

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 926 480**

51 Int. Cl.:

A61K 9/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **04.12.2014 PCT/IL2014/051063**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.06.2015 WO15083171**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **04.12.2014 E 14824124 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.06.2022 EP 3091962**

54 Título: **Dispositivos y sistemas retentivos para la liberación in situ de principios activos farmacéuticos**

30 Prioridad:

05.12.2013 US 201361912204 P

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

26.10.2022

73 Titular/es:

**EPITOMEE MEDICAL LTD. (100.0%)
16 Galgaley HaPlade St.
4672216 Herzeliya, IL**

72 Inventor/es:

**BETSER, NIR y
ARTMANOV, VALERY**

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 926 480 T3

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

DESCRIPCIÓN

Dispositivos y sistemas retentivos para la liberación in situ de principios activos farmacéuticos

5 **Campo tecnológico**

La presente invención se refiere a dispositivos y a sistemas de retención gástrica utilizados para la liberación in situ de principios activos.

10 **Técnica anterior**

A continuación se enumeran las referencias que se consideran relevantes como antecedentes de la materia objeto actualmente desvelada:

15 El documento EP1124534 se refiere a un dispositivo para retrasar el paso por el píloro de formas de medicamentos administrados por vía oral que comprende un componente que se expande al entrar en contacto con el jugo gástrico y una cubierta de polímero que es permeable a líquidos, pero no a gases.

20 El documento US3901232 se refiere a un dispositivo de administración de fármacos para la administración controlada y continua de un fármaco a una tasa programada de unidades de dosificación que comprende un recipiente hueco bioerosionable que aloja un dispositivo de administración de fármacos unido a un globo colapsado.

25 El documento US4055178 se refiere a un sistema compuesto por un depósito de fármaco encapsulado en un compartimento microporoso que tiene poros en las superficies superior e inferior. Las paredes periféricas del compartimento del depósito se sellaron completamente para evitar cualquier contacto físico del fármaco no disuelto con las paredes del estómago.

El documento US 2011/0066175 se refiere a un dispositivo de tratamiento médico tragable que tiene un ancla gástrica y una unidad duodenal.

30 El reconocimiento de las referencias anteriores en este documento no debe inferirse en el sentido de que sean de alguna forma relevantes para la patentabilidad de la materia objeto de la presente divulgación.

Antecedentes

35 La administración oral de medicamentos es la ruta más preferible para la administración de medicamentos debido a la facilidad de administración, cumplimiento del paciente y flexibilidad en las formulaciones. De la liberación inmediata (IR) a la liberación lenta (SR), la forma de dosificación oral ha progresado mucho durante las últimas décadas.

40 La absorción de fármacos es a menudo insatisfactoria y muy variable entre los individuos. Las razones de ello son esencialmente fisiológicas y suelen verse afectadas por el tránsito gastrointestinal (GI) del fármaco, especialmente su tiempo de residencia gástrica (GRT), que parece ser una de las principales causas de la variabilidad general del tiempo de tránsito.

45 Recientemente se han realizado varios intentos para desarrollar sistemas de administración gastrorretentivos con el fin de abordar el creciente interés en nuevas formas de dosificación que se retienen en el estómago durante un período de tiempo prolongado y predecible. Dicho sistema (por ejemplo) es un sistema flotante de administración de fármacos en los fluidos gástricos.

50 El estómago se divide anatómicamente en 3 regiones: fundus, cuerpo y antro (píloro). La parte proximal formada por fundus y cuerpo actúa como depósito de material no digerido, mientras que el antro es el sitio principal para los movimientos de mezcla y actúa como una bomba para el vaciado gástrico mediante acciones de propulsión. Por tanto, un dispositivo de retención gástrica debe ser capaz de soportar las fuerzas provocadas por las ondas peristálticas en el estómago y debe resistir el mecanismo de vaciado gástrico. Estas características se obtienen por el tamaño, forma y estructura del material del dispositivo de retención gástrica.

55 Se planea que los sistemas gastrorretentivos permanezcan en la región gástrica durante varias horas. Por ende, prolonga significativamente el tiempo de residencia gástrica de las drogas. La retención gástrica prolongada modifica la farmacocinética de los fármacos mejorando la biodisponibilidad, reduce el desperdicio de medicamentos y, por lo tanto, reduce los efectos secundarios y aumenta la solubilidad de los medicamentos que son menos solubles en el entorno de pH absorbente. Principalmente beneficia a los fármacos que tienen una ventana estrecha de absorción en el estómago y el intestino delgado proximal.

65 Se espera una biodisponibilidad mejorada para los fármacos que se absorben fácilmente al liberarse en el tracto GI; estos fármacos pueden administrarse idealmente mediante liberación lenta desde el estómago. Por tanto, un sistema que está diseñado para una retención gástrica más prolongada (sistema de administración de fármacos gastrorretentivos); GRDDS) prolongará el tiempo de absorción del fármaco en el tracto gastrointestinal (principalmente en la parte superior del intestino delgado, el sitio de absorción preferible para muchos fármacos orales).

Ciertos tipos de fármacos y nutrientes esenciales pueden beneficiarse del uso de GRDDS, incluyendo aquellos que: actúan localmente en el estómago, son absorbidos principalmente en el estómago, son poco solubles a un pH alcalino, tienen una estrecha ventana de absorción, son absorbidos rápidamente desde el tracto GI, son irritantes para la mucosa del intestino delgado, son administrados dos o más veces al día

Durante las últimas dos décadas, se han desarrollado numerosos sistemas de administración oral para actuar como depósitos de fármacos a partir de los que se puede liberar el principio activo durante un período de tiempo definido a un ritmo predeterminado y controlado; estos sistemas se denominaron fármacos de liberación lenta (SR). Sin embargo, a pesar de un excelente perfil de liberación de fármacos, es muy posible que no se logre una absorbancia completa de los ingredientes activos en el punto objetivo debido a una TRB insuficiente del fármaco en el estómago.

El dispositivo gástrico, descrito en la presente invención, permite la absorción del fármaco en el tracto GI superior, minimizando la cantidad de fármaco que pasa a través del tracto gastrointestinal inferior. Por tanto ha servido como GRDDS, proporcionando: mayor eficacia del tratamiento, mayor tolerabilidad al tratamiento, reducción de los efectos secundarios y la comodidad de la dosificación.

