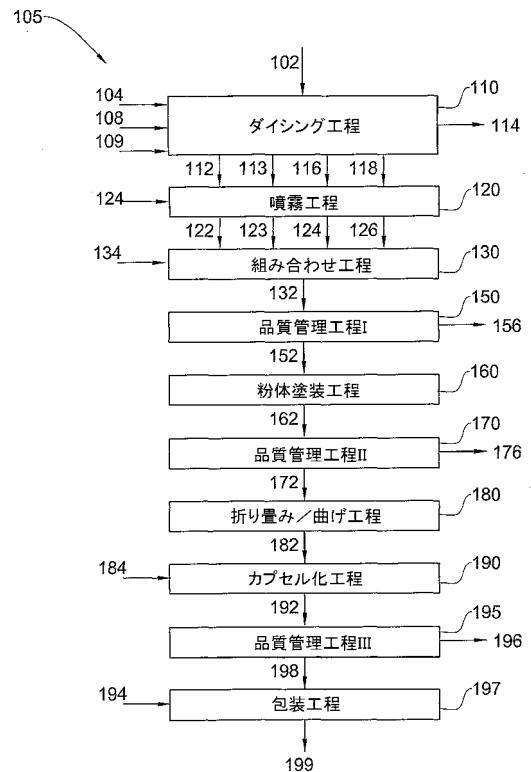


図 1B

10

20

【 図 2 】

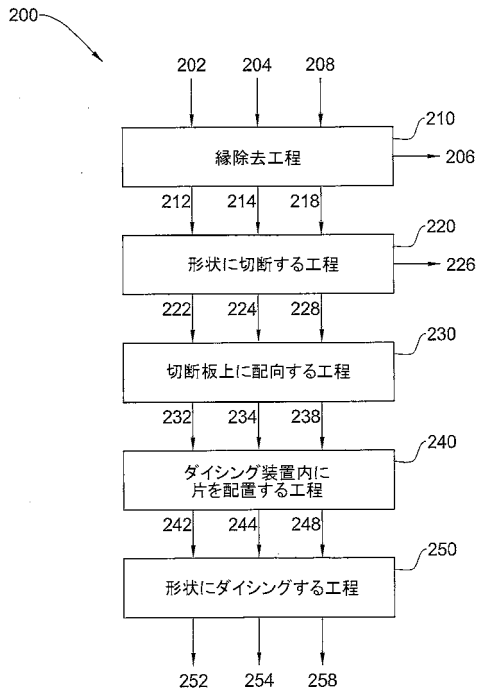


図 2

【 図 3 】

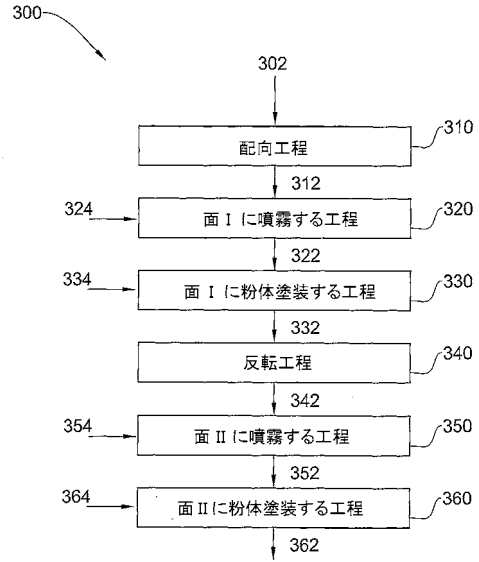
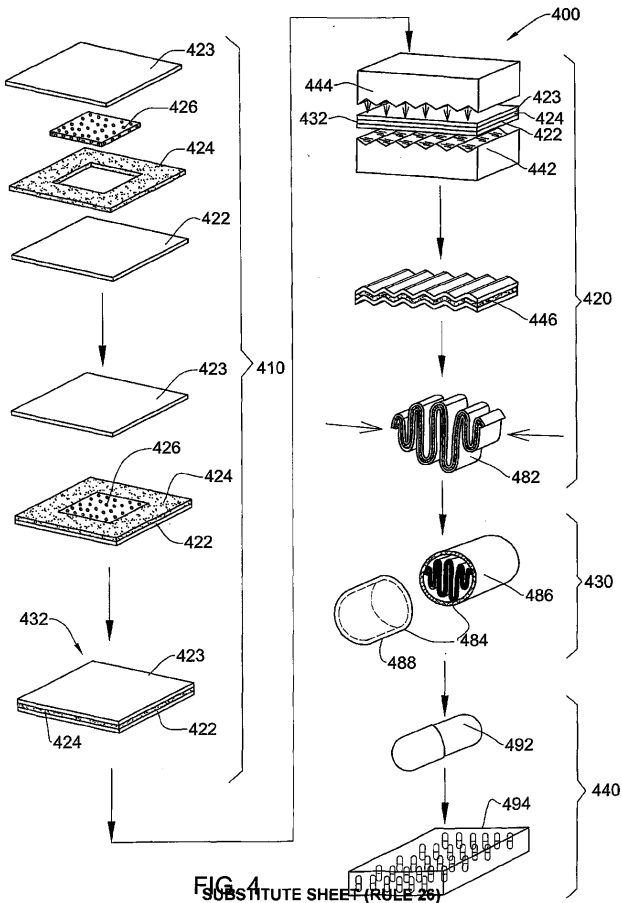
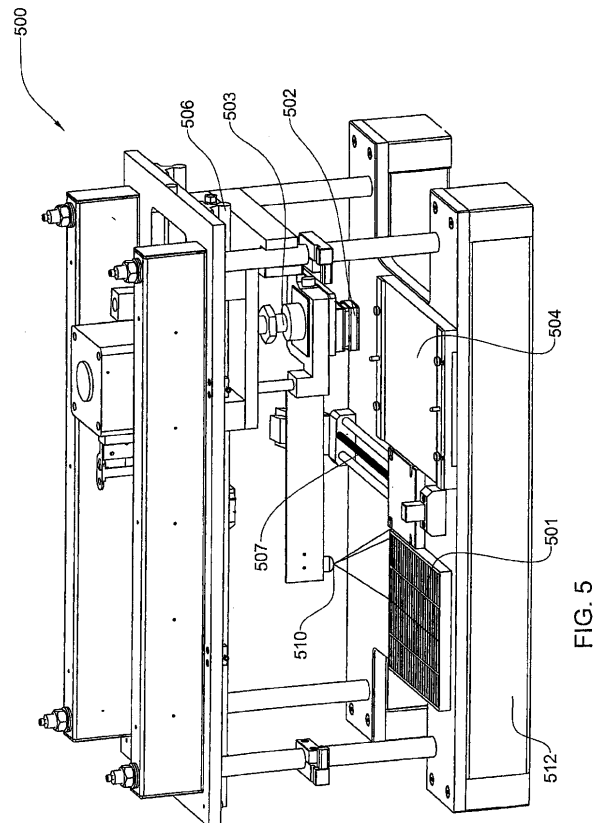


図 3

【 図 4 】



【 図 5 】



【 図 6 A 】

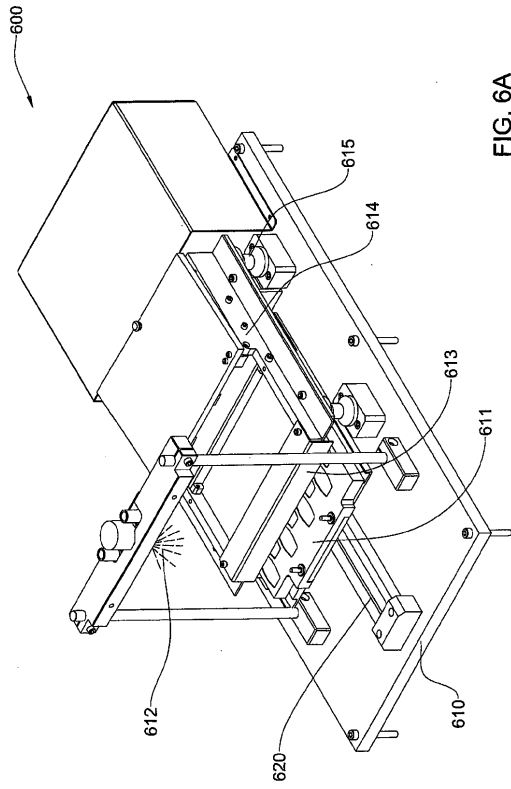


FIG. 6A

【 図 6 B 】

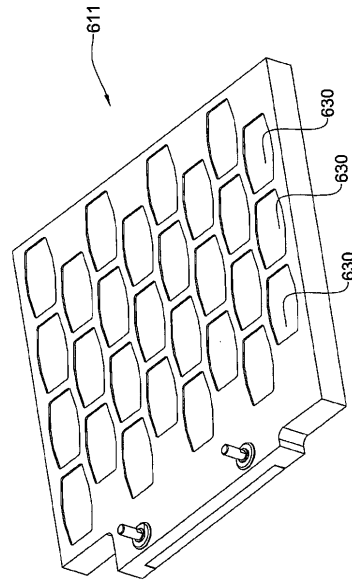


FIG. 6B

【 図 7 A 】

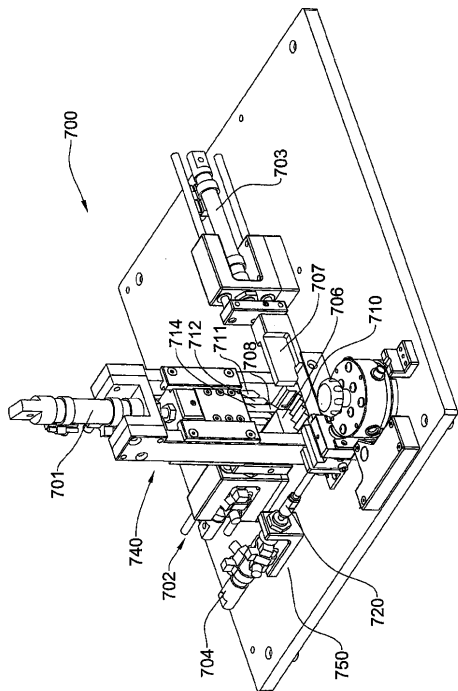


FIG. 7A

【 図 7 B 】

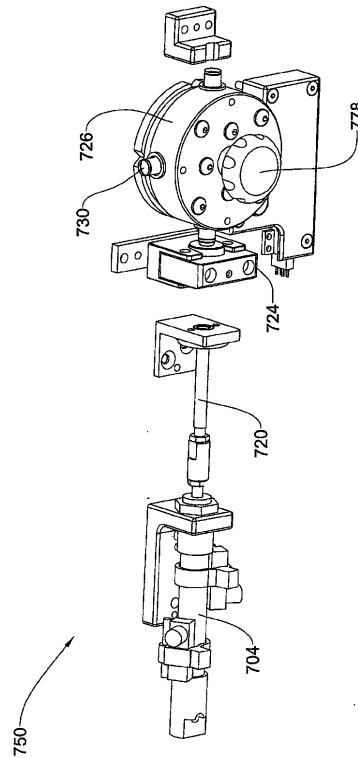


FIG. 7B

【 図 8 】

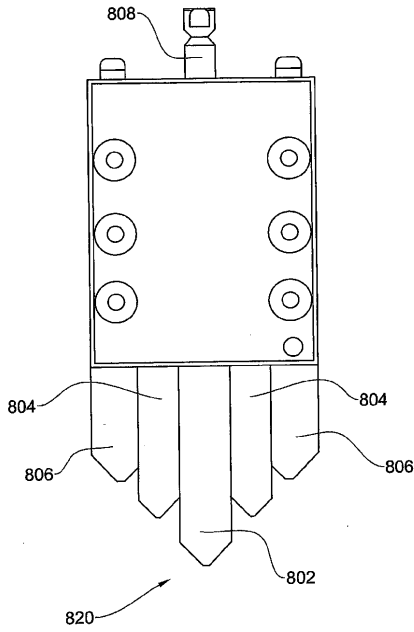


FIG. 8

【 図 9 】

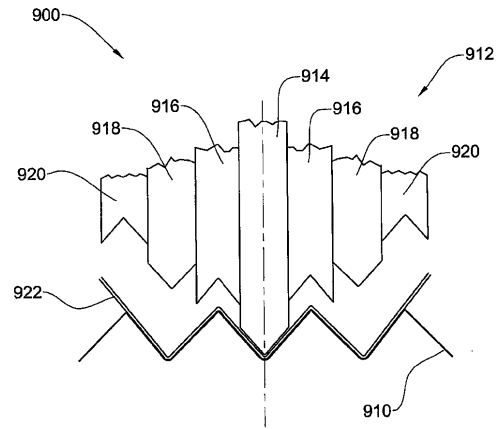


FIG. 9

【 図 10 】

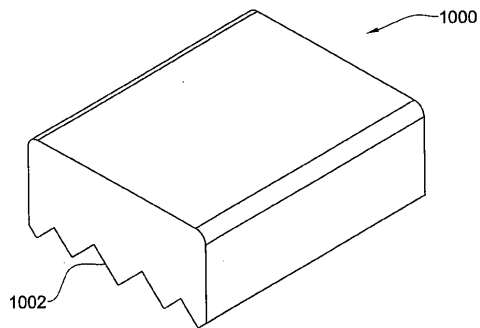


FIG. 10

【 図 11 】

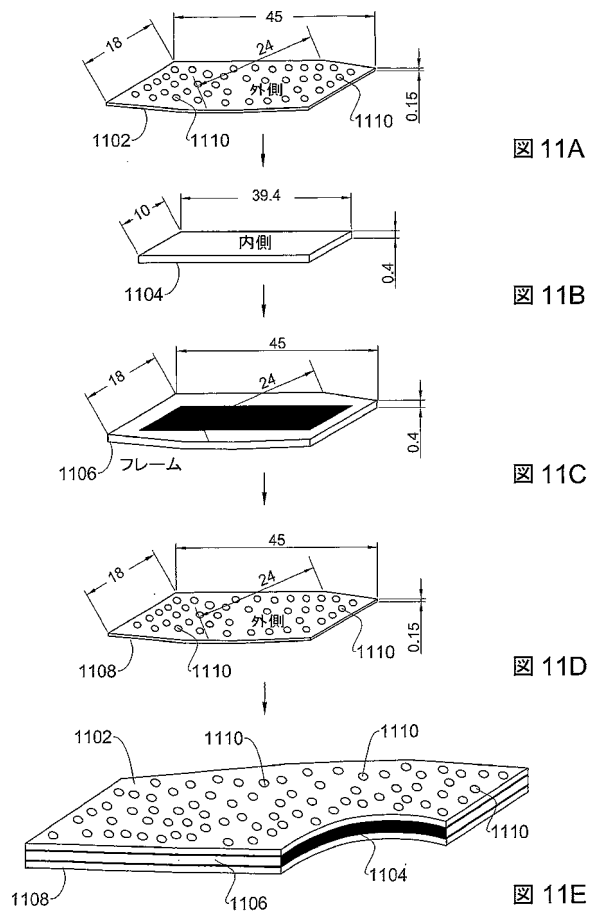


図 11A

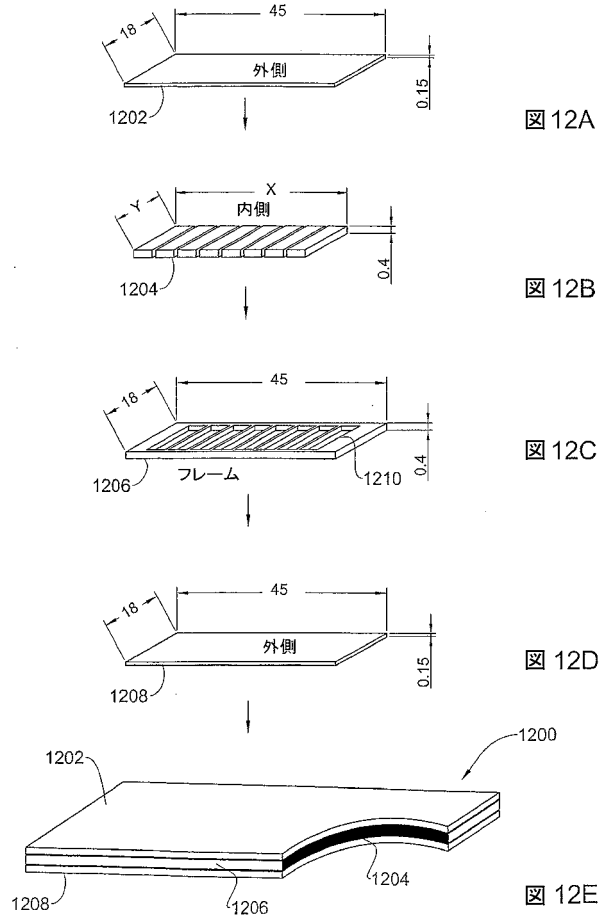
図 11B

図 11C

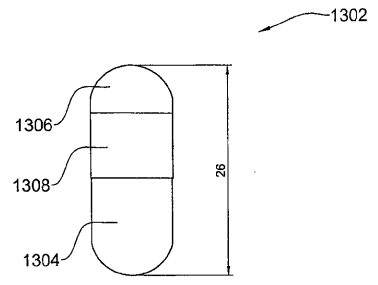
図 11D

図 11E

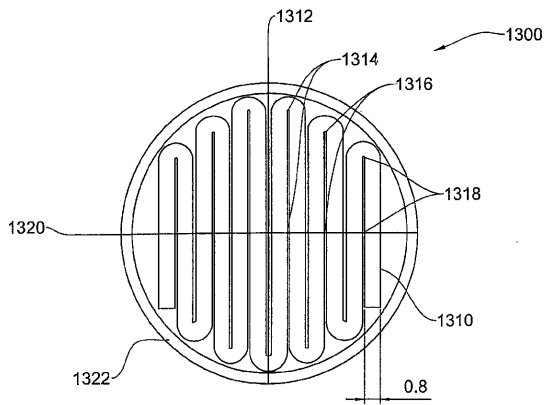
【 図 1 2 】



【 図 1 3 A 】



【 図 1 3 B 】



【手続補正書】

【提出日】平成25年3月27日(2013.3.27)