Descripción general

Cuando se hace referencia a "**un elemento retentivo gástrico**" debe entenderse que incluye un elemento que proporciona propiedades de retención gástrica al sistema de la invención, es decir, retiene el sistema de la invención en el estómago durante un período de tiempo más allá del tiempo normal de vaciado del estómago de un paciente humano sano (el tiempo de residencia del sistema de la invención en el estómago se prolonga desde el tiempo típico de vaciado del estómago eliminando los elementos digeridos del estómago).

Cuando se hace referencia a una "**capa biodegradable**", "**película biodegradable**" o "**multicapa biodegradable**" debe entenderse que significa que dicha película/capa se degrada o las propiedades de la película/capa se deterioran cuando se exponen a un entorno biológico (es decir, en un sistema biológico, o entorno similar *in vitro* que simula las condiciones de dicho sistema biológico, tal como el tracto gástrico de un individuo tratado

Cuando se hace referencia a "**película externa**" debe entenderse que significa cualquier capa de película biocompatible que forma la superficie exterior externa de dicho compartimento. La película externa se puede formar a partir de al menos una o una combinación de películas o capas no degradadas y biodegradables. En algunas realizaciones, dicha película o capa externa puede estar hecha de porciones de diferentes tipos de películas o capas que tienen diferentes características (por ejemplo, diferente rigidez) y permeabilidad.

El término "**compartimento**" debe entenderse que abarca una división o sección separada que tiene un espacio encerrado por dicha película externa (en algunas realizaciones película o capa biodegradable). Dicho compartimento puede tener cualquier forma o forma adecuada para los fines y uso del sistema de la invención. Así mismo, un sistema de la invención puede incluir uno o más de dichos compartimentos, que en algunas realizaciones pueden estar interconectados entre sí o separados entre sí. En otras realizaciones, un sistema de la invención puede incluir uno o más de dichos compartimentos, que pueden estar interconectados entre sí y/o cada uno o al menos uno de dichos compartimentos de dicho elemento de retención gástrica está conectado a dicho elemento de forma de dosificación.

La expresión "**forma colapsada**" o "**forma colapsada inicial**" se refiere a la forma de dicho compartimento que tiene una forma o volumen inicial de dicho compartimento o película de dicho elemento de retención gástrica antes de que el al menos un compuesto capaz de expandir dicho al menos un compartimento o película adsorba los fluidos estomacales. En esta forma colapsada inicial, el tamaño de dicho elemento de retención gástrica permite que se encierre en una cápsula tragable tal cual o en algunas realizaciones en forma plegada o enrollada (con o sin dicho elemento de forma de dosificación).

La expresión "**forma expandida**" se refiere a la forma y/o volumen de dicho al menos un compartimento o película de dicho elemento de retención gástrica con al menos un compuesto capaz de expandir y/o aumentar el volumen (y/o alterar la forma) de dicho al menos un compartimento o película absorbido por los líquidos estomacales. En este estado expandido, la forma y/o el volumen de dicho elemento de retención gástrica aumentan para proporcionar dichas propiedades de retención gástrica (es decir, mantienen el sistema de la invención tanto del elemento de retención gástrica como del elemento de forma de dosificación en el estómago de un paciente al que se le administra, durante un tiempo prolongado en comparación con el tiempo normal de vaciado del estómago de un paciente humano sano).

Cuando se hace referencia a un "**compuesto capaz de expandir dicho al menos un compartimento**" se pretende abarcar cualquier compuesto que sea capaz de absorber cualquier tipo de líquido(s) en contacto con el mismo, expandiendo así el compartimento (por ejemplo, aumentando el volumen de dicho compartimento) a una forma tridimensional que tiene un volumen mayor que el volumen inicial de dicho compartimento. Dicho compuesto es un compuesto formador de gel (por ejemplo, un polímero). En algunas realizaciones, dicho compuesto formador de gel puede estar cargado (es decir, compuesto formador de gel cargado) o neutro. En otras realizaciones, dicho compuesto es un compuesto formador de gas.

5 Cuando se hace referencia a **"un elemento de forma de dosificación"** debe entenderse que comprende un elemento que comprende al menos un principio activo. En algunas realizaciones, dicho al menos un principio activo es un principio farmacéuticamente activo. En otras realizaciones, dicho principio activo es al menos un principio activo comercial (es decir, un principio activo que está disponible para su compra). En algunas realizaciones, dicho al menos un principio activo está en forma de liberación controlada. En otras realizaciones, dicho al menos un principio activo es un principio poco soluble. En otras realizaciones, dicho al menos un principio activo está en una forma de liberación controlada y es un principio poco soluble. En otras realizaciones, dicho elemento de forma de dosificación está encerrado en una película entérica biodegradable (de una o varias capas) en donde dicha película proporciona una liberación lenta de dicho al menos un principio activo (incluida la liberación retardada, liberación prolongada y así sucesivamente.). En otras realizaciones, dicho elemento de forma de dosificación está encerrado en al menos una capa de película que no altera ninguna de dichas propiedades del principio activo, incluyendo, por ejemplo, su perfil de liberación. En otra realización, el elemento de forma de dosificación es una tableta o cápsula confeccionado, lista para usar u otra forma de fármaco sin cambios en sus propiedades o parámetros o con modificaciones muy pequeñas para permitir la conexión al elemento de retención gástrica o para empaquetar el sistema en una cápsula tragable.

20 Cuando se hace referencia una **"forma de liberación controlada"** de un principio debe entenderse que se relaciona con la formulación de dicho principio de una manera que proporciona la administración de dicho principio en respuesta a estímulos o tiempo. La liberación controlada incluye: liberación lenta, liberación sostenida cuando se pretenda una liberación prolongada, liberación de pulso, liberación retardada (por ejemplo, para dirigirse a diferentes regiones del tracto GI), etc. Las formulaciones de liberación controlada de principios activos no solo prolongan la acción, sino que también intentan mantener los niveles de principio activo dentro de la ventana terapéutica para evitar picos potencialmente peligrosos en la concentración de principio activo después de su administración y para maximizar la eficacia terapéutica.

25 El elemento de forma de dosificación puede contener adicionalmente uno o más principios activos nutricionales/farmacéuticos adicionales que se liberan al entrar en contacto con el fluido ácido dentro del estómago.