【手続補正2】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0018

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0018】

【図1A】本発明の一実施形態によるコンパクト化された薬剤送達デバイスを製造する方法の主なプロセス工程を示す単純化されたフローチャートである。

【図1B】本発明の好ましい実施形態によるカプセル化された折り畳まれた剤型を製造する方法を示す単純化されたフローチャートである。

【図2】図1Bのダイシング工程の詳細を示す単純化されたフローチャートである。

【図3】図1Bの粉体塗装工程の詳細を示す単純化されたフローチャートである。

【図4】図1Bの方法の主な工程の概略図である。

【図5】本発明の好ましい実施形態による、ダイシングし、層を組み合わせて、一体化デバイスにするための装置の単純化された斜視図である。

【図6A】本発明の好ましい実施形態による、一体化デバイスを粉体塗装するための装置の単純化された斜視図である。

【図6B】図6Aの粉体塗装のためのシステムの一部を形成する摺動板の単純化された斜視図である。

【図7A】本発明の好ましい実施形態による、デバイスを折り畳むための装置の単純化された斜視図である。

【図7B】本発明の好ましい実施形態による、折り畳まれたデバイスをカプセルに挿入するための装置の単純化された斜視図である。

【図8】本発明の好ましい実施形態による一体化デバイスを折り畳むための装置の一部を形成するプレスの上面の単純化された側面図である。

【図9】本発明の別の好ましい実施形態による、積層デバイスを挟持するときのプレスの2面の単純化された側面図である。

【図10】本発明の好ましい実施形態による、折り畳み装置とカプセル化装置の間を統合するプッシュブロックの単純化された斜視図である。

【図11】図11Aから図11Dは、本発明の好ましい実施形態による、図1Aの方法により製造された、本質的に平面状の楕円形の送達デバイスの構成要素の側面図である。図11Eは、本発明の好ましい実施形態による、図1Aの方法により製造された、2つの外層に孔を有する一体化デバイスの側面図である。

【図12】図12A、図12C、及び図12Dは、本発明の別の好ましい実施形態による、図1Aの方法により製造された一体化デバイス(図12E)を形成するために、薬剤が別々の区画(図12B)に組み込まれている本質的に平面状の送達デバイスの構成要素の側面図である。図12Bは、本発明の別の好ましい実施形態による、図1Aの方法により製造された一体化デバイス(図12E)を形成するために、薬剤が組み込まれている別々の区画(図12B)の側面図である。図12Eは、本発明の別の好ましい実施形態による、図1Aの方法により製造された一体化デバイスの側面図である。

【図13A】本発明の好ましい実施形態による、図1Aの方法により製造された、カプセル化された折り畳まれた送達デバイスの側面図である。

【図13B】本発明の好ましい実施形態による、図1Aの方法により製造された、カプセル化された折り畳まれた送達デバイスの断面図である。

【手続補正3】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

胃滞留性経口薬剤送達デバイスであって、

前記デバイスは、経口摂取用の折り畳まれた形状から、胃滞留用の展開された形状に展開されるように構成され、

前記デバイスは、機能層を挟持する 2 つの外層を含み；

前記機能層が、薬剤または薬剤放出製剤を含む少なくとも 1 つの層を含み；

前記機能層は、前記デバイスに十分に機械的強度を与え、前記デバイスが展開されるときに、胃滞留性を得るように前記展開された形状の保持を可能にし；

少なくとも 1 つの前記外層は穿孔を有する、

胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 2】

前記折り畳まれた形状において、前記デバイスは、複数の折り目とデバイス軸とを有し、前記折り目は、部分的に丸みのある断面を形成するように、前記デバイス軸から離れるように伸びるとき、振幅がだんだん小さくなる、請求項 1 に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 3】

前記穿孔は、前記外層の両方に形成される、請求項 1 または 2 に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 4】

前記外層は、腸内で分解可能である、請求項 1 から 3 のいずれか 1 項に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 5】

前記外層及び前記機能層が組み立てられた後に、前記穿孔が作製され、前記デバイスが形成される、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 6】

前記穿孔は、前記外層及び前記機能層の組み立ての前に、それぞれの前記外層に作製され、前記デバイスが形成される、請求項 1 から 4 のいずれか 1 項に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 7】

前記穿孔は、複数の穴部 (holes) を有する、請求項 1 から 6 のいずれか 1 項に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 8】

前記穿孔は、複数の孔部 (pores) を有する、請求項 1 から 7 のいずれか 1 項に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 9】

前記穿孔は、1 以上の：所望の寸法；所望の分布パターン；所望の形状；及び所望の穿孔量を有するように形成される、請求項 1 から 8 のいずれか 1 項に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 10】

前記機能層は、前記薬剤または薬剤放出製剤を担持する内部マトリックス、及び前記機械的強度を前記デバイスに与えるフレームを有する、請求項 1 から 9 のいずれか 1 項に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 11】

胃内容物内で可溶性の樹脂、及び胃内容物内ですぐに可溶性でない樹脂のうち少なくとも 1 つを含む、請求項 1 から 10 のいずれか 1 項に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 12】

前記胃内容物内で可溶性の樹脂は、ヒドロゲル、非ヒドロゲル及びこれらの組み合わせ

からなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 1 3】

前記胃内容物内で可溶性の樹脂は、ヒドロゲルであり、前記ヒドロゲルは、タンパク質、多糖類、ゼラチン、ポリデキストロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒプロメロース、ヒドロキシエチルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、メチルセルロース、ポリエチレンオキッド、ポリビニルアルコール、及びこれらの 2 以上の組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 1 4】

前記胃内容物で可溶性の樹脂は、ヒドロゲルであり、前記ヒドロゲルはゼラチンである、請求項 1 1 に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 1 5】

前記胃内容物で可溶性の樹脂は、ヒドロゲルであり、前記ヒドロゲルはヒドロキシプロピルセルロースである、請求項 1 1 に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 1 6】

前記胃内容物で可溶性の樹脂は、ヒドロゲルであり、前記ヒドロゲルはヒプロメロースである、請求項 1 1 に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 1 7】

前記胃内容物ですぐに可溶性でない樹脂は、腸溶性の樹脂または非腸溶性の樹脂である、請求項 1 1 に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 1 8】

前記胃内容物ですぐに可溶性でない樹脂は、腸溶性の樹脂であり、前記腸溶性の樹脂は、セラック、セラセフェート、ヒプロメロースフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート、ポリビニルアセテートフタレート、アルギン酸塩、カルボキシメチルセルロース、ポリメタクリレート共重合体、これらの塩、及びこれら 2 以上の組み合わせからなる群から選択される、請求項 1 1 に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 1 9】

前記胃内容物ですぐに可溶性でない樹脂は、腸溶性の樹脂であり、前記腸溶性の樹脂はポリメタクリレート共重合体である、請求項 1 1 に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

【請求項 2 0】

可塑剤をさらに有する、請求項 1 から 1 9 のいずれか 1 項に記載の胃滞留性経口薬剤送達デバイス。

フロントページの続き

(72)発明者 バルシェイ、 アブナー

イスラエル国 9 0 8 0 5 メバセレット ツィオン ハイグフェン ストリート 2 5 / ビー

(72)発明者 ヨーフェ、 エリツ

イスラエル国 9 9 8 3 5 スリジム ヘーシュコロット ストリート 5 6

Fターム(参考) 4C047 AA22 AA40 BB07 BB09 BB11 BB18 BB19 BB30 BB35 CC14

CC16 CC19 GG10 LL12

4C076 AA53 FF31 FF68 GG31 GG37

【外国語明細書】

- 1 -

TITLE OF THE INVENTION
**METHOD AND APPARATUS FOR FORMING DELIVERY DEVICES FOR
ORAL INTAKE OF AN AGENT**

5

FIELD OF THE INVENTION

This invention relates generally to methods and apparatuses for forming delivery systems for the controlled release of active agents and more preferably for forming
10 delivery system with gastroretentivity.

BACKGROUND OF THE INVENTION

Many controlled release dosage forms have been developed for the delivery of pharmaceutical drugs for prolonging the release and absorption of the drug in the alimentary canal. Similarly, many methods and types of apparatus have been invented
15 to produce such drugs. For example, US 5,472,710 to Klokkers-Bethke et al., discloses a pharmaceutical preparation to be administered orally with controlled release of an active substance and a method for the manufacture of the preparation.

US 6,669,954 to Crison et al., discloses devices for controlled release of drugs.

US 6,685,962, to Friedman et al., discloses gastro-retentive controlled release
20 pharmaceutical dosage forms.

US 6,911,217 to Gren et al., discloses a controlled release bead, a method for producing the same and a multiple unit formulation comprising the bead.

WO 03/105812 A1 describes an extruded pharmaceutical product for retention in the stomach; comprising a sheet of hydratable polymer of a size that does not exit the
25 stomach; a shaped sheet; a planar sheet that is rolled or folded or otherwise compacted; and a sealed hollow tubular extrudate.

WO 2005/009199 describes an automated process and apparatus for making a gastro retentive device, having a pouch assembly or capsule assembly.

Despite the numerous advances in the development of controlled release delivery formulations, there is still a need to develop apparatus and methods for reliable mass production of agent delivery formulations.

SUMMARY OF THE INVENTION

5 The present invention provides, in accordance with a first of its aspects, a method for producing an agent delivery device for oral intake, the method comprising:

- (i) assembling one or more layers comprising one or more materials with an agent or an agent-releasing formulation to form an intergraded device;
- (ii) folding said integrated delivery device to form a folded integrated
10 delivery device; and
- (iii) at least partially enclosing said folded delivery device to a form suitable for oral delivery.

The delivery device may be a single layer device or a multi-layered device. The layers are preferably made of a polymeric composition, each layer comprising a single
15 polymer or a combination of polymers, and the composition of polymers in one layer may be the same or different from that of other layers in the device. The layers may also be divided into compartments of the same or different constituents.

The invention also provides, in accordance with a second of its aspects, an agent delivery device for oral intake comprising a folded single or multi-layered integrated
20 device comprising the agent or agent releasing formulation, the folded integrated device being at least partially enclosed within or by an enclosure, whenever the device is produced by the method of the invention. The oral delivery device serves as a platform for the delivery of any agent, the oral intake of which is required. The various applications will be dictated by the agent selected, the type of polymers selected, the
25 type of enclosure etc, etc.

The agent, which as will be further described hereinbelow, may be for oral intake either for purposes of therapy (e.g. a drug), diagnostics (e.g. a contrasting agent), or for a subject's general health (e.g. a nutrient). It is preferable that the agent be releasable from the device.

Due to the characteristic features of the integrated device obtained in accordance with the invention, the release of the agent from the device, once wetted by gastric medium, is in a controlled, while being retained in the gastrointestinal tract.

The invention also provides, in accordance with a third aspect, a system for
5 producing an agent-delivery device for oral intake, the system comprising:

- (i) an assembly apparatus adapted to assemble one or more layers comprising one or more materials and an agent or an agent-releasing formulation to form an intergraded device comprising said agent or agent-releasing formulation;
- 10 (ii) a folding apparatus adapted to fold the integrated device into a folded integrated device; and
- (iii) an enclosing apparatus adapted to at least partially enclose the folded integrated device within an enclosure to form a device in a form suitable for oral delivery.

15 It is to be noted that the invention also provides a folding apparatus per se, for folding a single or multi-layered sheet which may be the same or different from those defined herein. The folding apparatus, according to this aspect of the invention comprises a primary press with two opposite faces, each face having a corrugated surface with ridges of one corrugated surface being essentially opposite to troughs of
20 the other corrugated surface and essentially fitting one into the other; whereby upon placing at least a portion of the single or multi-layered sheet in the press and pressing the two opposite faces one versus the other a three dimensional device having at least said portion undulated is formed with undulations that correspond in shape to that of said corrugated surfaces. The folding apparatus may comprise a secondary press
25 comprising opposite faces perpendicular to the faces of said primary press and adapted to press the undulated device so as to form a more compacted folded device having a dimension which is preferably at least five times smaller than that of the sheet prior to pressing.

With respect to the folding apparatus there is thus also provided a method for
30 folding a single or multi-layered sheet comprising:

- (i) placing said single or multi-layered sheet in a folding apparatus in accordance with the invention;

- 4 -

(ii) pressing two opposite faces of the press one versus the other to form an undulated, three dimensional device with undulations that correspond in shape to that of said corrugated surfaces; and

(iii) optionally, pressing two opposite faces perpendicular to the direction of press applied in step (ii).

BRIEF DESCRIPTION OF THE DRAWINGS

In order to understand the invention and to see how it may be carried out in practice, a preferred embodiment will now be described, by way of non-limiting example only, with reference to the accompanying drawings, in which:

10 **Figure 1A** is a simplified flowchart illustrating the major process steps of a method for producing a compacted agent delivery device in accordance with an embodiment of the present invention;

Figure 1B is a simplified flowchart illustrating a method for producing an encapsulated folded dosage form in accordance with a preferred embodiment of the present invention;

Figure 2 is a simplified flowchart illustrating details of a dicing step of **Fig. 1B**;

Figure 3 is a simplified flowchart illustrating details of a powdering step of **Fig. 1B**;

20 **Figure 4** is a schematic pictorial illustration of the main steps of the method of **Fig. 1B**;

Figure 5 is a simplified perspective view of an apparatus for dicing and assembling layers into an integrated device in accordance with a preferred embodiment of the present invention;

25 **Figure 6A** is a simplified perspective view of an apparatus for powdering an integrated device in accordance with a preferred embodiment of the present invention;

Figure 6B is a simplified perspective view of a sliding board forming part of the system for powdering of **Fig. 6A**;

Fig. 7A is a simplified perspective view of an apparatus for folding a device, in accordance with a preferred embodiment of the present invention;

30 **Fig. 7B** is a simplified perspective view of an apparatus for inserting a folded device in to a capsule, in accordance with a preferred embodiment of the present invention;

- 5 -

Figure 8 is a simplified side view of an upper face of a press forming part of an apparatus for folding an integrated device in accordance with a preferred embodiment of the invention;

Figure 9 is a simplified side view of two faces of a press while sandwiching a laminated device in accordance with another preferred embodiment of the invention;

Figure 10 is a simplified perspective view of a push block integrating between the folding apparatus and encapsulating apparatus, in accordance with a preferred embodiment of the invention;

Figure 11A-11E show a side view of components (**Figs. 12A-12D**) of an essentially planar oval delivery device and the integrated device (**Fig. 12E**) with pores on the two external layers, produced by the method of **Fig. 1A**, in accordance with a preferred embodiment of the present invention;

Figure 12A-12E show a side view of components (**Figs. 13A-13D**) of an essentially planar delivery device with the agent being incorporated into separate compartments (**Fig. 13B**) to form the integrated device (**Fig. 13E**) produced by the method of **Fig. 1A**, in accordance with another preferred embodiment of the present invention;

Fig. 13A-13B shows a side and cross-sectional view of an encapsulated folded delivery device produced by the method of **Fig. 1A**, in accordance with a preferred embodiment of the present invention.