30 Cuando se hace referencia a **"principios poco solubles"** debe entenderse que incluye cualquier principio activo que tenga una solubilidad de más de 30 partes de solvente por una parte de soluto en intervalos normales de temperatura corporal (entre aproximadamente 35 °C y aproximadamente 40 °C).

35 La presente invención proporciona un sistema como se define en la reivindicación 1 adjunta. En las reivindicaciones dependientes, se definen las realizaciones preferidas y aspectos adicionales. Cualquier aspecto, realización y ejemplo de la presente divulgación que no se encuentren dentro del alcance de las reivindicaciones adjuntas no forman parte de la invención, y se proporcionan simplemente con fines ilustrativos.

40 En algunas realizaciones, el elemento de retención gástrica proporciona al sistema de la invención un tiempo de residencia en el estómago de al menos más de 60 min.

En algunas realizaciones, la degradación o el deterioro de dicha película biodegradable externa se manifiesta por la reducción de una o más de las propiedades físicas de la película como, por ejemplo, la integridad de la película, resistencia a la tracción y/o elasticidad de dicha película.

45 En algunas realizaciones, dicha película externa biodegradable tiene un espesor inferior a 70 micrómetros. En realizaciones adicionales, dicha película biodegradable externa tiene un espesor entre aproximadamente 3 micrómetros y aproximadamente 60 micrómetros. En aún otras realizaciones, dicha película externa biodegradable tiene un espesor de aproximadamente 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 micrómetros. En realizaciones adicionales, dicha película biodegradable externa tiene un espesor entre aproximadamente 10 micrómetros y aproximadamente 30 micrómetros. En aún otras realizaciones, dicha película externa biodegradable tiene un espesor de aproximadamente 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 micrómetros.

55 En algunas realizaciones, dicha película externa no biodegradable tiene un espesor inferior a 70 micrómetros. En realizaciones adicionales, dicha película externa no biodegradable tiene un espesor entre aproximadamente 3 micrómetros y aproximadamente 60 micrómetros. En aún otras realizaciones, dicha película externa no biodegradable tiene un espesor de aproximadamente 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60 micrómetros. En realizaciones adicionales, dicha película externa no biodegradable tiene un espesor entre aproximadamente 10 y aproximadamente 30 micrómetros. En aún otras realizaciones, dicha película externa no biodegradable tiene un espesor de aproximadamente 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30 micrómetros.

65 En otras realizaciones, dicha película biodegradable externa es una película multicapa (es decir, formada por más de una capa). En algunas realizaciones, dicha película multicapa tiene al menos dos capas diferentes. En otras realizaciones, dicha película multicapa tiene al menos tres capas diferentes.

Dicha película biodegradable externa es degradable entéricamente (es decir, sus propiedades se deterioran, reducción de uno o más de la resistencia a la tracción y/o elasticidad, tras la exposición a un sistema biológico o su entorno similar *in vitro*, por ejemplo, en el intestino).

5 En realizaciones adicionales, dicha película biodegradable externa se forma por cualquier método conocido en la técnica, incluyendo, pero no limitándose a: soplado, fundición, extrusión, recubrimiento, laminación y cualquier combinación de los mismos.

10 En otras realizaciones más, dos capas de dicha película biodegradable externa están conectadas por al menos uno de pegado, soldadura, sutura, sellado, prensado o cualquier otro método conocido en la técnica para formar un espacio de volumen separado cerrado ("bolsillo") que encierra dicho al menos un compuesto formador de gel y/o gas, definido anterior y posteriormente como el compartimiento.

15 En alguna realización, dicha película biodegradable externa de un compartimiento de un dispositivo de la invención es plegable de forma que permite su encerramiento en una cápsula tragable (es decir, al plegar la película biodegradable externa o dicho compartimiento hecho de película, dicha película no es quebradiza ni sufre rotura alguna).

20 Por tanto, como se ha definido en el presente documento anterior y posteriormente, una cápsula de un dispositivo de la invención, es decir, una cápsula de tamaño tragable, encierra dicho al menos un compartimiento en una forma plegada o no expandida. En algunas realizaciones, dicha cápsula puede ser reemplazada por un recubrimiento exterior fácilmente disuelto tal como, por ejemplo, azúcar, agar, recubrimiento de polímero comestible y así sucesivamente.

25 Una realización de un dispositivo administrable por vía oral de acuerdo con la invención incluye un elemento de retención gástrica conectado externamente a un elemento de forma de dosificación encerrado dentro de una cápsula tragable degradable gástrica. La conexión externa entre los dos elementos puede estar formada por un contacto continuo de sus superficies o contacto no continuo a través de conectores tales como (por ejemplo) sutura médica absorbible.

30 El elemento de retención gástrica contiene dos compartimientos expansibles, o numerosos compartimientos expansibles conectados o no conectados, que comprenden al menos un tipo de película biodegradable externa que tiene la envoltura para al menos un compuesto hinchable capaz de expandir la forma (por ejemplo, aumentando el volumen del compartimiento), o película multicapa expandible que comprende al menos una capa de película biodegradable y al menos al menos una capa expandible de compuesto(s) capaz de aumentar y/o expandir el volumen y/o la forma y forma del compartimiento. Tal hinchado ocurre cuando el(los) compartimiento(s) entra(n) en contacto
35 con una sustancia líquida, es decir, fluidos en el estómago.

40 En algunas realizaciones, dicha expansión se realiza en aproximadamente 30 minutos desde la disolución de la cápsula tragable exterior. En otra realización, dicha expansión se realiza en aproximadamente 20, 15, 10, 5, 3, 2, 1 minutos después de la disolución de la cápsula exterior tragable.

45 En algunas realizaciones, el elemento de la forma de dosificación comprende al menos un principio activo comercial (es decir, un principio activo que está disponible para su compra) por parte del fabricante y puede tener una forma de liberación lenta (SR) o una forma de liberación inmediata (IR) o cualquier combinación de las mismas.

50 En algunas realizaciones realización, el elemento de forma de dosificación es una tableta o cápsula confeccionado, lista para usar u otra forma de fármaco sin cambios en ninguno de sus parámetros o propiedades (aparte de mínimas modificaciones para permitir la conexión al elemento de retención gástrica o para empaquetar el sistema en una cápsula tragable).