DETAILED DESCRIPTION OF THE INVENTION AND SOME NON-LIMITING EXEMPLARY EMBODIMENTS

The present invention is directed to methods and apparatuses for producing agent delivery devices for oral intake and particularly to compacted laminated gastro-retentive/controlled release dosage forms. The dosage forms typically comprise at least one active agent which is physically retained within or on at least one compartment (section) or layer of the device. The compartment may at least partially surround the agent, or entrap the agent or the agent may be embedded or adsorbed into a layer, as will be further discussed hereinbelow. Additionally or alternatively, the agent may be bound chemically to one or more compartments/layers of the device. The structure containing the agent may be further surrounded by an at least partially enclosing frame

so as to form a generally planar assembly. Sometimes the assembly will have external layers affixed thereto so as to form a laminated device.

GLOSSARY

In the following description and claims use will be made, at times, with a variety of terms, and the meaning of such terms as they should be construed in accordance with the invention is as follows:

By "***an agent***" is meant an entity, a substance or a chemical capable of producing an effect. The agent may be a pharmaceutical drug, a substance, such as a contrasting agent to be used for diagnostic or, a nutritional substance. As will be appreciated the invention is not limited to any specific agent and generally it may be any agent that is administered orally for either systemic effect or a local effect within the gastro-intestinal (GI) tract. The agent may be incorporated in the delivery device in its active form or in a pro-active form, e.g. as a pro-drug, such that only upon contact with body fluids (e.g. gastric content), it is converted to its active form.

By "***an agent releasing formulation***" is meant a formulation comprising the agent and at least one pharmaceutically acceptable carrier as well as formulations in which the agent is attached (physical or chemical attachment) to or in a nano- or microparticles, powder, liquid or compressed solids or to a matrix. The agent-releasing formulation may include other pharmaceutically acceptable excipients, as known to those versed in the pharmacy. In the following description the term *agent* and *agent-releasing formulation* may be used interchangeably to denote the agent either in a free form or as part of a formulation.

As used herein, "***a drug***" is meant for any substance used for the treatment, or prevention of a disease, syndrome or a symptom, or to a medicament comprising an active component.

As used herein, "***an integrated device***" is meant for any dosage form having a structure composed of different parts which are united together in one functional and physical whole, to provide, under essentially dry conditions, a structurally stable unified form. A preferred form of an integrated device in accordance with the invention is that wherein the one or more layers are laminated so as to form a laminated device.

- 7 -

As used herein, "*laminated*" is meant for a device comprising two or more layers/sheets (which may be the same or different), physically or chemically attached/bound together.

As used herein, "*a laminated device*" is meant for a device consisting of two or more separate layers/films joined together to form a substantially flat plate or sheet, where the separate components still remain in separate phases.

As used herein, "*a folded device*" is meant for a device that had been manipulated by one or more of folding about fold lines, bending, twisting, wrapping, winding, rolling, crimping and the like. For example, and without being limited thereto, folding may be parallel to the width of the unfolded device and designed to have folds which are symmetric mirror images about a first axis. This manner of folding may provides an accordion-like configuration for an originally essentially planar device; or the folding may be such that the folded device has folds of increasingly smaller amplitudes upon extending away from the first axis so as to form a partially rounded cross section; yet, a further example is of a folds of increasingly larger amplitudes upon extending away from one end of the first axis to its other end, so as to form a fan-like configuration. An example of a folded device is illustrated in Fig. 4.

As used herein, "*a delivery device*" is meant for any biocompatible dosage form for the delivery, preferably by oral intake, of an agent or an agent-releasing formulation. More specifically, the delivery device comprises the integrated/laminated device folded and enclosed within an enclosure. In the context of one preferred embodiment of the invention, the delivery device is a gastroretentive dosage form.

As used herein, "*unfolded*" is meant for an essentially and generally planar configuration of the device. The term "*essentially planar*" or "*generally planar*" denotes a fully planar as well as wiggly or wavy shape of the device. Unfolding denotes any form of expansion of the device, which may result from unwinding, unrolling, inflating, swelling, and the like. Following expansion in the stomach, the unfolded and essentially planar device maintains its firmness due to its unique characteristics, as exemplified below

As used herein, "*gastro-retentive*" or "*gastro-retentivity*" is meant the maintenance or withholding of the agent carried by the delivery device in the GI tract (either after being released from or still in association with one or more of the device's

- 8 -

compartments/layers), for a time period longer than the time it would have been retained in the stomach when delivered in a free form or within a gastro-intestinal delivery vehicle which is not considered gastro-retentive. Gastro-retentivity may be characterized by retention in the stomach for a period that is longer than the normal emptying time from the stomach, i.e. longer than about 2 hours, following an average meal, particularly longer than about 3 hours and usually more than about 4, 6, 8 or 10 hours. Gastroretentivity typically means retention in the stomach from about 3, 4, 6, 8 or at times 10 hours up to about 18 hours. It is however noted that in accordance with the invention, retention of the gastroretentive delivery device is not observed after more than 48 hours after administration, and preferably not after 24 hours.

As used herein, "**controlled-release**" is meant for a dosage form that releases the agent contained in it in a controlled rate, which is usually slowed down or delayed or accelerated as compared to the natural dissolution rate of the agent in the liquid (typically aqueous) medium, e.g. the gastric fluid or simulated gastric fluid.

As used herein "**enclosing**" is meant for containing, especially so as to envelop or shelter the device in a container. The container (sometimes termed herein "envelop" or "enclosure") may be, without being limited thereto, a capsule (soft or solid) containing the folded device, an elongated tube, a ring or a thread (one or more) surrounding the folded device, a polymeric coating (e.g. a polymeric thread wrapping the device in a manner resembling a cocoon), a polymer or gel matrix embedding the folded device, enclosing by molding or pressing to a form of a tablet and the like.

As used herein, "**coating**" is meant for the application of a layer of a substance to a surface for protection or modification of the external properties (such as adhesiveness) of the surface.

As used herein, "**powdering**" is meant for powder coating, e.g. by spreading of powder on a surface. The spreading of the powder may be preceded with the application on the surface to be powdered with suitable adhesive agents.

As used herein, "**a polymer**" or "**polymeric composition**" is meant for a single or combination of polymers exemplified by, but not limited to, degradable polymers, non-degradable polymers, as well as a combination of at least degradable polymer and at least one non-degradable. A polymer may degraded in the stomach or in the intestine either through its solubility, chemical degradation such as hydrolysis of esters or

- 9 -

solubilization in the gastric or the intestinal media, or through disintegration that is caused by the mechanical forces applied by the stomach on any solid content, or by a combination of both.

It is noted that as used in the specification and claims, the forms "*a*", "*an*" and
5 "*the*" include singular as well as plural references unless the context clearly dictates otherwise. For example, the term "*an agent*" denotes one or more agents being the same.

Further, as used herein, the term "*comprising*" is intended to mean that the methods, system or apparatuses of the invention may include the recited elements but not excluding other elements. The term "*consisting essentially of*" is used to define that the
10 methods, system or apparatuses include the recited elements but exclude other elements that may have an essential significance on the structure and function of the resulting delivery device. For example, a delivery device consisting essentially of three laminated layers will not include or include additional layers. "*Consisting of*" shall thus mean excluding more than trace elements of other components/layers. Embodiments defined by
15 each of these transition terms are within the scope of this invention.

Further, all numerical values, e.g. when referring the amounts or ranges of the components constituting the composition of the invention, are approximations which are varied (+) or (-) by up to 20%, at times by up to 10% of from the stated values. It is to be understood, even if not always explicitly stated that all numerical designations are
20 preceded by the term "*about*".

According to one embodiment, the polymer soluble in gastric content comprises one or more polymers selected from a hydrogel-forming polymer, a non-hydrogel polymer, or any combination thereof. Non-limiting examples of hydrogel-forming polymer comprise proteins, polysaccharides, including gums, gelatin, chitosan,
25 polydextrose, cellulose derivatives, such as high molecular weight grades of hydroxypropyl cellulose, hypromellose, hydroxyethyl methyl cellulose, hydroxyethyl cellulose, methyl cellulose, polyethylene oxides, polyvinyl alcohols, soluble derivatives of any one of the above as well as any combination of two or more thereof. Non-limiting examples of non hydrogel polymer comprise povidones (PVP), povidone, and
30 vinyl acetate copolymers (copovidone), methacrylic acid copolymer with dimethyl amino ethyl methacrylate (Eudragit E™), low molecular weight grades of hydroxypropyl cellulose, propylene glycol alginate, polyethylene glycols, poloxamers

- 10 -

and soluble derivatives of any one of the above as well as any combination of two or more thereof. These soluble polymers can be further cross-linked, either with use of appropriate chemical cross-linking agent, or by physical cross-linking techniques, or via exposure to gamma radiation, to control their mechanical properties and behavior upon contact with simulated and natural gastric fluid.

According to another embodiment, the polymer may be a water insoluble polymer. A non-limiting list of polymers that are insoluble (non-degradable) comprises any polymer selected from a pharmaceutically acceptable enteric polymer, a pharmaceutically acceptable non-enteric polymer, or any combination thereof. An enteric polymer is preferably such that it is substantially insoluble at a pH of less than 5.5. Non-limiting examples of enteric polymers applicable with respect to the invention include, shellac, cellacefate, hypromelose phthalate, hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate, zein, polyvinyl acetate phthalate, aliginic acid and its salts, carboxymethyl cellulose and its salts, methylmethacrylate-methacrylic acid copolymers, including ethyl acrylate copolymers (polymethacrylates), or substantially insoluble (at pH of less than 5.5) derivatives of any one of the above as well as any appropriate combination of two or more of the above. Non-limiting examples of non-enteric polymers applicable with respect to the invention include ethylcellulose; cellulose acetate; a copolymer of acrylic acid and methacrylic acid esters, having of from about 5% to about 10% functional quaternary ammonium groups; a polyethylene; a polyamide; a polyester; polyvinylchloride; polyvinyl acetate; and a combination of any two or more thereof.

This invention is directed to methods and apparatus for producing oral delivery devices, particularly of gastroretentive delivery forms (GRDFs) and more particularly to encapsulated folded dosage forms.

Generally, the methods and apparatuses of the invention are directed to assembling dosage forms comprising an active agent, e.g. a drug contained within a formulation or within one or more material layers, and one or more layers, which are typically in the form of a single or plurality of strips that have the purpose of imparting mechanical strength as will be explained below, the strips being typically, but not exclusively, arranged so as to define a continuous or non-continuous frame. In some preferred embodiments the device has one or two external, e.g. polymeric layers. For

example, the agent-containing layer and the one or more strip are sandwiched between two layers, typically, the two external layers.

Once the layers are assembled, the integrated or laminated delivery device is folded or compacted in some other way and thereafter at least partially enclosed in a container. Preferably the folded dosage form is encapsulated.

Thus, in accordance with its broadest aspects, the invention provides a method producing an agent delivery device for oral intake, the method comprises the steps (preferably, however not exclusively, sequential steps) of assembling one or more layers comprising one or more materials with an agent or an agent-releasing formulation to form an intergraded device; folding said integrated delivery device to form a folded integrated delivery device; and at least partially enclosing said folded delivery device to a form suitable for oral delivery.

In accordance with a preferred embodiment, the one or more layers comprise one or more polymeric materials. Further, the one or more layers may comprise a single polymer or a combination comprising two or more polymers, the polymer or polymers in each layer may be the same or different from that forming another layer in the device. The polymeric material may be a soluble polymer or soluble polymer combination (ph dependent or pH independent) or a non-soluble polymer or a polymer combination, as defined hereinabove. The selection of polymer combinations for constituting each of the layers in the integrated device will be further explained hereinbelow.

In accordance with an embodiment of the present invention, the delivery device is formed from a folded integrated device that comprises two external layers sandwiching a functional layer comprising the agent or agent-releasing formulation. In accordance with this embodiment, the method comprises:

- (a) assembling two external layers made of a first material so as to sandwich a functional layer comprising one or more strips made of a second material, the functional layer comprising one or more agents in or on one or more compartments and/or layers, respectively, of the functional layer;
- (b) folding the integrated device into a folded integrated device; and
- (c) at least partially enclosing the folded integrated device.

- 12 -

In some preferred embodiments, the functional layer comprises a matrix further comprising one or more layers and the agent or agent-releasing formulation, said agent being releasable from the matrix. In some embodiments the matrix comprises a polymer or polymer combination that is insoluble in gastric content. In some other embodiments, the functional layer may comprise a combination of compartments enclosing an agent formulation and a matrix embedding the active agent. The agent within the compartments and the agent embedded in the matrix may be the same or different.

In some other embodiments, the matrix comprises at least one soluble polymer or a soluble combination of polymers in combination with at least one insoluble polymer (or insoluble combination of polymers).

It is preferable that the agent or agent-releasing formulation is releasable from the functional layer.

The one or more layers may also comprise a layer of an enforcing polymeric composition so as to provide the desired configuration of the single or multi-layered device, once unfolded (e.g. following wetting by gastric content or by a medium resembling gastric content). The desired configuration may be achieved by the incorporation of an enforcing polymeric composition having a mechanical strength enabling, upon wetting and unfolding of the device, the preservation of the unfolded configuration of the device, i.e. after ingestion. The enforcing polymeric composition may be provided over the agent carrying layer (e.g. polymeric matrix), over the compartments comprising the agent, and/or may be integrally formed with or in the agent-carrying layer.

According to one embodiment, the enforcing polymeric composition is in the form of one or more continuous or non-continuous polymer strips. For example, the strips may define a continuous or non-continuous frame at said device's periphery. The continuous or non-continuous frame may be either affixed or attached to the matrix or integrally formed with the matrix. Further, when as a strip or in a continuous form to form the so-called frame, the enforcing strip/frame may comprise a single or plurality of defects, e.g. gaps, depressions or slits, typically along the width of the strip/frame. Without being bound by theory, it is believed that such slits are essential for providing breakable areas along the strip/frame such that after a pre-determined time (e.g. when expulsion of the device from the body is desired, for example, after 12 hours) the areas

- 13 -

containing the slits weaken and break, resulting in the disintegration of the device and its eventual removal from the stomach through the pylorus sphincter.

The combination of the enforcing composition, polymeric matrix and the agent or agent-releasing formulation constitute, at times, the *functional layer* (the *functionality* 5 denoting that these combined layers constitute a significant functional portion of the delivery device, on the one hand, the gastro-retentivity, established by the enforcing layer, and the active principle ingredient, i.e. the drug, diagnostic agent etc., on the other hand). According to this embodiment, the assembly step may comprise assembling at least one layer of the enforcing composition, e.g. in a form of one or more continuous or 10 non-continuous strips, with one or more layers comprising said agent or agent-releasing formulation or with the agent or agent-releasing formulation enclosed within the enforcing strips.

In accordance with one embodiment, the strips are in the form of a frame have inner boundaries defining a void, and the method comprises assembling the frame with 15 one or more layers comprising said agent or agent-releasing formulation, such that the one or more layers comprising the agent or agent-releasing formulation is affixed, attached or integrally formed within said void. Alternatively or in addition, the agent or agent-releasing formulation may be enclosed, at least partially, within the frame.

The agent or agent releasing formulation may be contained in the device in 20 various forms. The incorporation of the agent or formulation thereof in the device is carried out in the assembly step. Thus, in accordance with an embodiment of the invention, the assembly stem comprises at least one of the following:

- 25 -- embedding said agent or agent releasing formulation into one or more layers or into one or more compartments within one or more layers (e.g. a single layer may comprise areas of different composition of the polymer material forming it thereby forming distinguishable areas/compartments within the layer and these compartments may differently carry/release the agent so as to provide a differential release profile of the agent from the device);
- 30 -- trapping said agent or agent releasing formulation within at least two layers (e.g. such that the layers form a pouch housing the agent);
- enveloping said agent or agent-releasing formulation within at least one polymeric membrane segment;

- 14 -

- attaching said agent or agent-releasing formulation to or in at least one of said one or more layers of the device, or to a carrier, the carrier may be in the form of nano- or microspheres, nano- or microcapsules comprising particulate matter (i.e. a matrix) accommodating the agent (by embedding, entrapping or having the agent affixed to the particulate's outer surface), beads coated or impregnated with the agent, granules, pellets and compressed tablets.

In order to provide the desired mechanical strength *in situ*, once the device is in an unfolded state in the stomach, it is preferable that the enforcing polymeric composition or at least one other layer of the device comprises a polymer that is insoluble in gastric juices/content. Alternatively, the mechanical strength can be provided by a combination of enteric and non-enteric insoluble polymers.

In addition to the aforementioned composition, the enforcing composition, irrespective of its shape or its number (e.g. number of strips made of the enforcing composition) within the device may further comprise a polymer, soluble in gastric content, which is either entrapped in the insoluble composition or is cross-linked in such way that it does not exude from the insoluble composition and can not be extracted without disintegrating the whole frame.

In accordance with a preferred embodiment, the device is a laminated device comprising two external layers made of a first material and sandwiching one or more layers comprising one or more strips made of a second material and comprising the agent or agent releasing formulation. The external sheets may comprise one or more polymers selected from the group consisting, without being limited thereto, polymers soluble in gastric content, polymers insoluble in gastric content, and a combination of any two or more thereof.

Nonetheless, in accordance with some other embodiments, the laminated device comprises two external layers made of a first material and sandwiching one or more layers comprising one or more strips made of a second material, such that the one or both external layers comprise the agent or agent releasing formulation. In the context of this embodiment, the agent may be embedded in as well as deposited to the outer surface of one or both external layers, e.g. by inkjet printing. An ink-jet technology that has been developed is such that allows the preparation of poly(lactic-co-polycolic acid) (PLGA) microspheres with uniform particle size distribution [Radulescu D et al.

- 15 -

Uniform paclitaxel-loaded biodegradable microspheres manufactured by ink-jet technology *Proceedings of the Winter Symposium and 11th International Symposium on Recent Advances in Drug Delivery Systems* Salt Lake city, UT, USA (2003)]. These microspheres while carrying the agent may then be affixed or attached to the one or
5 both external layers.

In accordance with one embodiment, the external layers comprise a polymer or polymer composition that is soluble in gastric content.

According to another embodiment, the external layer is comprised of a mixture of a soluble polymer and an enteric polymer. According to another embodiment, the
10 external layer comprises a cross-linked water soluble polymer, e.g. a soluble polymer cross-linked with glutaraldehyde, or an enzymatically hydrolyzed cross-linked gelatin and a derivative thereof.

Another example of external layer composition can be polyvinyl alcohol film, cross-linked with glutaraldehyde. Alternatively, said polyvinyl alcohol film could be
15 subjected to one or more freeze-thaw cycles to induce crystallization.

Yet another example of external layer composition can be polyethylene oxide film, cross-linked by gamma irradiation.

In addition to the mentioned composition, the layers independently may comprise fillers, lubricants, plasticizers and other pharmaceutically acceptable
20 processing adjuvants.

Irrespective of their composition, the one or more external layers may comprise perforations. The perforations may be generated *a priori*, i.e. before the layers are integrated into the device; as a sub-step in the assembly step or following the assembly step (i.e. after all layers are assembled together into a whole unit), however, before the
25 folding step; or the external layers may constitute a combination of materials such that when the device is wetted (or at least the external layers), perforations are produced. The dimensions, distribution pattern, shape and amount of perforations may vary between one device to another, within a layer of a single device as well as between the two external layers of a device, depending on the specific design of the delivery device
30 and the manner of their formation (e.g. mechanical slicing of holes or perforations

- 16 -

resulting from dissolution of a component of the external layer following wetting by gastric content).

The assembly of the device's layers may be facilitated by various integration/lamination techniques known to those versed in the art. The assembly may be achieved by applying onto at least portions of some of the layers an integration agent, prior to bringing the respective layers into contact. The coating may be on one or more layers. A particular example includes application to at least one surface of the external layers, the strip/frame and the layer carrying the agent or agent-releasing formulation.

In accordance with one embodiment, the integration agent is an adhering agent which may be sprayed onto at least some of the layers of the device. In accordance with this embodiment, the adhering agent is preferably an organic solvent, a mixture of organic solvents, or a mixture of organic and water-based solvents such as salt solutions. More preferably the organic solvent is ethanol or mixture of ethyl acetate and ethanol.

In accordance with some other embodiments, the assembly is facilitated by other techniques such as welding (heat-welding, welding by high frequency, welding by ultrasound etc.), by curing (e.g. heat curing), fusion or any other technique involving melting both layers to form adherence at the interface between the layers as well as pressing the layers together (with or without heating to temperatures above room/ambient temperature). The said other techniques may involve the a priori application of an agent or substance to the layer so as to facilitate the assembly, as appreciated by those versed in the art.

In another preferred embodiment, the composition of the outer layer is treated so as to modify the properties of the outer surface, e.g. so as to prevent adhering of the undulated surface of the device as a result of folding. To this end, the assembly step may further comprise coating of the outer surface of one or both external layers with an anti-adhering coating, e.g. powder coating, polymer coating, liquid spray coating, dispersion (latex) coating, etc. The application of the powder may involve the a priori application of an adhering agent as defined above so as to facilitate adherence of the powder coating onto the respective layer.

- 17 -

In accordance with one preferred embodiment of the present invention, there is provided a method for producing a laminated device, preferably a gastro-retentive dosage form, comprising:

(i) assembling a laminated device that comprises:

- 5 a) a first external layer made of a first, typically polymeric material;
- b) a frame of a second, typically polymeric, material mounted on the first external layer;
- c) a drug-releasing formulation housed within the frame; and
- d) a second external layer made of the first material and mounted on the
- 10 frame; and

(ii) folding the laminated device into a folded device; and

(iii) at least partially enclosing the folded device to produce the delivery device, preferably gastro-retentive dosage form, that can be administered orally.

15 In some preferred embodiments, the frame comprises one layer. In other embodiments, the frame comprises two or more layers. In accordance with one, non-limiting, embodiment, the frame has a thickness of around 400 microns, independent of the number of layers therein..

20 Further, in accordance with some other embodiments, the invention is directed to a method for producing an oral agent-releasing dosage form, comprising:

- (i) preparing or providing two first, essentially planar, polymeric sheet portions made of a first polymeric material that when wetted is permeable to the active agent, and a having outer boundaries;
- (ii) preparing or providing a second, essentially planar, polymeric sheet
- 25 portion made of a second polymeric material defining a frame with outer boundaries and inner boundaries, the outer boundaries being of essentially the same shape as the outer boundaries of the first polymeric sheet portion and the inner boundaries defining a void area;

- 18 -

(iii) preparing or providing a third, essentially planar, polymeric sheet portion made of a third polymeric sheet comprising an agent or agent releasing formulation releasable from the third sheet when in contact with an aqueous medium and defining a drug-containing and releasing matrix, said matrix having outer boundaries to fit within the void area;

(iv) assembling the four portions such that said third sheet is placed within the void area and the two (the second sheet portion and the third sheet portion) being jointly sandwiched between the two first polymeric sheet portions, with all the outer boundaries essentially overlapping one another thus yielding a laminated device;

(v) folding the laminated device into a form to fit into a capsule, and inserting it within a capsule made of a material that dissolves in the gastric fluids.

In some cases, this method comprises preparing first, second and third polymeric sheets made of the first, second and third polymeric materials, respectively, and cutting out the respective first, second and third polymeric sheet portions therefrom such that all sheets have essentially the same outer shape so as to facilitate the overlap between the outer boundaries thereof.

Yet further, in accordance with another embodiment, a method for producing an agent delivery device, comprising:

(i) assembling an agent or an agent-releasing formulation within a generally planar assembly to form an integrated or laminated device, wherein the generally planar assembly may comprise a single or plurality of layers and may comprise or consist of a frame;

(ii) manipulating the integrated or laminated device into a compacted integrated device, wherein the projected surface area of the compacted laminated dosage form is at least five times less than that of the integrated device; and

(iii) at least partially enclosing the compacted device to produce the gastro-retentive dosage form.

In accordance with this embodiment, the projected surface area of the compacted device may also be at least six times, at least seven times, at least eight times, at least

- 19 -

nine times and even at least ten times less than that of the integrated/laminated device form. The agent/agent releasing formulation may be assembled as part of a layer carrying the same and surrounded, at least partially, by the frame. Further, the generally planar assembly may comprise one or more external layers. A preferred embodiment in accordance with this method concerns a generally planar assembly comprising at least three integrated/laminated layers.

Further, in accordance with another embodiment of the present invention, the assembling step comprises introducing the agent or agent-releasing formulation into a layer of a second material (different from the material forming the external layers and/or the strips/frame).

As indicted above, the agent, which may be a pharmaceutical drug (or pro-drug) having a therapeutic or prophylactic effect or may be an agent useful for imaging or another diagnostic utility as well as a nutritional substance, is, in some cases, preferably provided between the at least two layers of the matrix wherein the drug is in a form selected from, but not limited to, the group consisting of a polymeric film, powder, solution, dispersion, or embedded in a semisolid, micro- or nano-spheres, micro- or nano-particles and a combination of any two or more thereof.

In some preferred embodiments, the agent is a drug that has a narrow absorption window in the gastrointestinal tract.

As appreciated by those versed in the art, the agent may be any low molecular weight compound, as well as an oligomer or polymer. In some preferred embodiments, the agent is selected from therapeutic nucleic acid, a therapeutic nucleic acid sequence, therapeutic amino acid, a therapeutic amino acid sequence, the nucleic acids and amino acids may be naturally occurring acids, chemically modified acids as well as semi-synthetic or synthetic acids, as known to those versed in the art. The agent may also be a peptidomimetic drug, an antibiotic agent, therapeutic ions (e.g. lithium, potassium), a vitamin, a bronchodilator, an anti-hypertensive agent, a diuretic agent, an anti-gout agent, an anti-hyperlipidemic agent, an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor, angiotensin receptor blocker (ARB), an anti-parkinson agent, dopaminergic agent, a peripheral decarboxylase inhibitor, a COMT inhibitor and a combination of any two or more thereof.

- 20 -

In some embodiments, the drug is for local treatment of the gastrointestinal tract as is exemplified by, but not limited to, anti-tumor agent, a histamine blocker, a bismuth salt, a lipase inhibitor, a synthetic prostaglandin, an anthelminthic agent, and anti-infective (such as antibiotic) agent, and a combination of any two or more thereof.

5 Examples of the agent or drug families are exemplified by, but not limited to L-DOPA, gabapentin, ropinirole hydrochloride, pramipexole dihydrochloride, bupropion, sumatriptan, phenylephrine, stavudine, didanosine (DDI), zidovudine (AZT), zalcitabine, ganciclovir, acyclovir, valganciclovir, zidovudine & lamivudine, lamivudine (3TC), abacavir, abacavir & zidovudine & lamivudine, valcyclovir,
10 atazanovir, captopril, ramipril, fosinopril, Enalapril, quinapril, Losartan, Losartan/HCT, valsartan, valsartan/HCT, ciprofloxacin hydrochloride, rifaximin, cefdinir, cefaclor, cefditoren pivoxil, cefuroxime axetil, cefprozil, ceftibuten, loracarbef, gatifloxacin, moxifloxacin, levofloxacin, telithromycin, linezolid, doxycycline hyclate, moxifloxacin, levofloxacin, telithromycin, linezolid, rifaximin, voglibose, xenical, gastric lipase,
15 pancreatic lipase and amylase, b12 intrinsic factor, voglibose, tacrine, omeprazole, rabeprazole sodium, rivastigmine, zolpidem, famotidine, rantidine, fexofenadine, metformin. baclofen. bisphosphonate. tacrolimus. rapamycin, cyclosporine. cetirizine dihydrochloride. piperacillin, miglustat, misoprostol, diclofenac & misoprostol and bosentan, mebendazole, alendronate, pamidronate, zoledronic acid .

20 In some embodiments the drug is degraded in the colon.

 Additionally, in accordance with another embodiment of the present invention, the folding step comprises: mounting the laminated device between two opposite faces of a press, each of which constituting a block having corrugated surface with ridges of one being essentially opposite to troughs of the other and essentially fitting one into the
25 other; and pressing the two opposite faces one versus the other so as to form an undulated, three-dimensional device, wherein the undulations thereof correspond to the shape of the corrugated surface.

 In another preferred embodiment, the folding step further comprises applying a force so as to press the undulated device from two sides and in a direction perpendicular
30 to the undulations, into a folded device having folds formed along ridges and troughs of the undulations.

In some preferred embodiments, the folded device is folded parallel to one of the sides of the unfolded laminated/integrated device. In another preferred embodiment, the folded device has folds of increasingly smaller amplitudes upon extending away from the middle thereof so as to have an overall rounded cross section and to allow the folded device to be easily insertable into a container (envelop, e.g. capsule).

Thus, in accordance with the latter preferred embodiment, the two opposing surfaces of the press have such corrugations that following pressing, undulations with amplitudes that decrease from the middle towards the ends are formed, and upon the subsequent pressing in the said perpendicular direction an essentially circular cross-section is eventually attained, thus having an overall cylindrical form with a longitudinal axis parallel to the folds.

In one preferred embodiment, the eventual cross-section is such to allow the insertion of the folded device into a capsule of a kind conventionally used in pharmaceutical dosage forms. In accordance with this latter embodiment the process preferably further comprises at least partially enclosing the folded device within a capsule by pushing it along the longitudinal axis into one half of a capsule.

In accordance with a preferred embodiment of the present invention, the at least partially enclosing step of the above embodiment comprises:

placing the folded device into a capsule base (i.e. one half of the capsule before enclosure); and

fitting a capsule cap (i.e. the other half of the capsule) onto the capsule base so as to form an encapsulated folded integrated delivery device/dosage form.

In some other embodiments, the folded device is at least partially enclosed within an enclosure through at least one process selected from: wrapping (e.g. with a polymeric thread), dipping (e.g. to form mold), spraying (e.g. with a polymeric coating material), encapsulating, binding (e.g. with a polymeric thread), tying (e.g. with a polymeric thread), molding (e.g. to form mold), enveloping and sealing, e.g.

The invention also provides an agent delivery device prepared in accordance with any one or more of the alternative methods described above. In accordance with one preferred embodiment, the invention provides a dosage form comprising a folded laminated device enclosed in a capsule, for the controlled, gastroretentive release of an

agent, the dosage form being prepared in accordance with any one or more of the alternative methods described above.

The present invention also provides a system for producing an agent delivery device, the system comprising:

- 5 (i) an assembly apparatus adapted to assemble one or more layers comprising one or more materials and an agent or an agent-releasing formulation to form an intergraded device;
- (ii) a folding apparatus adapted to fold the integrated device into a folded integrated device;
- 10 (iii) an enclosing apparatus adapted to at least partially enclose the folded integrated device within an envelop to form a device in a form suitable for oral delivery.

In accordance with this aspect of the invention, the assembling apparatus is preferably adapted to assemble an integrated device, preferably, a laminated device, the
15 integrated device comprising:

- (i) a first external layer comprising a first material;
- (ii) one or more functional layers mounted on said first external layer and comprising a second material and said agent or agent releasing formulation;
- (iii) a second external layer comprising said first material and mounted on
20 said functional layer.

Alternatively, the assembly apparatus may be adapted to assemble an integrated, preferably laminated, device, the integrated device comprising:

- (i) a first external layer of a first material;
- (ii) a frame mounted on the first shielding layer;
- 25 (iii) a drug releasing formulation housed within the frame; and
- (iv) a second layer of the first material layer mounted on the frame;

In some preferred embodiments, the assembling apparatus further comprises a dicing system, adapted to cut at least one shaped piece from a sheet of the first material and at least one shaped piece from a sheet of the second material.

30 In accordance with one embodiment, the dicing system is adapted to cut at least two shaped pieces from a sheet of a first material and at least one shaped piece from a

sheet of a second material. The shape of the two pieces from the first material and the shape of the piece from the second material may be the same or different.

According to one embodiment, the at least three pieces (two of the first material and one of the second material) are similarly cut such that their outer boundaries
5 overlap in the assembled device.

In accordance with another embodiment, the pieces may be differently cut. In some cases the two pieces of the first material preferably have serrated perimeters, at least throughout a portion of the perimeter of the piece, in the shape of a plurality of teeth (or other form of protrusions, such as notches or grooves) such that upon
10 assembly, a tooth at the perimeter of one piece overlap with a groove at the perimeter of the other piece of first material. In one other embodiment, the integrated device comprises at least three layers, two serrated external layers made of a first material and sandwiching an agent-comprising layer, whereby from an exploded side view of the integrated device the teeth/notches at the perimeter of the two external layers at least
15 partially intersect (i.e. overlap). In accordance with some other embodiments, teeth/notches at the perimeter of the two external layers do not intersect (i.e. from an exploded side view of the device the protrusions formed by the teeth of the two layers alternate).

In some embodiments, assembly apparatus is also adapted to assemble the agent
20 or agent releasing formulation when the agent or agent releasing formulation is either:

- embedded into one or more layers;
- trapped within at least two layers;
- enveloped within at least one polymeric membrane segment; or
- attached to or in any one of at least one layer of the device, nano- or
25 microparticles, powder, liquid or compressed solids or to or in a matrix;

and any combination of the above.

In some case, the assembling apparatus further comprises an application apparatus adapted to apply an integration agent onto at least one layer prior to the assembly. The application apparatus may comprise a spraying mechanism for spraying
30 said integration agent onto at least one of the devices layers. The integration agent may

be any agent suitable for facilitating adherence, welding, fusion, curing etc., between two or more of the devices layers.