55 En algunas realizaciones, al menos una parte de una forma IR de un principio activo en dicho elemento de forma de dosificación puede estar dotada de al menos propiedades SR mediante el uso de una capa envolvente que encierra dicho elemento de forma de dosificación con dicha película externa biodegradable que puede ser igual o diferente de la película externa de dicho elemento de retención gástrica.

60 En algunas realizaciones, dicho elemento de forma de dosificación puede tener múltiples propiedades de liberación de dicho principio activo. Por ejemplo, el principio activo en dicho elemento de forma de dosificación se formula en fases de formulación dual de forma que al menos una parte de dicho principio activo en dicho elemento de forma de dosificación se libera en el estómago de dicho paciente y al menos otra parte de dicho principio activo se formula para que se libere una vez que el elemento de dosificación pasa por el píloro hasta el duodeno.

65 En algunas otras realizaciones, dicho elemento de forma de dosificación comprende al menos un principio activo, de modo que dichas características del principio activo (como, por ejemplo, solubilidad, liberación, farmacocinética, propiedades farmacodinámicas, y así sucesivamente) no se ven afectadas por dicho elemento de forma de dosificación (por ejemplo, en realizaciones donde dicho elemento comprende una película). A pesar del contacto con el elemento retentivo gástrico, el elemento de la forma de dosificación está intacto en términos del comportamiento del principio activo (como el perfil de liberación o las propiedades del principio), excepto el tiempo de retención en el estómago.

5 La retención prolongada del principio activo dentro del estómago se logra mediante su arrastre sobre el elemento
 10 gastrorretentivo. Cuando dicho dispositivo es tragado y llega al estómago, la cápsula externa se desintegra y los
 15 compartimentos se expanden creando una estructura tridimensional. Esta estructura es de un tamaño que impide su
 20 paso por el píloro y su vaciado desde el estómago, manteniendo el elemento de forma de dosificación durante más
 25 tiempo dentro del estómago. La integridad de la estructura, además de la resistencia a la tracción de la película
 30 envolvente externa, permite que el(los) compartimento(s) resista(n) grandes fuerzas provocadas por la actividad
 35 dinámica del fluido estomacal durante entre aproximadamente 1 hora y aproximadamente 30 días. A continuación, la
 40 estructura del compartimento pierde su rigidez (por ejemplo, por desintegración de la película externa, fuga de
 45 compuesto que aumenta el volumen de dicho compartimento o contracción del gel) y el volumen de los compartimentos
 50 disminuye.

5 En algunas realizaciones, el dispositivo se retiene en el estómago durante aproximadamente 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 20,
 10 24 horas o durante todo el día o durante la noche después de su administración. En realizaciones adicionales, el
 15 dispositivo se retiene en el estómago durante aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 21, 28 días después de
 20 su administración.

5 En algunas realizaciones, dicho elemento de retención gástrica comprende al menos un compartimento expandible
 10 que comprende al menos un tipo de película externa que tiene un volumen inicial; en donde dicho compartimento
 15 comprende al menos un compuesto capaz de aumentar el volumen de dicho al menos un compartimento a un volumen
 20 expandido cuando se expone a una sustancia líquida, tal como, por ejemplo, líquido dentro del estómago.

5 En otras realizaciones, dicho elemento de retención gástrica comprende al menos una película multicapa expandible
 10 que comprende al menos una capa que comprende una película y al menos una capa expandible que comprende al
 15 menos un compuesto capaz de aumentar el volumen de dicha película a un volumen expandido al entrar en contacto
 20 con el líquido.

5 Cuando llega al estómago, dicho compartimento o película de dicho elemento gastrorretentivo se expande desde su
 10 volumen inicial hasta un volumen expandido al humedecer dicho al menos un compuesto por los fluidos del estómago.
 15 La humectación de dicho al menos un compuesto por los fluidos estomacales se puede lograr mediante las
 20 construcciones y/o las propiedades de dicha película biodegradable externa o película multicapa expandible. Al
 25 aumentar su volumen, dicho elemento de retención gástrica alcanza un volumen expandido que permite la retención
 30 gástrica del sistema en el estómago.

5 En algunas realizaciones, cuando dicho elemento de retención gástrica se expande a su volumen expandido, flota, o
 10 se sostiene sobre o en los fluidos del estómago.

5 En algunas otras realizaciones, cuando dicho elemento de retención gástrica se expande a su volumen expandido,
 10 tendrá una gravedad mayor que la gravedad del fluido en el estómago de dicho paciente administrado con un sistema
 15 de la invención. Mediante esta realización, dicho elemento de retención gástrica ocupa y/o tiende a desplazarse a la
 20 parte inferior de dicho estómago (se hunde a la parte inferior del estómago, es decir, más cerca del píloro). Esta
 25 realización se logra cuando dicho elemento de retención gástrica comprende componentes que tienen una gravedad
 30 mayor que la gravedad del fluido en el estómago de un paciente. Tales componentes, por ejemplo, podrían tener una
 35 gravedad mayor que la gravedad de dicho fluido estomacal tras su contacto con dichos fluidos estomacales.

5 En otras realizaciones, cuando dicho elemento de retención gástrica se expande a su volumen expandido se adhiere
 10 a la pared interna de dicho estómago. Bajo tales realizaciones, dicha adhesión a dicha pared interna del estómago se
 15 logra utilizando al menos un tipo de dicha película externa que tiene al menos una parte hecha de un material capaz
 20 de adherirse a dicha pared interna del estómago tal como, por ejemplo, óxido de polietileno.

5 En algunas realizaciones adicionales, cuando dicho elemento de retención gástrica se expande a su estado expandido,
 10 dicho volumen y/o forma de dicho elemento no permite que dicho sistema de la invención se mueva a través de los
 15 esfínteres gástricos (ya sea inferior o superior) siempre que dicho volumen y/o se mantiene la forma de dicho elemento
 20 de retención gástrica.

5 En algunas realizaciones, el elemento de retención gástrica flota o flota en el fluido gástrico que está conectado al
 10 elemento de forma de dosificación que tiene un peso entre aproximadamente 0,1 y 2000 mg, en otras realizaciones,
 15 el peso está entre aproximadamente 200 y 1500 mg.

5 En algunas realizaciones, el elemento de retención gástrica mantiene su forma expandida durante 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16,
 10 20, 24 horas o durante todo el día o durante la noche después de su administración. En realizaciones adicionales, el
 15 elemento de retención gástrica mantiene su forma expandida durante 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14, 21, 28 días
 20 después de su administración.