In accordance with one embodiment, the integration is facilitated by spraying an adhering agent (e.g. an organic solvent such as ethanol or mixture of ethyl acetate and ethanol, or a mixture of organic and water-based solvents such as salt solutions).

In accordance with an alternative embodiment, the integration is facilitated by welding (e.g. heat-welding, welding by high frequency, welding by ultrasound etc.).

The system may further comprise a perforation apparatus adapted to provide at least one of said external layers with perforation. This may be achieved by the use of an array of pins or slicing knives presses against the layer to be perforated. As indicated above, the perforations may be of various dimensions and distribution patterns, and may be different between the two external layers. To this end, the perforation apparatus may comprise a series of differently arranged array of pins, the pins (or knives) being of the same or different dimensions etc.

The assembling apparatus may also comprise an assembly jig (holding board), adapted to assemble two external layers, a frame, an agent or agent-releasing formulation into a predetermined form; and a pressing assembly adapted to press the predetermined form into the integrated dosage form.

The system preferably further comprises a coating apparatus for forming a coating or powder layer on at least one side of the integrated device. The coating apparatus may be a powdering apparatus for forming a powder layer on at least one side of the integrated dosage form.

In accordance with an embodiment of the invention, the folding apparatus comprises a press with two opposite faces, each of which having a corrugated surface with ridges of one being essentially opposite to troughs of the other and essentially fitting one into the other; whereby upon placing the laminated device in the press and pressing the two opposite faces one versus the other, an undulated, three-dimensional device is formed with undulations that correspond to the shape of the corrugated surface. The two faces are at times referred to as an upper bend tool and bending base.

In accordance with some other embodiments the folding apparatus comprises:

- 25 -

(i) a mounting jig/bending base having a corrugated surface for mounting the integrated dosage form thereupon; and

(ii) a pressing block/upper bending tool having corresponding ridges to said corrugated surface for pressing on the integrated dosage form so as to form an undulating three-dimensional integrated dosage form, wherein the undulations thereof correspond to the shape of the corrugated surface.

In another preferred embodiment, the folding step further applying a force so as to press the undulated device from two sides and in a direction perpendicular to the undulations, into a folded device having folds formed along ridges and troughs of the undulations.

In a preferred embodiment, the system of the invention comprises:

- (i) an assembling apparatus for assembling an agent within a generally planar laminated assembly to form a laminated device;:
- (ii) a manipulating apparatus adapted to manipulate the laminated device into a compacted laminated device, wherein the projected surface area of the compacted laminated device is at least five times less than that of the laminated device; and
- (iii) an enclosing apparatus for at least partially enclosing the compacted laminated device to produce the agent delivery device.

The system of the invention also comprises an enclosing apparatus. In accordance with a preferred embodiment of the invention, the enclosing apparatus comprises an encapsulating apparatus. In accordance with one embodiment, the encapsulating apparatus comprises a capsule jig for holding a capsule base and the same or different capsule jig for holding a capsule cap, whereby upon insertion of the folded integrated device into said capsule base, said capsule cap is fitted onto said capsule base comprising the folded integrated device. The capsule jig may also comprise a revolver for revolving the capsule jig during operation.

The present invention also provides a folding apparatus for folding a single or multi-layered sheet, the folding apparatus comprises a press with two opposite faces, each face having a corrugated surface with ridges of one corrugated surface being essentially opposite to troughs of the other corrugated surface and essentially fitting one into the other; whereby upon placing at least a portion of the single or multi-layered

- 26 -

sheet in the press and pressing the two opposite faces one versus the other a three dimensional device having at least said portion undulated is formed with undulations that correspond in shape to that of said corrugated surfaces.

The folding apparatus in accordance with this aspect of the invention is preferably designed such that the corrugated surface is formed by a series of fingers (e.g. in the form of parallel blocks) extending downwardly and comprising a movable central finger having a first length, and at least one pair of secondary movable fingers siding said central finger and having a second length being shorter than the first length, the folding apparatus further comprising a control utility for controlling upwardly and downwardly sequential movement of said central finger and at least one pair of secondary fingers towards the said other corrugated surface. The fingers may have a width corresponding to one dimension of the sheet to be folded (preferably the same or wider).

In accordance with another embodiment, the folding apparatus comprises a movable central finger having a first length, at least one pair of secondary movable fingers siding said central finger and having a second length being shorter than the first length, and a third pair of movable fingers having a third length being shorter than the second length, each finger in the third pair siding one of the secondary pair of fingers.

The folding apparatus in accordance with this embodiment may also be equipped with a secondary press having opposite faces perpendicular to the faces of said primary press and adapted to press the undulated device so as to form a folded device having a dimension which is at least five times smaller than that of the sheet prior to pressing.

In accordance with this aspect of the invention, there is also provided a method for folding a single or multi-layered sheet comprising:

- (i) placing said sheet in a folding apparatus; and
- (ii) pressing the two opposite faces of the first press one versus the other to form an undulated, three dimensional device with undulations that correspond in shape to that of said corrugated surfaces.

The method may also comprise activating the secondary press so as to press the undulated device in a direction perpendicular to the direction of pressing by said first

press so as to obtain a folded device having a dimension which is at least five and even at least as up to ten times smaller than that of the sheet prior to pressing.

The scope of this invention should not be construed as being limited to the aforementioned embodiments. It should be understood that any combination or permutation of these exemplary embodiments is within the scope of this invention.

Turning now to **Fig. 1A**, a simplified flowchart **100** is presented, illustrating the major process steps of a method for producing a compacted gastro-retentive dosage form **131** in accordance with a preferred embodiment of the present invention.

In an assembling step **105**, at least one section of a first material **103**, a second material **106** and another section, preferably of the first material **107** are each diced into at least one predetermined shape and are oriented such that material **107** is used to form a base.

Typically, the active agent **101** is first at least partially physically retained within or on the at least one section of material **103**. In other embodiments, the agent is dispensed into the material **103**. The at least partial retention of the agent may be achieved by any means known in the art, including embedding, adsorbing, enclosing etc, as well as others, such as those disclosed in US 6,685,962, whose disclosure is incorporated herein by reference.

In accordance with one embodiment, the agent **101** is assembled optionally together with at least one material **103** inside a frame of second material **106** to form a laminated device **111**, which, structurally, is generally planar. Optionally, another layer of the first material **107** may be mounted on top of the frame. The apparatus used to perform this step may be identical, similar or different to the apparatus of **Fig. 5** described hereinbelow.

Thereafter, in a manipulating step **115**, the laminated device **111** is manipulated into a compacted device **121**. The manipulating step may comprise one or more of folding, bending, twisting, wrapping, winding, rolling, crimping or any other mechanism known in the art to reduce the projected surface to volume ratio of the generally planar assembly of form **111** by at least a factor of two, more preferably by at least one order of magnitude and yet more preferably by at least two orders of

magnitude. The apparatus used to perform this step may be identical, similar or different to the system of **Figs. 7A, 8 and 9** hereinbelow.

Laminated device **111** typically has a projected surface to volume ratio of 1.25 mm^{-1} whereas after the manipulating step **115**.

5 The compacted laminated device **121** is at least partially enclosed in an enclosure **123** in enclosing step **125** to form a folded agent delivery device for oral intake **131**. The enclosure may be of the form of a unit enclosure or may be a liquid polymer or gel as well as other enclosures as described hereinabove. The enclosure itself may be a continuous layer or may be discontinuous. In a preferred embodiment,
10 the enclosure is a capsule comprising two parts, a capsule base and a capsule cap. In step **125**, the compacted form **121** is placed in the capsule base and thereafter the capsule cap is fitted over the base to fully enclose the compacted form.

 Notwithstanding the above, enclosing step **125** may comprise one or more of the following processes: wrapping, dipping, spraying, encapsulating, binding, tying,
15 molding, enveloping, inserting and sealing or any other process known in the art, so as to obtain a compacted device. It has been found by the inventors that following oral intake and upon release from the enclosure and unfolding, the unfolded device is gastro-retentive. The resultant unfolded device may typically be retained in the stomach for 3-12 hours. During this time, the agent is released from the device, preferably in a
20 controlled manner.

 Reference is now made to **Fig. 1B**, which is a simplified flowchart **105** illustrating a method for producing an encapsulated folded agent delivery device **198** in accordance with a preferred embodiment of the present invention.

 In a dicing step **110**, a first material sheet **104**, such as a polymeric material, is
25 diced into at least two essentially planar sheet portions **112, 113**. A second material sheet **108**, which may also be a polymeric material (the same or different as the first material) is diced into one or more essentially planar sheet portions **116**. A third material sheet **109**, which may also be a polymeric material, comprising an active agent **102** is diced into at least one essentially planar sheet portion **118** of a predetermined
30 shape.

In some alternative embodiments, sheets 109 are pre-diced and the active agent 102 is inserted therein, prior to dicing step 110. Sheets 109 are not diced in step 110 in cases where the cost of the active agent is very high and the agent cannot be wasted in this step.

5 The apparatus used to perform this step may be identical, similar or different to the apparatus of Fig. 5 described hereinbelow.

In a preferred embodiment of the present invention, the dicing step comprises several sub-steps as shown in further detail in Fig. 2.

10 In a spraying step 120, portions 112, 113, 116 and 118 are sprayed with a spray 124. The spray is typically liquid and preferably an organic liquid. Most preferably, the spray comprises ethanol. Alternatively, the spray comprises a solid adhesive powder or a liquid adhesive. The spraying process is adapted to enhance the adhesive properties of the surfaces of portions 112, 113, 116 and 118. Preferably spraying step 120 renders the sheet portions sticky.

15 In some embodiments, sheet 118 is not sprayed, but rather placed within sheets 112, 113 and 116.

In some other embodiments, the spraying step is an integral part of assembling step 130. Diced sheet portions 112, 113, 116 and 118 may be sprayed in a specific sequence, coordinated with the assembling step. For example, portion 112 may first be
20 sprayed and then one or more portion 116. Portion 116 may then be assembled on sheet portion 112. Thereafter, sheet portion 118 may be sprayed and mounted within 116 on 112. Thereafter portion 113 may be sprayed and mounted on portions 116 and 118 to form an upper layer. Many different variations of these steps (110, 120 and 130) are envisaged within the scope of the invention.

25 Sticky first sheet portions 122, 123 (at times referred to herein by the terms "external layers"), sticky one or more essentially planar second sheet portions 124 (at times referred to herein by the term "frame") and sticky third sheet portion 126 (at times referred to herein by the term "matrix") are then assembled together in an assembling
30 step 130. Typically, sticky one or more essentially planar second sheet portions 124 are first assembled to form a frame on one sticky first sheet portion 122. Thereafter, sticky third sheet portion 126 comprising the active agent is placed within the second sheet

- 30 -

portions 124. Thereafter the second portion of sticky first sheet 123 is placed on the second sheet portions 124 to form a multi-layer assembly 132. In some embodiments, assembly may be facilitated by applying onto some of the layers following their orientation and placement in the assembled unit some pressure, such as a pressure of 0.8 to 1.5 gr/mm² to form the assembled laminated device 132.

In some embodiments of the invention, an active agent 134 is placed within the frame at step 130, at times, instead of being introduced into layer 109 prior to the dicing step.

Thereafter, in an optional (albeit preferable) first quality control step 150, the laminated device 132 is visually inspected to check the quality of the adhesion between the parts. Furthermore the dimensions of the resultant laminated device 132 are measured and checked to see that they meet with a required specification. If there is any significant non-conformity, the laminated device 132 is rejected in reject stream 156. If the device meets all the requirements the accepted device 152 is passed to a powdering step 160.

In powdering step 160, the laminated device 152, is coated with a suitable coating, e.g. an anti-adhering powder, to form a powdered laminated device 162. The powder is selected from a pharmaceutically acceptable cellulose or derivative thereof, silicate or talc.

In accordance with one preferred embodiment,, the powder is microcrystalline cellulose (Avicel, obtained from FMC BioPolymers).

The powdering process may be performed in accordance with the steps illustrated in Fig. 3 and the apparatus used to this end, may be identical, similar or different to the system of Fig. 6A-6B hereinbelow.

In alternative embodiments, the powdering step is replaced with a coating step, in which the laminated device is coated with a liquid or other material.

In a second optional (albeit preferable) quality control step 170, the powdered laminated device 162 is visually inspected to check the quality of the powdered surface thereof. If the device 162 does not meet the required quality, it is rejected in stream 176. If it meets the required quality, an "accepted" powdered laminated device 172 is passed to a folding step 180.

In folding (bending) step **180**, device **172**, which is essentially planar, is placed in a folding apparatus, such as, but not limited to, the apparatuses of Figs. 7 to 9 .

In accordance with one preferred embodiment, laminated device **172** has dimensions of height/width/thickness 45x (18 to 24) x 0.7 mm. Upon completing the
5 folding process **180**, the resulting folded device **182** has dimensions 7.3 x (18 to 24) x 7.7 mm. In accordance with this embodiment, the projected surface:volume ratio of the laminated device **172** are 1.25 mm^{-1} , whereas after folding, the projected surface to volume ratio are 0.0161 mm^{-1} .

In folding step **180**, laminated device **172** is preferably folded into an accordion-
10 like shape. This folding step **180** normally comprises inserting the device into a press having two corrugated faces. Specifically, the laminated device **172** which is substantially two-dimensional is mounted onto a bending base having a corrugated surface; and pressed by a block having ridges corresponding to said corrugated surface so as to form a folded device **182** having an undulating three-dimensional surface,
15 wherein the undulations thereof correspond to the shape of the corrugated surface.

Additionally or alternatively, laminated device **172** may be manipulated to further reduce its projected surface area by e.g. folding, bending, twisting, wrapping, winding, rolling or crimping in the same or another dimension of the undulated three dimensional device **182**.

In accordance with one embodiment, the folding step **180** may comprise a
20 number of manipulations on the unfolded laminated device **172**. For example, the folded device following pressing in the folding apparatus may be further squeezed by applying a force perpendicular to a third dimension of the undulating three-dimensional device to the two ends thereof so as to reduce the projected surface area of the resultant
25 folded device **182**. This additional squeezing is at times an integral part of the encapsulation step **190** so as to facilitate the insertion of the folded device into the enclosure (e.g. a capsule).

In encapsulated step **190**, folded device **182** is then encapsulated inside a capsule
30 **184**. Step **190** may, for example, comprise placing (typically by squeezing) the folded device into a capsule base and then fitting a capsule cap onto the capsule base so as to form a encapsulated folded delivery system **192**. As appreciated by those versed in the

art, other encapsulation process may be applied instead of the above encapsulation step 190.

In accordance with one preferred embodiment, capsule 184 is made of gelatin, however, any alternative pharmaceutically acceptable materials known in the art may be used. The capsule may be of any suitable geometry to house folded device 182. In accordance with one embodiment of the invention, the dimensions of capsule 184 are: internal: diameter of 7.8 mm, length 23-25 mm; external diameter 8.15 mm, length 23.3-25.3 mm. Capsules may be obtained commercially from Capsugel, (NJ, USA). It is noted that the above dimensions are provided for illustration only and should not be construed as limiting the invention. Any other type of capsule and any other dimensions are as well applicable. Preferably, the capsule (or any other enclosure) is selected so as to facilitate oral intake of the folded delivery system.

In some embodiments, encapsulation step 190 is replaced with an enclosing step in which the device 182 is enclosed by some other suitable enclosure means known in the art.

In a third optional quality control step 195, encapsulated folded delivery device 192 is visually inspected for faults. If any significant fault or defect is found, device 192 is rejected into a reject stream 196. If device 192 passes the quality control inspection and is considered as approved device 198, it is passed to a packaging step 197.

Typically in packaging step 197, a number of encapsulated delivery devices 198 are packed together in a suitable packaging 194 to provide a package 199 of deliver devices. Preferably, the encapsulated delivery devices 198 are packed in blister packages as are known in the art. A non-limiting example of a blister package is that commercially available from O. M. A. R. (Italy). It is noted that the packaging may be performed automatically, by the use of automated machines such as Fantasy Plus or others as known in the art.

The packaged delivery device may then be further labelled appropriately and packed into boxes or cartons, ready for marketing and/or storage and/or shipping.

In other preferred embodiments, the delivery device 198 are not packed into blisters but rather into packed into bottles, jars, packets, boxes or other dispensing means known in the art.

The resultant packages 199 are then ready for use including storage, transportation and marketing.

Reference is now made to Fig. 2, which is a simplified flowchart 200 illustrating further details of dicing step 110 step of Fig. 1A.

5 In a first step, referred to as the removing borders step 210, a sheet of material 202, is cut and its borders 206 are removed so as to form at least one essentially rectangular or oval planar large segment 212 of the sheet. It is noted that this step is optional and is typically required in cases where the large sheet has defects (e.g. bents or other irregularities) in their perimeter.