5 En algunas realizaciones, cuando dicho elemento de retención gástrica se expande hasta su volumen expandido, flota
 10 o se mantiene a flote sobre o dentro de los fluidos del estómago. Las propiedades mecánicas del elemento expandido

permiten que el elemento mantenga su forma durante un tiempo predeterminado.

Cabe señalar que la propiedad de flotabilidad del elemento retentivo de la invención viene dada por una fuerza ascendente ejercida por el fluido en el que se encuentra sumergido, que se opone al peso de un objeto sumergido, en este caso, el elemento de retención gástrica. En una columna de fluido, la presión aumenta con la profundidad como resultado del peso del fluido suprayacente. Por tanto, una columna de fluido, o un objeto sumergido en el fluido, experimenta mayor presión en la parte inferior de la columna que en la parte superior. Esta diferencia de presión da como resultado una fuerza neta que tiende a acelerar un objeto hacia arriba. La magnitud de esa fuerza es proporcional a la diferencia de presión entre la parte superior e inferior de la columna, y también es equivalente al peso del fluido que de otro modo ocuparía la columna, es decir, el fluido desplazado. Por esta razón, un objeto cuya densidad es mayor que la del fluido en el que está sumergido tiende a hundirse. Si el objeto es menos denso que el líquido o tiene la forma apropiada (como en un bote), la fuerza puede mantener el objeto a flote.

En algunas otras realizaciones, dicho elemento de forma de dosificación tiene las dimensiones que no permiten que dicho sistema de la invención se mueva a través de los esfínteres gástricos (esfínteres inferiores o superiores, tal como, por ejemplo, el píloro) hasta el agotamiento total o parcial de dicho principio activo de dicho elemento de forma de dosificación.

Se observa que el diámetro del píloro varía entre individuos de aproximadamente 1 cm a aproximadamente 4 cm, con un promedio de 2 cm. En algunas realizaciones, la forma de dosificación de retención gástrica se expande para tener los diámetros que provocan la retención gástrica.

En algunas realizaciones, dicho al menos un compartimento tiene un volumen de carga total de al menos 1 cm³. En realizaciones adicionales, dicho compartimento tiene un volumen de carga de aproximadamente 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 100 cm³. En otras realizaciones, dicho compartimento tiene un volumen de carga de aproximadamente 3 cm³ a aproximadamente 100 cm³. En otras realizaciones, dicho compartimento tiene un volumen de carga entre aproximadamente 3 cm³ y aproximadamente 70 cm³. En aún otras realizaciones, dicho compartimento tiene un volumen de carga entre aproximadamente 3 cm³ y aproximadamente 10 cm³.

En otras realizaciones, dicho compartimento único tiene unas dimensiones entre aproximadamente 15 mm y aproximadamente 95 mm de longitud exterior máxima y entre aproximadamente 5 mm y 35 mm de anchura exterior máxima. En aún otras realizaciones, dicho compartimento tiene un alargamiento exterior máximo de aproximadamente 15, 16, 17, 18, 19, 20, 25, 35, 45, 55, 65, 75, 85, 95 mm y una anchura exterior máxima de aproximadamente 5, 6, 7, 8, 9, 10, 15, 20, 25, 30, 35 mm. En algunas otras realizaciones, dicho compartimento tiene unas dimensiones entre aproximadamente 50 y aproximadamente 75 mm de longitud exterior máxima y entre aproximadamente 12 y aproximadamente 25 mm de anchura exterior máxima. En otras realizaciones más, dicho compartimento tiene un alargamiento exterior máximo de aproximadamente 50, 55, 60, 65, 70, 75 mm y una anchura exterior máxima de aproximadamente 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25 mm.

En algunas otras realizaciones, dicho dispositivo de la invención tiene una masa entre aproximadamente 1 g y aproximadamente 65 g (gramos) en estado expandido en fluidos gástricos o fluidos gástricos simulados (definido a 37 °C durante 1 hora). En aún otras realizaciones, dicho dispositivo de la invención tiene una masa de aproximadamente 1,2,3,4,5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 65 g en estado expandido. En realizaciones adicionales, dicho dispositivo de la invención tiene una masa entre aproximadamente 8 y aproximadamente 35 g en estado expandido. En otras realizaciones más, dicho dispositivo de la invención tiene una masa de aproximadamente 5,6,7,8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 20, 25, 30, 35 g en estado expandido.

En algunas realizaciones adicionales, dicho hinchado de dicho elemento de retención gástrica se retrasa, es decir, el hinchado del elemento de retención gástrica (ya sea un compartimento o una película) se puede retrasar en el estómago y ocurrir solo después de una cantidad predeterminada de tiempo después de llegar al estómago de un paciente que lo necesite. La reacción retardada puede ser controlada por varios mecanismos, que básicamente opera cuando el fluido gástrico entra en contacto con el elemento retentivo gástrico, de la siguiente forma: (i) usando diferentes composiciones que forman la película biodegradable del elemento que tiene diferente porosidad (ii) perforando dicha película con al menos una abertura (iii) usando una combinación de compuestos capaces de aumentar el volumen de dicho al menos un compartimento o película a un volumen expandido.

En alguna realización, dicho elemento de retención gástrica mantiene la estructura de retención expandida activando secuencialmente la expansión de los compartimentos. En otras realizaciones más, dicho dispositivo de la invención tiene una masa total del compartimento (aditivo) entre aproximadamente 1 y aproximadamente 65 g.