10 In a cutting step 220, the large segment 212 is cut into several pieces of at least one shape 222, such as a square, rectangle, trapezoid, oval, circle as well as other polygonal shape (which may be skewed or truncated at one or more of their corners). In accordance with one preferred embodiment, the shape of the sheets is a rectangle truncated at its four corners (at times with curved sides). Remnants materials 226 are removed from the shapes 222, 224 and 228. In some embodiments the sheets 222, 224
15 and 228 are cut into quarters at this stage. Steps 210, 220 may be performed on several different materials in series or in parallel or in a combination thereof. For example, sheet 202 may represent a first, typically polymeric, material that when wetted is permeable to the active agent and is cut into shape 222, sheet 204 may represent second typically polymeric, material that has a mechanical strength such that when the device is
20 wetted and unfolding, the second polymeric material facilitates retention of the unfolded device in an essentially planar configuration, and is cut into shape 224, and sheet 208 may represent a third, typically polymeric material, or may be non-polymeric and is cut into shape 228. The sheet 208 is adapted to contain or house one or more active agents.
25 In some cases the agent is embedded in sheet 208. In other cases, the agent may be retained/bound either physically or chemically to the sheet 208. In yet other embodiments, the agent may be entrapped between at least two layers of the sheet. The above characteristics of the sheets 202, 204 and 208 may be achieved by the selection of one or a combination of polymers which are soluble or insoluble in gastric content as
30 detailed hereinabove. It is noted that while preferably sheets 202, 204 and 208 have different properties upon wetting, i.e. to provide a delivery device with several layers

- 34 -

originating from different sheets; it is also possible that all layers of the resulting device be derived from the same sheet.

In one preferred embodiment, once all the required shaped pieces **222**, **224** and **228** have been cut in step **220**, they are oriented either manually or automatically or in combination thereof in an orientation step **230**. This orientation step may involve two-dimensional and or three-dimensional orientation on a reference surface, such as a cutting board. Oriented pieces **232**, **234** and **238** are then mounted into a dicing apparatus forming part of assembling step **240**. Assembled mounted pieces **242**, **244** and **248** are then diced to shape in dicing step **250**. The dicing step may dice pieces **242**, **244** and **248** in series or in parallel, in one or more orientation, using one or more dicing blades. The diced shaped pieces **252**, **254** and **258** are then transferred to either a spraying step such as in step **120** or directly to an assembling step, such as assembling step **130** in **Fig. 1B**. Alternatively, the spraying step and the assembling step may be integrated as described with respect to **Fig. 1B**.

In one embodiment, the shaped pieces **242**, **244** and **248** are diced in parallel such that a first and second sheet pieces **242** have, at least in part, similar dimensions with similar outer boundaries (so as to form the layers which are referred to herein, at times, by the term "external layers"); the second sheet pieces form **244** is in the shape of frame(s), suitable for mounting on one of the first sheet pieces and for housing the third sheet piece therein (piece **248**, typically, the agent-carrying layer). In an alternative embodiment, a first and second sheet pieces **242** have at least in part, similar dimensions however, with a different outline of the outer boundaries.

Reference is now made to **Fig. 3**, which is a simplified flowchart, **300** illustrating further details of a powdering **160** step of **Fig. 1B**.

In an orientation step **310**, one or more laminated devices **302** are orientated to lie horizontally. The devices **302** may be similar to, identical to or different from device **152** of **Fig. 1B**. According to one embodiment, the different laminated devices **302** may be oriented as shown in sliding board **611** shown in **Fig. 6B**.

In a preferred embodiment, laminated device **302** comprises a lower external layer of first sheet, upon which a perimeter frame of second sheet from a second material is mounted. Inside the frame are one or more pieces of the third sheet containing at least one active agent. Mounted on the frame, so as to cover the one or

more pieces of the third sheet is another piece of the first sheet, as further illustrated in Fig. 4 hereinbelow.

In a first spraying step 320, the orientated devices 312 are sprayed on one face of the laminated device 312 (e.g. the upper face of the laminated device) with ethanol 5 324 (according to one embodiment, with 2 mg per spray pulse) or any other suitable organic solvent to provide a sticky upper-faced device 322.

Thereafter, in a first powdering step 330, form 322 is powdered with powder 334 so as to form a non-sticky upper-faced device 332. Powder 334 is typically an anti-adhering powder such as that described in connection with step 160 in Fig. 1B. In 10 accordance with one embodiment, a layer of 0.05 mm thickness or 0.03-0.07 g/laminated dosage form of powder is sprayed on device 322 to form the non-sticky upper-faced device 332.

In an inverting step 340, device 332 is inverted about a horizontal axis, such that the non-sticky face is now face-down. It is noted that the inverting step may be 15 performed by an automated machine, e.g. a robot, or manually.

In a second spraying step 350, a face-down device 342 is sprayed with ethanol 354 to form a sticky lower faced device 352. This step is substantially similar to step 320.

In a second powdering step 360 the sticky lower faced device 352, is powdered 20 with an anti-adhering powder 364 (which is typically the same anti-adhering powder applied to the upper face 332) to form a two-sided anti adhering device 362. Device 362 may be similar or identical to the dosage forms disclosed in Figs. 1-3 of US 6,685,962 to Friedman et al. incorporated herein by reference in its entirety.

It should be understood that though the flowcharts herein may refer to one 25 delivery devices, they are not limited thereto. The methods and apparatuses of the present invention are designed to produce a large number of delivery devices and are preferably designed to mass produce such delivery devices.

Reference is now made to Fig. 4, which is a schematic illustration of the main steps of the method of Fig. 1B.

In a first assembling step, 410, parallel to step 130 of Fig. 1B, sheet shapes 422, 30 423, 424 and 426 (corresponding to portions 122, 123, 124 and 126 in Fig. 1B) are

- 36 -

assembled. Typically, shape 424 is assembled on shape 422 and thereafter, shape 426 containing the active agent is inserted into shape 424 thereby placed on shape 422. Thus, shapes 424 and 426 form a second layer on first layer 422. Shape 424 is sometimes referred to as a frame and the combination of the frame with the agent carrying layer 426 is sometimes referred to as the functional layer. In some
5 embodiments, a third layer is formed by assembling shape 423 on the second layer so as to form a laminated device 432. Many possible variations of step 410 are envisaged, and the invention should not be narrowly construed as limited to the embodiments disclosed in the specification and figures.

10 In a folding step 420, the multi-layer laminated device 432 is first typically pressed in a press machine such as, but not limited to that illustrated in the folding apparatus 700 of Fig. 7, comprising upper bend tool 900 of Fig. 8 and bending base 1102 of Fig. 9.

An essentially planar laminated device 432 is placed on a bending base 442
15 below an upper bend tool 444. The upper bend tool 444 is then pressed down onto laminated device 432 and forces the laminated device into a folded or bent device 446, similar or identical to device 182 of Fig. 1B.

In a second part of folding step 420, folded device 446 is pressed from the sides to squeeze the folds together to form a compacted folded laminated device 482, similar,
20 dissimilar or identical to device 182 of Fig. 1B. In some cases, device 446 is pushed about a third axis so as to form the folded laminated device 482 in dimensions suitable for insertion into an enclosure.

The folded device 482 is then enclosed in an enclosing step 430, which may be similar, dissimilar or identical to encapsulation step 190 of Fig. 1B. In accordance with
25 this particular embodiment, folded device 482 is inserted into a capsule 484 by first pushing the compacted folded device 482 into a capsule base 486 and fitting onto the capsule base the capsule cap 488 (the second half of the capsule) to form encapsulated device 492. It should be understood that many variations for enclosing device 484 are envisaged for this enclosing step and the invention should not be narrowly construed as
30 limited to the embodiments disclosed in the specification and figures.

In a packaging step 440, encapsulated devices 492 are packaged in suitable packaging 494, similar, dissimilar or identical to packaging 194 of Fig. 1B and the

- 37 -

resultant packaged devices are ready for further processing including storage, sale or further packaging. In accordance with one embodiment, packaging may be obtained by any technique known for the preparation of blister packages (not shown). Imprinted cut blister packages may then be inspected in an optional quality control step (not shown) and any rejected packages may be discarded while accepted blister packages may be then packed in boxes for storage, shipping or selling etc. (not shown)

Turning now to **Fig. 5**, a simplified perspective view of an apparatus **500** for dicing and assembling a laminated device can be seen, in accordance with a preferred embodiment of the present invention.

As can be seen in **Fig. 5**, apparatus **500**, comprises an assembly plate **501**, a cutting tool **502**, a piston **503**, a cutting board **504**, an X slider **506**, a Y slider **507** at least one support **512**. The apparatus is preferably at least in part automatically controlled and is operative to move sliced pieces from the sheet of material onto the assembly plate **501** by means of sliders **506** and **507**. Once actuated, cutting tool **502** is operative to cut the sheet of material on board **504** into the sliced pieces, the pieces being of a predetermined shape so as to form pieces **112**, **113**, **116** and **118** as in **Fig. 1B**. Once on the assembly plate **501** each sliced piece is sprayed by a spray nozzle **510**. In accordance with one embodiment, a layer of a plurality of sliced pieces are placed on assembly plate **501** and simultaneously sprayed with an adhering substance as described above. Thereafter, a second layer of a plurality of pieces, typically of a second material, are mounted on the first layer of sliced pieces and sprayed. In accordance with one embodiment, this layer of a second material forms the frame into which the pieces carrying the agent are individually inserted to form a second layer which is also sprayed. This sprayed second layer is covered by a third layer. The construction of the layers is also illustrated hereinbelow with respect to **Fig. 4**.

Fig 6A is simplified perspective view of an apparatus **600** for powdering and spraying a laminated device such as **152** in **Fig. 1B**, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. Apparatus **600** comprises a base plate **610**, carrying a slide board **611** upon which the devices **312** or **432** may be placed. The sliding board is movable along a slide lead screw **620** for so as to locate the sliding board with the devices thereon in position for spraying and powdering. The devices may be sprayed on one or more sides with an agent such as ethanol by means of a spraying

- 38 -

system 612 so as to form sprayed devices 322. Thereafter, the devices 322, may be coated or powered by coating dispersion system 613 so as to produce coated devices 162, 332. The coated devices may then be inverted (manually or automatically) and the spraying and coating procedure may be repeated to form powdered devices 162 and 5 362. Apparatus 600 comprises a powder cartridge 614 a vibrating system 615 for facilitating powdering of the sprayed devices 322 and 352 by the vibration of cartridge 614.

In one embodiment, the laminated devices 432 are moved mechanically by system 600 onto the base plate 611, is sprayed with ethanol by system 612 on one side 10 thereof and is moved back by system 600 to the its point of origin. Thereafter, the vibrating system 615 is activated and coats the device with a powder, for example. The device is then moved by system 600 in the direction of the dispersion system 613 and the coated sprayed device is moved mechanically to it point of origin in system 600.

Fig. 6B is a perspective view of slide board 611 showing a plurality of oriented 15 laminated devices 630 arranged thereon for handling in apparatus 600.

Reference is now made to Fig. 7A, which is a simplified perspective view of an apparatus 700 for folding a laminated device, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. Folding apparatus 700 comprises a folding press 740 comprising two faces, an upper bend tool 708 and a bending base 710, each having a corrugated surface; the folding apparatus also comprises a number of pistons 701 (for 20 moving downwardly and upwardly upper bend tool 708), 702 (for moving folded device 446 away from bending base 710 by pushing push block 706), 703 (for further squeezing folded device 446 to obtain device 482 in Fig. 4), and 704 (for pushing folded device 482 into the capsule base 486); a push block 706, a side slide block 707, 25 an upper bend tool 708, and bending base 710, and a number of fingers 711, 712 and 714. Further shown in Fig. 7A is the encapsulating apparatus 750 which is discussed in more detail in Fig. 7B.

Firstly, a laminated device 432 is placed onto bending base 710 and upper bend tool 708 is automatically lowered towards bending base 710 carrying the laminated 30 device 432 thereby applying pressure onto the device so as to form folded device 446. Thereafter, push block 706 pushes and thereby releases the folded device such as 446 (Fig. 4), from the bending base 710. Thereafter, side slide block 707 presses the device

- 39 -

446 into a pressed device, such as 482 in Fig. 4. Subsequently, a mechanical bar 720 pushes device 482 into a capsule base 486 so as to form an encapsulated dosage form 492 (Fig. 4).

In Fig. 7B, further details of an encapsulating apparatus 750 generally shown in Fig. 7A are illustrated. Specifically shown are a piston 704, an encapsulation pin 720, a squeezing hole 724, a capsule base holder 730 on a capsule base revolver 726 carrying a plurality of capsule base holder 730 and a rotation axis 778. In operation, a folded device 482 is pushed by side slide block 707 in between encapsulation pin 720 and a squeezing hole 724. Piston 704 then activates encapsulation pin 720 to push the folded device through squeezing hole 724 and thereafter into a capsule base located in the capsule base holder 730. Once introduced into a capsule base, rotation axis 778 rotates the capsule base revolver 726 so as to position the following capsule base holder in position for encapsulating the next folded device. The capsule cap may then be fitted onto the capsule base manually or automatically (not shown).

Fig. 8 shows further details of an upper bend tool such as 708 of Fig. 7A. In this specific, non-limiting example, an upper bend tool 800 is shown comprising a plurality of bending fingers, including, a center finger 802, a pair of second fingers 804, and a pair of outer fingers 806 and connection pin 808. The plurality of fingers provide the upper bend tool with a corrugated surface. Each finger is independently movable downwardly by the actuation of connecting pin 808. As shown in this specific embodiment, the corrugated surface is formed a central finger 802 having a first length, and a pair of secondary movable fingers 804 siding said central finger 802 and having a second length being shorter than the first length, and a third pair of fingers 806 having a third length that is shorter than the second length. The corrugated surface is provided by a proximal ends 820 of each finger being vertexed. It is to be noted that other shapes of proximal ends 820 are applicable, such as curved and concaved ends, zigzagged ends, and combinations of same.

Fig. 9 shows a side view of the arrangement of components in a folding press 900 (740 in Fig. 7A) including a bending base tool 910 having an undulating/corrugated surface; a plurality of fingers forming part of an upper bend push 912 and including a central finger 914, a pair of secondary fingers 916, a pair of intermediate fingers 918 and a pair of outer fingers 920. Further shown is undulated/folded device 922. In

operation, center finger 914 is forced down onto a device 432, and thereafter in sequence, two secondary fingers 916, two intermediate fingers 918 and two outer fingers 920 thereby forcing device 432 to obtain the shape of the corrugated surface as represented by device 922. The device 922 is then pushed by push block 706 (Fig. 7A) into encapsulating apparatus 750. It is noted that other embodiments of the press apparatus are applicable, such as a press in which other sequences of movement (downwardly and upwardly) of the fingers takes place. For example, the fingers may be activated such that together with the central finger the two siding fingers (secondary fingers) are lowered, followed by the intermediate etc., or all fingers may be pressed downwardly together. Further alternatively, the pressing device may be constructed such the array of movable fingers are located so as to form the base onto which the integrated device is placed and upon operation, press is achieved by moving the finger(s) upwardly towards a respective upper bend tool.

Fig. 10 shows a perspective view of a push block 1000 corresponding to push block 706 of Fig. 7A. Typically, the push block 1000 has a corrugated surface 1002 which matches the corrugated surface of the bending base 710 of Fig. 7A.

Reference is now made to Fig. 11A-11E, which shows a perspective side view of an essentially planar delivery device 1100 and the different components of the device 1102, 1104, 1106, and 1108, in accordance with another preferred embodiment of the invention. According to this specific embodiment, the device 1100 is constructed from two external layers 1102 and 1108 having a plurality of perforations 1110 and sandwiching a frame 1106 housing an internal matrix 1104 carrying the agent. While layers 1102 and 1108 may be formed of the same or of different materials and may have the same or different thickness, it is preferable that layers 1102 and 1108 are formed of the same polymeric material and have substantially similar thicknesses. Most preferably layers 1102 and 1108 are made of sheet material 104 of Fig. 1B. Preferably, frame 1106 is made of material 108 of Fig. 1B. The frame may comprise one or more layers of polymer. The frame may be continuous or discontinuous. Inner layer preferably comprises material 109 comprising the agent 102, as exemplified in Fig. 1B.