En algunas realizaciones, dicho principio activo se selecciona de (pero no se limita a) el siguiente grupo que consiste en principios farmacéuticos gastrorretentivos: claritromicina, cimetidina, ciproflaxina, oxarbazepina, gabapentina, pregabalina, trimetazidina, feropenem, aciclovir, carbidopa, levodopa, metildopa, alfa-metildopa, verapamilo, propranolol, carvedilol, atenolol, albuterol, pirbuterol, nifedipina, nimodipina, aciclovir, valaciclovir, nicardipina, anlodipina, prazosina, guanabenz, alopurinol, metoprolol, oxprenolol, baclofeno, clozapina, sumatriptán, benazepril,

enalapril, lisinopril, captopril, quinapril, metformina, sitagliptina, glipizida, duloxetina, moxipril, norfloxacin, indolapril, diltiazem, fenidato de metilo, olindapril, retinaabril, espiralabril, cilzapril, perindopril, gemfibrozilo, fenitoína, ramipril, zofenopril, fosinopril, nitrofurantoína, valaciclovir, azitromicina, inosina, AZT, didanosina, pranobex, tribavirina, vidarabina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina, lovastatina, selegilina, midazolam, carbonato de litio, alopurinol, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, bifentidina, nifentidina, clorhidrato de tramadol, venlafaxina, roxatidina, omeprazol, esomeprasol, lansoprazol, pantoprazol, antiácidos tales como el carbonato de magnesio, carbonato de aluminio, carbonato o citrato de calcio, subsalicilato de bismuto, subcitrato de bismuto, hidróxido de aluminio, óxido de magnesio y sucralfato, , carbenoxalona, misoprostol, pirenzepina, telenzepina, sales de bismuto, metronidazol, ciprofloxacina, claritromicina, amoxicilina, cefalexina, zaleplón, metilnaltrexona, furosemida, topiramida, tetraciclina, didanosina, el fármaco antitumoral tal como: 5-fluorouracil, doxorrubicina, mitomicina, semustina, cisplatino, etoposida, metotrexato, hidroclorotiazida, orlistat y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o profármacos de los mismos.

En algunas realizaciones, dicho principio activo se selecciona de (pero no se limita a) el siguiente grupo que consiste en vitaminas de principios nutricionales (tales como ácido ascórbico, ácido fólico, vitamina E), riboflavina, niacina, nutrientes esenciales, agentes probióticos, microorganismos benéficos gástricos y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, dicho al menos un principio farmacéuticamente activo en una forma de liberación lenta se selecciona de un grupo que consiste en: Succinato de metoprolol ER (Toprol XL), Ciprofloxacina (Cipro XR - Tabletas de liberación prolongada (XR): 500 y 1000 mg), Carbamazepina (Tegretol®-XR tabletas de liberación prolongada 100 mg, 200 mg, 400 mg), Metformina (Glucophage-Tabletas (liberación prolongada): 500, 750 y 1000 mg, Aciclovir (poco soluble) (Zovirax-Tabletas: 400 y 800 mg), Cardiodopa/Levodopa (Sinemet, Sinemet CR: 10/100 mg, 25/100 mg, 50/200 mg), Cardiodopa/levodopa/entacapon (Stalevo: 37,5/150/200 mg, 50/200/200 mg) y cualquier combinación de los mismos.

La solubilidad se define como la cantidad máxima de soluto que se puede disolver en una cierta cantidad de solvente o cantidad de solución a una temperatura específica. En algunas realizaciones, dichos principios poco solubles incluyen cualquier principio farmacéuticamente activo que tenga una solubilidad de entre 30 partes y 100 partes de solvente por una parte de soluto en intervalos normales de temperatura corporal (es decir, escasamente soluble). En otras realizaciones, dichos principios poco solubles incluyen cualquier principio farmacéuticamente activo que tenga una solubilidad de entre 100 partes y 1000 partes de solvente por una parte de soluto en intervalos normales de temperatura corporal (es decir, ligeramente soluble). En realizaciones adicionales, dichos principios poco solubles incluyen cualquier principio farmacéuticamente activo que tenga una solubilidad de entre 1000 partes y 10.000 partes de solvente por una parte de soluto en intervalos normales de temperatura corporal (es decir, muy poco soluble). En aún otras realizaciones, dichos principios poco solubles incluyen cualquier principio farmacéuticamente activo que tenga una solubilidad de más de 10.000 partes de solvente por una parte de soluto en intervalos normales de temperatura corporal (es decir, insoluble).

En algunas realizaciones, dicho elemento de forma de dosificación comprende además al menos un nutriente esencial, principio probiótico, microorganismos benéficos gástricos y principios de diagnóstico.

En algunas realizaciones de la invención, dicho elemento de retención gástrica y elemento de forma de dosificación están conectados externamente entre sí. La expresión "**conectado externamente**" pretende abarcar una conexión que se forma entre dichos elementos por un punto de unión o más, sin embargo, dicha conexión es externa al propio elemento y no continua (es decir, discontinua e interrumpida, no formando una superficie continua entre dichos elementos).

En otras realizaciones de la invención, dicho elemento de retención gástrica y el elemento de forma de dosificación están conectados entre sí utilizando una capa superior externa (similar o diferente a la película y las capas de cada elemento). El término "**conectado**" pretende abarcar una conexión que se forma entre dichos elementos por una o más capas que forman una capa continua, sin embargo, manteniendo cada elemento separado el uno del otro. Debe entenderse que el elemento de forma de dosificación contiene un principio activo que tiene un peso entre aproximadamente 200 mg-2000 mg.

En algunas realizaciones, dicha conexión externa es al menos un punto de conexión directa entre las superficies exteriores de dichos elementos. En otras realizaciones, dicha conexión externa es al menos un elemento de unión de conexión entre las superficies exteriores de dichos elementos. En algunas realizaciones, dicho elemento de unión es una película biodegradable (igual o diferente a dicha película biodegradable anterior) o una sutura médica absorbible (los ejemplos no limitantes incluyen: Vicryl Rapide™ producido por ETHICON o Dexon™ producido por COVIDIEN).

En algunas realizaciones, dicho elemento de forma de dosificación comprende al menos un principio activo, en donde dicho principio está encerrado dentro de un compartimento que tiene al menos un tipo de película externa (en algunas realizaciones, una película biodegradable que puede ser igual o diferente de dicha película de dicho elemento de retención gástrica).

En algunas realizaciones, dicho compartimento que encierra dicha dosificación del elemento alterará el perfil de

biodisponibilidad de dicho principio activo. En algunas otras realizaciones, dicho compartimento que encierra dicha dosificación del elemento no alterará el perfil de biodisponibilidad de dicho principio activo.

5 En algunas realizaciones, dicho compartimento que encierra dicha dosificación del elemento incluye un compuesto capaz de alterar la biodisponibilidad de dicho principio. En algunas realizaciones, dicho compartimento que encierra dicha dosificación del elemento incluye además al menos un compuesto capaz de aumentar su volumen.