Reference is now made to Fig. 12A-12E, which shows perspective side view of an essentially planar device 1200 also produced by the method of Fig.1B, in accordance with another preferred embodiment of the present invention. As shown, external layers

- 41 -

1202 and 1208 are sealed (to become permeable to the agent only upon wetting) and enclose a frame 1206 housing an array of compartments 1210 construed from segments 1206 each compartment carrying an agent-releasing formulation in separate segments 1204. The dimensions, provided in the figure in millimeters, should be construed to be illustrative but not limiting. In accordance with this specific embodiment, device 1200 comprises two outer layers, upper outer layer 1202 and lower outer layer 1208. A frame 1206 is mounted on lower layer 1208 and inner layer segments 1204 are inserted into the frame 1206. The upper layer 1202 is then mounted onto the frame 1206 and onto inner segments 1204.

10 Fig. 13A-13B show, respectively a side view and cross-sectional view of an encapsulated folded device 1300 produced by the method of Fig.1B, in accordance with a preferred embodiment of the present invention. Encapsulated delivery device comprises a capsule 1302 comprising a capsule base 1304 and a cap 1306, wherein the cap is vertically mountable to form an overlapping region 1308 in close-fit association with the capsule base.

15 A folded device 1310 placed in capsule 1302 may be similar or identical to dosage form 182 of Fig. 1B. Typically, folding is such so that the projection of the folded device has an area of less than 50%, preferably less than 30% and at times even less than 20% of the unfolded device 172. The dimensions, provided in the figure in millimeters, should be construed to be illustrative but not limiting.

20 In some embodiments, the folded device, is typically folded parallel to the width of the unfolded device and designed to have folds which are symmetric mirror images about a first axis 1312 and having folds of increasingly smaller amplitudes 1314, 1316, 1318 upon extending away from the first axis, such that upon inducing a force from two ends of a second axis 1320 perpendicular to the first axis, the folded device is pressed to attain an at least partially circular cross-section 1322 for easy insertion into capsule 1302.

25 It is appreciated that certain features of the invention, which are, for clarity, described in the context of separate embodiments, may also be provided in combination in a single embodiment. Conversely, various features of the invention, which are, for brevity, described in the context of a single embodiment, may also be provided separately or in any suitable sub combination.

- 42 -

Although the invention has been described in conjunction with specific embodiments thereof, it is evident that many alternatives, modifications and variations will be apparent to those skilled in the art.

5 All publications, patents and patent applications mentioned in this specification are herein incorporated in their entirety by reference into the specification.

CLAIMS

1. A method for producing an agent delivery device for oral intake comprising:
 - (i) assembling one or more layers comprising one or more materials with an agent or an agent-releasing formulation to form an intergraded device;
 - (ii) folding said integrated delivery device to form a folded integrated delivery device; and
 - (iii) at least partially enclosing said folded delivery device to a form suitable for oral delivery.
2. The method as claimed in Claim 1, wherein said one or more layers comprise one or more polymeric materials.
3. The method as claimed in Claim 2, wherein said one or more layers comprises a single or a combination of polymers, the polymer or polymers in each layer may be the same or different from that of another layer within the device.
4. The method as claimed in any one of Claims 1 to 3, comprising at least one layer in the form of a strip attached to at least one of said one or more layers.
5. The method as claimed in any one of Claims 1 to 4, wherein at least one of said one or more layers comprise said agent or agent releasing formulation.
6. The method as claimed in Claim 5, wherein said at least one of said one or more layers comprising the agent or agent-releasing formulation, comprises one or more compartments comprising said agent or agent-releasing formulation.
7. The method as claimed in any one of Claims 1 to 6, wherein said assembling comprises integration of said one or more layers to form a laminated device.
8. The method as claimed in any one of Claims 1 to 7, comprising assembling two external layers made of a first material and sandwiching a functional layer, the functional layer comprising at least one layer in a form of a strip or plurality of strips made of a second material and comprising the agent or agent-releasing formulation.
9. The method as claimed in Claim 8, wherein said functional layer comprises a matrix comprising the agent or agent releasing formulation of a one or more layers, each layer comprising one or more compartments comprising said agent or agent-releasing formulation.
10. The method as claimed in Claim 9, wherein said agent or agent-releasing formulation is releasable from the matrix or from the compartments.
11. The method as claimed in Claim 9 or 10, wherein said matrix comprises a

polymeric composition.

12. The method as claimed in any one of Claims 1 to 10, comprising assembling at least one layer of an enforcing polymeric composition having a mechanical strength such that upon unfolding of the delivery device, the enforcing polymeric composition enables retention of the device in an essentially unfolded configuration.

13. The method as claimed in Claim 12, wherein said layer of the enforcing polymeric composition is provided in the form of one or more continuous or non-continuous polymeric strips, said continuous strip optionally comprises one or more gaps, depressions or slits.

14. The method as claimed in Claim 13, wherein said layer of the enforcing polymeric composition is in the form of a continuous frame at said device's periphery.

15. The method as claimed in any one of Claims 4 to 14, comprising assembling at least one layer in a form of one or more continuous or non-continuous strips with one or more layers comprising said agent or agent-releasing formulation.

16. The method as claimed in any one of Claims 4 to 15, wherein said strips are in the form of a frame having inner boundaries defining a void, and the method comprises assembling said frame with one or more layers comprising said agent or agent-releasing formulation, such that the one or more layers comprising the agent or agent-releasing formulation is affixed, attached or integrally formed within said void.

17. The method as claimed in any one of Claims 4 to 14, wherein said strips are in the form of a frame having inner boundaries defining a void, the method comprising assembling said frame with an agent-releasing formulation, such that the agent-releasing formulation is enclosed within said void.

18. The method as claimed in any one of Claims 1 to 17, wherein said integrated device comprises two or more layers, and said assembling comprises one or more of or a member selected from adhering, welding, curing or fusion of the two or more layers so as to allow integration between the same.

19. The method as claimed in Claim 18, comprising applying an integration agent to said two or more layers so as to facilitate integration between the layers.

20. The method as claimed in Claim 19, wherein said integration agent is an adhering agent.

21. The method as claimed in Claim 19 or 20, comprising applying said integration agent by spraying onto at least a portion of said one or more layers.

- 45 -

22. The method as claimed in any one of Claims 1 to 21, wherein said assembling comprises at least one of the following:

- embedding said agent or agent releasing formulation into one or more layers;
- trapping said agent or agent releasing formulation within at least two layers;
- enveloping said agent or agent-releasing formulation within at least one polymeric membrane segment;
- attaching said agent or agent-releasing formulation to or in at least one of said one or more layers of the device, nano- or microparticles, powder, liquid or compressed solids or a matrix.

23. The method as claimed in any one of Claims 1 to 22, comprising assembling two or more layers of the same or different material.

24. The method as claimed in Claim 23, comprising assembling a laminated device comprising two external layers made of a first material and sandwiching one or more layers comprising one or more strips made of a second material and comprising the agent or agent-releasing formulation.

25. The method as claimed in Claim 24, wherein at least one of said external layers is perforated or assumes perforations upon wetting.

26. The method as claimed in any one of Claims 1 to 25, wherein said folding comprises manipulation of said integrated device into a compacted integrated device which is at least five times less in dimension than that of the integrated device prior to said folding.

27. The method as claimed in Claim 1, comprising assembling at least four layers, said at least four layers comprising:

- (i) two first, essentially planar, polymeric sheet portion having outer boundaries and comprising a first polymeric material;
- (ii) a second, essentially planar, polymeric sheet portion comprising a second polymeric material; said second polymeric sheet defining frame with outer boundaries and inner boundaries, the outer boundaries being of essentially the same shape as the outer boundaries of the first polymeric sheet portion and the inner boundaries defining a void area;
- (iii) a third, essentially planar, polymeric sheet portion comprising said agent or agent-releasing formulation releasable from said sheet when wetted, said sheet having outer boundaries to fit within the void area;

- 46 -

wherein the four sheet portions are assembled such that the third sheet portion is within the void area formed from the second sheet portion and the said second sheet portion and third sheet portion being jointly sandwiched between the two first polymeric sheet portions, with all outer boundaries essentially overlapping one another.

28. The method as claimed in Claim 28, wherein said assembly provides a laminated device.

29. The method as claimed in any one of Claim 1 to 28, wherein said folding comprises:

- placing said integrated device in between two opposite faces of a press, each face having a corrugated surface with ridges of one corrugated surface being essentially opposite to troughs of the other corrugated surface and essentially fitting one into the other; and
- pressing the two opposite faces one versus the other such that an undulated, three dimensional device is formed with undulations that correspond in shape to that of said corrugated surfaces.

30. The method as claimed in Claim 29, wherein said folding comprises applying a press so as to push sides of the undulated device in a direction perpendicular to said undulation, into a folded device having folds formed along ridges and troughs of the undulation.

31. The method as claimed in any one of Claims 1 to 30, wherein said at least partially enclosing comprises at least one of a member selected from wrapping, dipping, spraying, encapsulating, binding, tying, molding, enveloping and sealing.

32. The method as claimed in Claim 31, wherein said encapsulating comprises placing the folded device into a capsule base and fitting a cap of said capsule onto the capsule base so as to form an encapsulated folded delivery device.

33. The method as claimed in any one of Claims 1 to 32 for producing a gastro-retentive oral delivery device.

34. The method as claimed in any one of Claims 1 to 33, for producing a delivery device with controlled release of the agent.

35. A system for producing an agent delivery device for oral intake comprising:

- (i) an assembly apparatus adapted to assemble one or more layers comprising one or more materials and an agent or an agent-releasing formulation to form an intergraded device;

- 47 -

- (ii) a folding apparatus adapted to fold the integrated device into a folded integrated device;
 - (iii) an enclosing apparatus adapted to at least partially enclose the folded integrated device within an enclosure to form a device in a form suitable for oral delivery.
36. The system as claimed in Claim 35, wherein said assembling apparatus is adapted to assemble an integrated device, the integrated device comprising:
- (i) a first external layer comprising a first material;
 - (ii) one or more functional layers mounted on said first external layer and comprising a second material and said agent or agent releasing formulation;
 - (iii) a second external layer comprising said first material and mounted on said functional layer.
37. The system as claimed in Claim 36, wherein said assembling apparatus is adapted to assemble an integrated device, the integrated device comprising:
- (i) a first external layer comprising a first material;
 - (ii) a frame mounted on said first external layer and comprising a second material, said frame having inner boundaries defining a void area;
 - (iii) an agent or agent releasing formulation enclosed within said void area;
 - (iv) a second external layer comprising said first material and mounted on said frame.
38. The system as claimed in Claims 36 or 37, wherein said assembly apparatus is adapted to assemble said agent or agent releasing formulation when said agent or agent releasing formulation is
- embedded into one or more layers;
 - trapped within at least two layers;
 - enveloped within at least one polymeric membrane segment;
 - attached to or in any one of at least one layer of the device, nano- or microparticles, powder, liquid or compressed solids or to or in a matrix.
39. The system as claimed in any one of Claims 36 to 38, wherein said assembling apparatus comprises a dicing apparatus adapted to cut at least one shaped piece from a sheet from a first material and at least one shaped piece from a sheet of a second material.
40. The system as claimed in any one of Claims 36 to 39, comprising an application

apparatus adapted to apply an integration agent onto at least one of the devices layers prior to the assembly.

41. The system as claimed in Claim 40, wherein said application apparatus comprises a sprayer for spraying said integration agent onto at least one of the devices layers.

42. The system as claimed in any one of Claims 36 to 41, wherein said assembly apparatus is adapted to provide a laminated device by adhering, welding, curing, or fusing of the device's layers.

43. The system as claimed in any one of Claims 36 to 44, comprising a perforation apparatus adapted to provide at least one of said external layers with a plurality of perforations.

44. The system as claimed in any one of Claims 36 to 43, comprising a coating apparatus adapted to provide a coat onto at least one side of the integrated device.

45. The system as claimed in Claim 44, wherein said coating apparatus is adapted to provide powder coating following folding of the integrated device.

46. The system as claimed in any one of Claims 36 to 45, wherein said folding apparatus comprises a press with two opposite faces, each face having a corrugated surface with ridges of one corrugated surface being essentially opposite to troughs of the other corrugated surface and essentially fitting one into the other; whereby upon placing the integrated device in the press and pressing the two opposite faces one versus the other an undulated, three dimensional device is formed with undulations that correspond in shape to that of said corrugated surfaces.

47. The system as claimed in Claim 46, wherein said folding apparatus is adapted to press the undulated device in a direction perpendicular to the undulations so as to form a folded device having folds formed along ridges and troughs of the undulation.

48. The system as claimed in any one of Claims 36 to 47, wherein said enclosing apparatus comprises a capsule jig for holding a capsule base and the same or different capsule jig for holding a capsule cap, whereby upon insertion of the folded integrated device into said capsule base, said capsule cap is fitted onto said capsule base comprising the folded integrated device.

49. An agent delivery device for oral intake comprising a folded single or multi-layered integrated device comprising an agent or agent releasing formulation, the folded integrated device being at least partially enclosed within or by an enclosure, said agent

- 49 -

delivery device being prepared by the method as claimed in any one of Claims 1 to 35.

50. The oral agent delivery device as claimed in Claim 49, wherein said integrated device comprises a folded multi-layered laminated device enclosed within a capsule.

51. The oral agent delivery device as claimed in Claim 49 or 50 for controlled, gastroretentive delivery of said agent.

52. A folding apparatus for folding a single or multi-layered sheet comprising a primary press with two opposite faces, each face having a corrugated surface with ridges of one corrugated surface being essentially opposite to troughs of the other corrugated surface and essentially fitting one into the other; whereby upon placing at least a portion of the single or multi-layered sheet in the primary press and pressing the two opposite faces one versus the other a three dimensional device is formed with undulations that correspond in shape to that of said corrugated surfaces.

53. The folding apparatus as claimed in Claim 52, wherein said corrugated surface is formed by a series of fingers comprising a movable central finger having a first length, and at least one pair of secondary movable fingers siding said central finger and having a second length being shorter than the first length, the folding apparatus further comprising a control utility for controlling upwardly and downwardly movement of said central finger and at least one pair of secondary fingers towards the said other corrugated surface.

54. The folding apparatus of Claim 53, comprising a movable central finger having a first length, at least one pair of secondary movable fingers siding said central finger and having a second length being shorter than the first length, and a pair or outer movable fingers having a third length being shorter than the second length, each outer finger siding one of the secondary fingers.

55. The folding apparatus as claimed in Claim 53 or 54, wherein said control utility is for controlling sequential upwardly and downwardly movement of said fingers.

56. The folding apparatus as claimed in any one of Claims 52 to 55, comprising a secondary press having opposite faces perpendicular to the undulations formed in the device following operation of the primary press, such that activation of said secondary press provides a folded device having a dimension which is at least five times smaller than that of the sheet prior to pressing.

57. A method for folding a single or multi-layered sheet comprising:

- (i) placing said sheet in a folding apparatus as claimed in any one of Claims

- 50 -

52 to 55;

(ii) pressing the two opposite faces of the first press one versus the other to form an undulated, three dimensional device with undulations that correspond in shape to that of said corrugated surfaces.

58. The method as claimed in Claim 56, comprising activating a secondary press so as to press the undulated device in a direction perpendicular to the direction of pressing by said first press so as to obtain a folded device having a dimension which is at least five times smaller than that of the sheet prior to pressing.

(57) Abstract: Methods, systems and apparatuses are provided for producing delivery devices, preferably for oral intake of an agent. In the broadest aspect, the method comprises assembling one or more layers comprising one or more materials with an agent or an agent-releasing formulation to form an intergraded, preferably laminated device; folding said integrated delivery device to form a folded integrated delivery device; and at least partially enclosing said folded delivery device to a form suitable for oral delivery. Preferably, the integrated device comprise a first external layer of a first material; a frame of a second material mounted on the first external layer; an agent-releasing formulation housed within the frame; and a second external layer of the first material mounted on the frame.