10 En algunas realizaciones, dicho elemento de dosificación está conectado a dicho elemento de retención gástrica mediante al menos un enlace externo (tal como, por ejemplo, un hilo hecho de compuestos biocompatibles). En algunas otras realizaciones, dicho hilo de unión tiene la longitud para permitir que dicho elemento de forma de dosificación se mueva a través del píloro hacia la parte superior del duodeno, mientras que el elemento de retención gástrica se mantiene en el estómago.

15 En otra realización, dicho elemento de forma de dosificación está conectado a un elemento de retención gástrica que además comprende al menos un principio activo y al menos un compartimento expandible que tiene una película externa biodegradable que tiene un volumen inicial; en donde dicho compartimento comprende al menos un compuesto capaz de aumentar el volumen de dicho al menos un compartimento.

20 Al menos dos de dichos compartimentos de dicho elemento de retención gástrica forman una estructura, o construcción multiestructura que contiene repetibles (iguales) o irrepetibles (diferentes) de dichas estructuras. El tipo de estructuras se puede seleccionar de la siguiente lista no limitativa que incluye: anillo, barra, octeto, triángulo, cuadrada, pentágono, hexágono o cualquier otra forma poligonal. El elemento se construye con las características mecánicas adecuadas que le permiten mantener su forma y estructura por un tiempo predefinido.

25 En algunas realizaciones dicho compartimento está formado por al menos un tipo de película biodegradable. En otras realizaciones, dicho compartimento está formado por al menos dos tipos de películas biodegradables. Cuando dicho compartimento esté formado por al menos dos tipos de películas biodegradables, tales películas pueden ser de una superficie homogénea o no homogénea.

30 En otras realizaciones, dicho elemento de retención gástrica comprende además al menos un principio activo. Por tanto, en tales realizaciones, al menos otro principio activo está comprendido en dicho elemento de retención gástrica de dicho sistema de la invención.

35 En otra realización, dicho elemento de forma de dosificación está conectado a un elemento de retención gástrica que además comprende al menos un principio activo, al menos un compartimento expandible que tiene una película externa biodegradable que tiene un volumen inicial; en donde dicho compartimento comprende al menos un compuesto capaz de aumentar el volumen de dicho al menos un compartimento.

40 En algunas realizaciones, la matriz de gel se puede reticular. El término incluye compuestos de cualquier fuente, siendo una fuente natural (donde dicho compuesto forma un biopolímero), una fuente sintética o una fuente semisintética, y cualquier combinación de las mismas.

45 Sin estar limitado por la teoría, el peso molecular de los compuestos formadores de gel y el grado de reticulación dentro de la matriz del gel son los principales factores que dictan la consistencia del gel (por ejemplo, dureza o rigidez) y contribuyen a sus propiedades reológicas (por ejemplo, viscosidad). Los ejemplos no limitantes de compuestos formadores de gel incluyen hidrogeles, organogeles, xerogeles, y cualquier combinación de los mismos.

50 En algunas realizaciones, dicho al menos un compuesto formador de gel se selecciona de: (i) una fuente de biopolímero, tal como, por ejemplo: Gelatina, Alginato, Quitosano, Dextrano, Colágeno, Ácido Hialurónico, Ácido Poliglutámico y Elastina; (ii) fuente de polímero semisintético o sintético, tal como, por ejemplo: Policarbofilo de Calcio, Acrilamidas, Anhídrido Maleico de Estireno, Poli(Óxido) de Etileno, Ácido Poliacrílico, Polietilenglicol, Carboximetilcelulosa, Poli(Vinilpirrolidona), Poliacrilato de Sodio, Hidroxipropilmetilcelulosa y cualquier combinación de los mismos. En realizaciones adicionales, dicho al menos un compuesto formador de gel es una combinación de al menos un compuesto de la lista del grupo-i y al menos un compuesto de la lista del grupo-ii.

55 En algunas realizaciones, al menos un compuesto formador de gel de una composición de la invención puede entrecruzarse adicionalmente.

60 En algunas otras realizaciones, dicho al menos un compuesto formador de gel tiene una relación de hinchazón de aproximadamente 10 veces a 100 veces (p/p) (en condiciones de: pH gástrico a 37 °C durante 1 hora).

65 La expresión "*relación de hinchazón*" representa el grado de expansión de dicho compuesto formador de gel entre el estado anterior a la adsorción del líquido (es decir, forma seca o semiseca) y después de la adsorción de la máxima cantidad posible de líquido. Dicha relación de hinchazón se define en peso y se calcula de acuerdo con la siguiente ecuación: $[\text{peso húmedo} - (\text{peso seco} \cdot k)] / [(\text{peso en seco} \cdot k)]$. La constante k representa los materiales de formación que quedan después de la expansión del dispositivo en las condiciones anteriores.

5 Los compuestos formadores de gel tienen las siguientes ventajas: (1) un grado de hinchazón mucho más rápido que sería más útil para los sistemas de administración específicos del estómago (2) la entidad molecular sin cambios de los materiales, por lo que no se espera ninguna alteración con respecto a la toxicidad compleja. Los compuestos formadores de gel proporcionan además una consistencia rígida al compartimento después de la absorción de líquido (se refiere en el presente documento a agua o fluido gástrico) que evita hasta cierto punto la fuga del relleno al reventar, romper y/o perforar la película-envoltura. Es más, los compuestos formadores de gel que están entrecruzados alcanzan una mayor rigidez que los compuestos no entrecruzados.

10 En algunas realizaciones, dicha composición comprende al menos un compuesto formador de gel cargado y al menos un compuesto que tiene una carga opuesta, construyendo una formación de PEC (complejo polielectrolítico) tras la adsorción de líquido. En algunas realizaciones, dicho al menos un compuesto formador cargado se selecciona de la siguiente lista: Acetato de polivinilo dietil amino acetato (AEA), Poli-lisina, Quitosano, Polimetacrilato (Eudragit E), Poli-arginina. En otras realizaciones, dicho compuesto de carga opuesta se selecciona de la siguiente lista: Gelatina, Ácido Hialurónico, Poliacrilato de Sodio, Heparina, Ácido poliacrílico (Carbomer), Alginato, Pectina, Carboximetilcelulosa. En algunas realizaciones, al menos uno de dichos compuestos formadores cargados y/o al menos uno de dichos compuestos con carga opuesta, dentro de dicho PEC, podría ser un compuesto formador de gel y puede usarse para dichos fines de dispositivo.