Representative Drawing

Fig.4

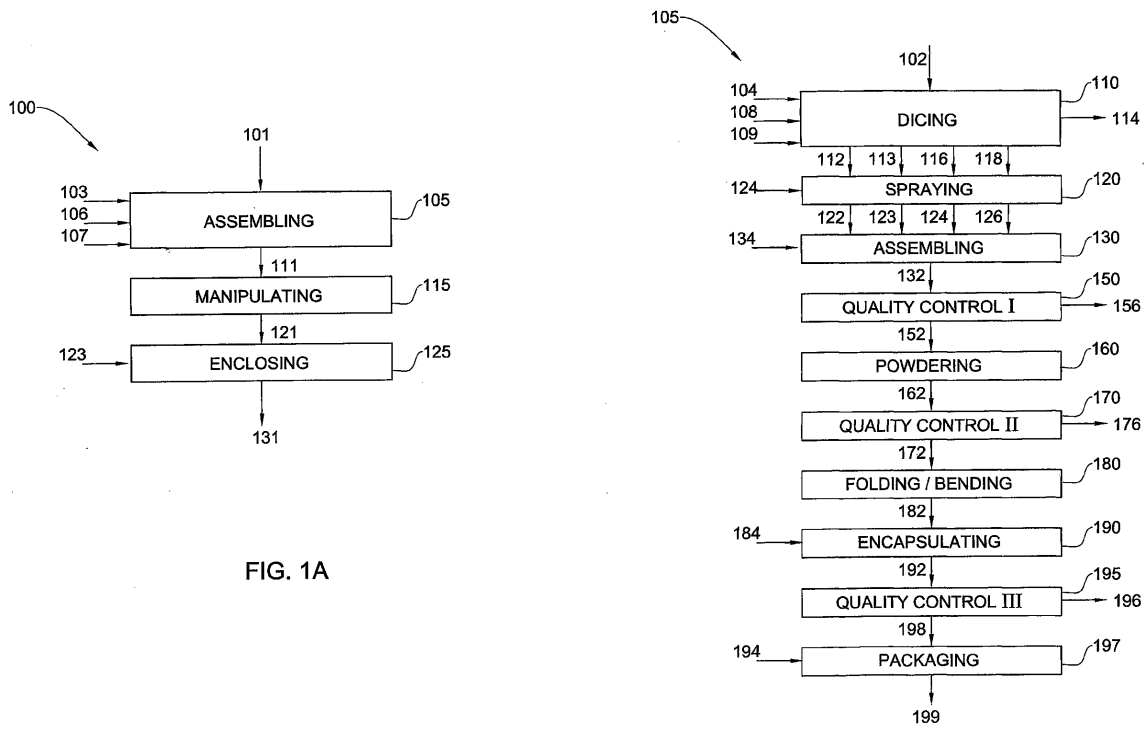


FIG. 1A

FIG. 1B

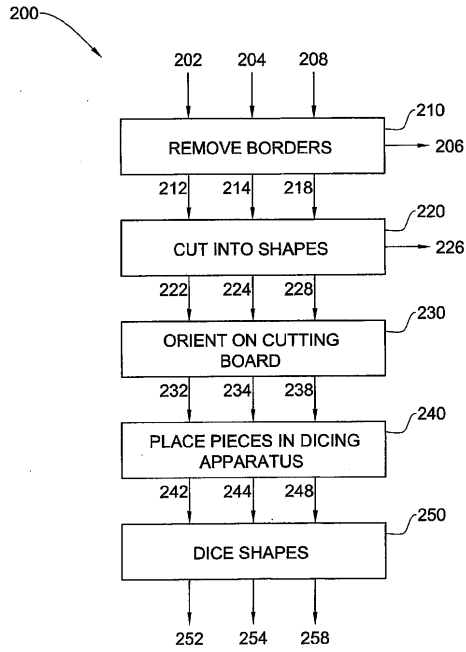


FIG. 2

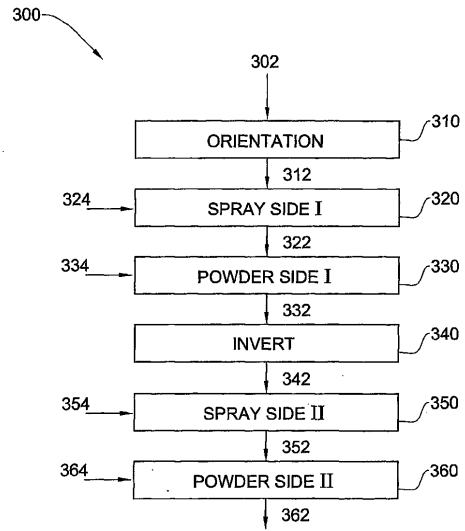


FIG. 3

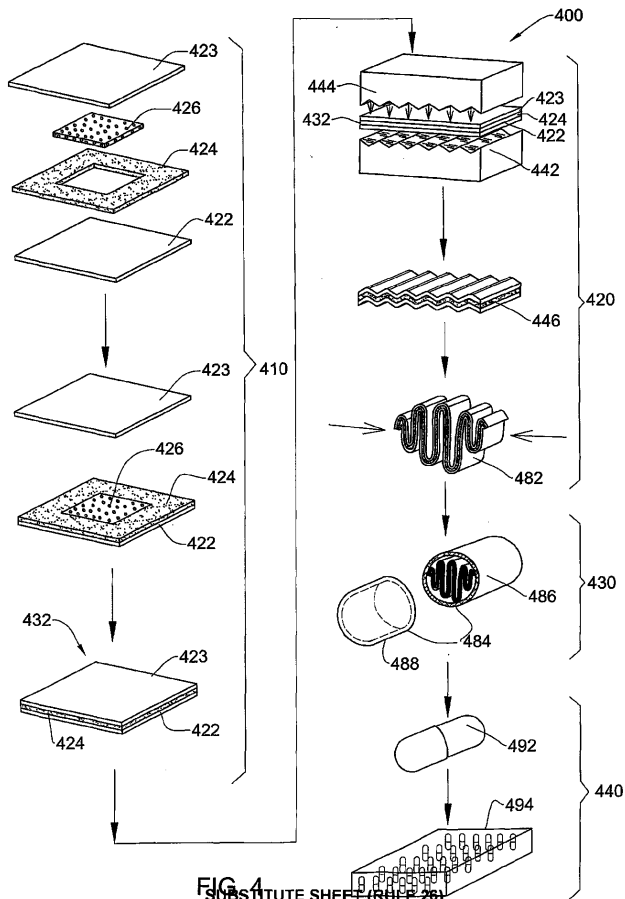


FIG. 4
SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

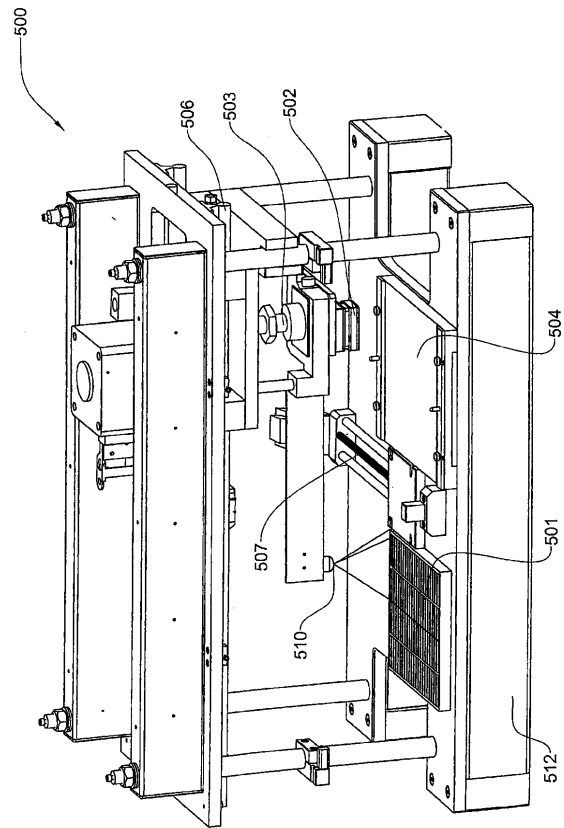


FIG. 5

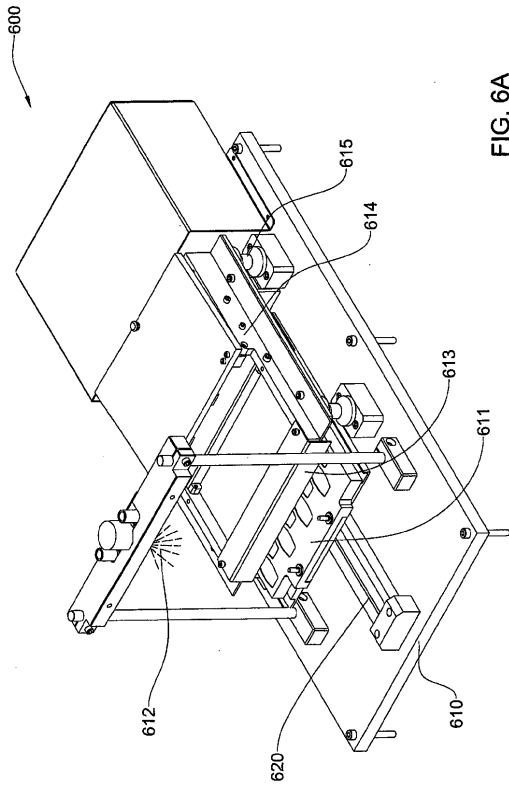


FIG. 6A

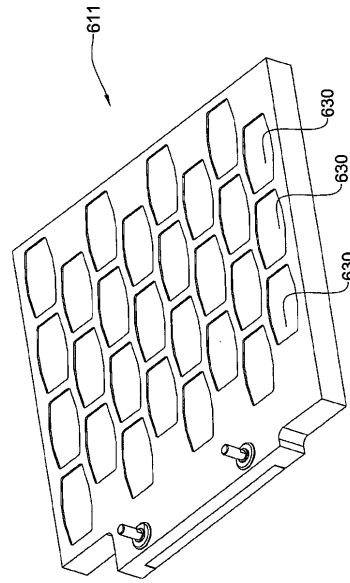


FIG. 6B

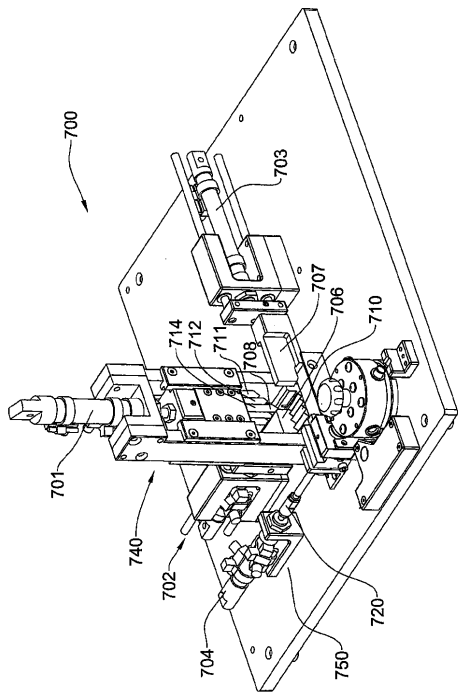


FIG. 7A

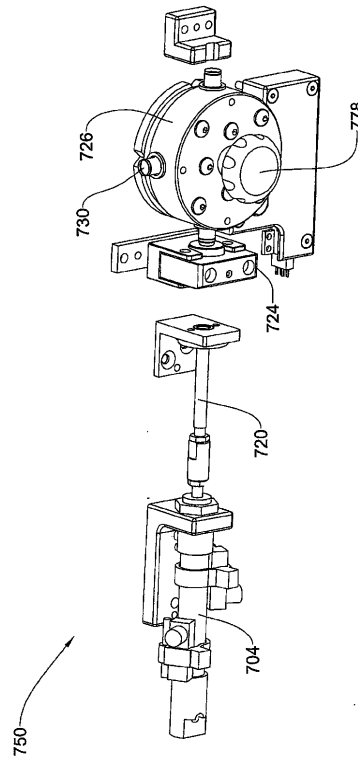


FIG. 7B

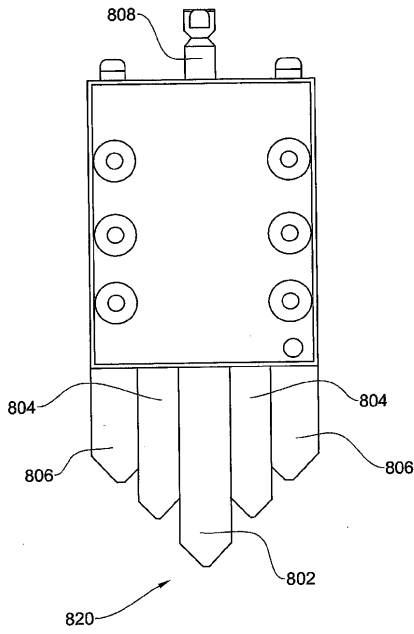


FIG. 8

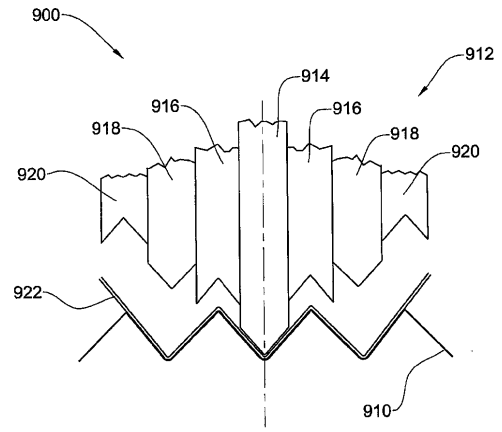


FIG. 9

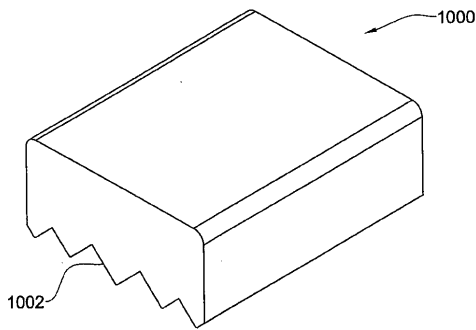


FIG. 10

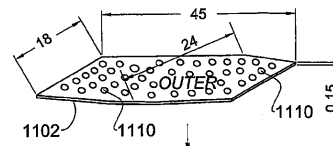


FIG. 11A

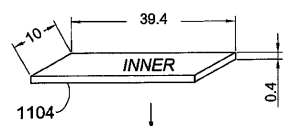


FIG. 11B

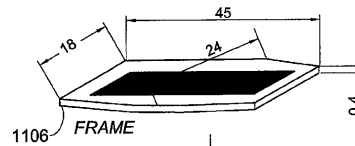


FIG. 11C

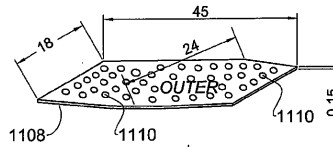


FIG. 11D

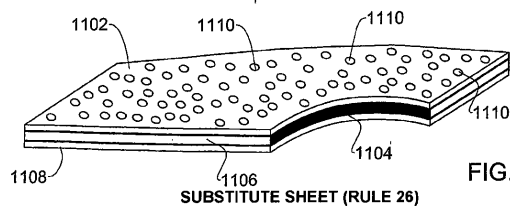


FIG. 11E

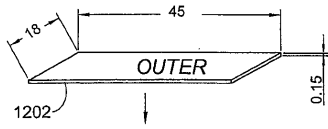


FIG. 12A

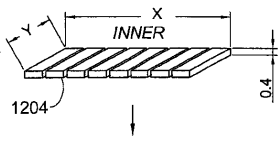


FIG. 12B

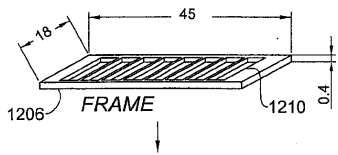


FIG. 12C

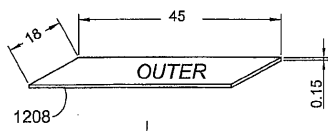


FIG. 12D

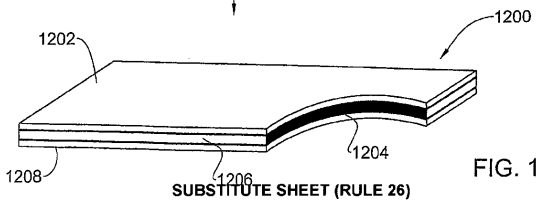


FIG. 12E

SUBSTITUTE SHEET (RULE 26)

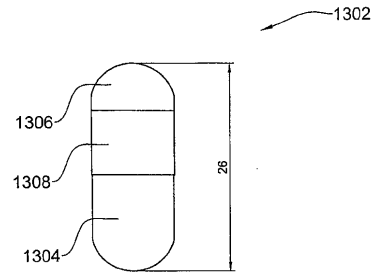


FIG. 13A

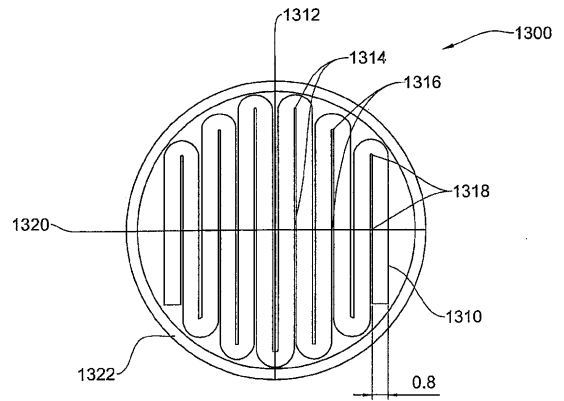


FIG. 13B