20 En realizaciones adicionales, dicho al menos un compuesto que tiene una carga opuesta, se añade en exceso (es decir, por encima de la cantidad analítica de dicho compuesto formador de gel cargado). Se estipula que la adición de dicho al menos un compuesto que tiene una carga opuesta en exceso da como resultado una gran fuerza de hinchazón osmótico además del efecto de repulsión de la carga que juntos contribuyen a una ingesta masiva de fluidos.

25 En algunas realizaciones, la relación entre dicho al menos un compuesto formador de gel cargado y dicho al menos un compuesto que tiene una carga opuesta está entre aproximadamente 99:1 y aproximadamente 50:50. En otras realizaciones dicha relación es de aproximadamente 99:1, 95:5, 90:10, 85:15, 80:20, 75:25, 70:30, 65:35, 60:40, 55:45, 50:50.

30 En algunas realizaciones adicionales, dicho al menos un compuesto formador de gel cargado es al menos un SAP (Polímero superabsorbente) que permite la hinchazón.

35 La expresión "*Polímero superabsorbente*" pretende abarcar una serie de polímeros reticulados, todos tienen la capacidad básica de absorber cantidades masivas de líquidos, tal como agua (o líquidos que contienen agua). Los mismos absorben agua mediante el proceso de ósmosis (las moléculas de agua atraviesan una barrera de un lado al otro) el agua atraviesa la barrera (en este caso, la película biodegradable externa) y entra en contacto con el polímero, el polímero se hincha. Ejemplos no limitativos de SAP son: Polietilenglicol (PEG), Ácido poliglutamato (PGA), Poli(acrilamida), Ácido Algínico, Dextrano, Ácido Poliacrílico, Etileno Maleico, Carboximetilcelulosa (CMC), Pululano, Almidón y cualquier combinación de los mismos.

40 En otras realizaciones más, dicha composición comprende al menos uno de dichos compuestos formadores de carga que actúa como un enlazador dentro del PEC que forma un gel rígido dentro de dicho al menos un compartimento que no es lixiviable (es decir, el gel no se lixivia fuera de dicho compartimento incluso tras la rotura de dicha película biodegradable externa).

45 En algunas realizaciones, dicha composición que comprende dicho compuesto formador de gel de dicho al menos un compartimento se degrada y desintegra gradualmente después de que absorbe líquido y forma dicho gel. Se observa que la degradación de dicho gel podría lograrse mediante cualquier proceso que incluya: degradación mecánica (como pulsos gástricos/intestinales), degradación química (como pH ácido/básico) o degradación biológica (como actividad enzimática).

50 En algunas realizaciones tras la formación de un gel en dicho al menos un compartimento, dicho compartimento alcanza una rigidez que se mide manteniendo una presión interna máxima de 0,15 atm-1,50 atm. En otras realizaciones, dicho compartimento alcanza la rigidez bajo una presión de 0,50 atm-1,00 atm. En realizaciones adicionales, dicho compartimento alcanza la rigidez bajo una presión de 0,20 atm-0,50 atm.

55 En algunas realizaciones, la formación de un gel a partir de dicho al menos un compuesto formador de gel en dicho al menos un compartimento puede ocurrir a pH ≤ 6 . En otras realizaciones, la formación de un gel a partir de dicho al menos un compuesto formador de gel en dicho al menos un compartimento puede ocurrir a un pH de aproximadamente 2, 3, 4, 5 o 6.

60 En otras realizaciones, la formación de un gel a partir de dicho compuesto formador de gel en dicho al menos un compartimento se produce bajo una conductividad circundante (es decir, líquido que rodea dicho compartimento) entre aproximadamente 5 mS y aproximadamente 35 mS. En otras realizaciones, la formación de un gel puede ocurrir a una conductividad de aproximadamente: 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35 mS.

65

En algunas realizaciones, al menos uno de dichos compuestos formadores de gel está en forma de polvo. En otras realizaciones, al menos uno de dichos compuestos formadores de gel está en forma de líquido.

5 En algunas realizaciones, al menos uno de dichos compuestos formadores de gel está en forma de película (denominada "*película de gel*" en algunas realizaciones). Bajo estas realizaciones, dicha película de gel comprende compuestos formadores de película (distintos de dicho compuesto formador de gel mencionado anteriormente), tales como, por ejemplo: formador de película hidrófila, formador de película hidrófoba, formador de película no degradable, formador de película degradable, plastificantes, aglutinantes, polímeros superabsorbentes, copolímeros, osmognatos, y así sucesivamente. Dicha película de gel se puede formar por cualquier método conocido en la técnica, incluyendo, pero no limitándose a: soplado, fundición, extrusión, recubrimiento, laminación y cualquier combinación de los mismos.

15 En algunas realizaciones, dicha película de gel comprende al menos dos capas. En realizaciones adicionales, al menos una capa de dicha película de gel está compuesta por al menos un compuesto formador de gel. En otras realizaciones, dicha película de gel puede estar formada por al menos dos capas, cada una de las que comprende independientemente al menos un compuesto formador de gel, que puede ser igual o diferente. En realizaciones adicionales, un dispositivo de la invención puede comprender al menos dos películas de gel (iguales o diferentes).

20 En algunas realizaciones, dicha película de gel tiene un espesor de menos de 1500 micrómetros. En realizaciones adicionales, dicha película de gel tiene un espesor entre aproximadamente 50 micrómetros y aproximadamente 300 micrómetros. En aún otras realizaciones, dicha película de gel tiene un espesor de aproximadamente 50, 60, 70, 80, 90, 100, 110, 120, 130, 140, 150, 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250, 300, 400, 500, 600, 700, 800, 900, 1000, 1100, 1200, 1300, 1400, 1500 micrómetros. En realizaciones adicionales, dicha película de gel tiene un espesor entre aproximadamente 160 y aproximadamente 250 micrómetros. En aún otras realizaciones, dicha película de gel tiene un espesor de aproximadamente 160, 170, 180, 190, 200, 210, 220, 230, 240, 250 micrómetros.

25 En algunas realizaciones, dicho compartimento puede comprender además al menos un compuesto formador de gas. En otras realizaciones, al menos uno de dichos compuestos formadores de gas y gel se formula en una sola película (o una película que tiene una sola capa) (en algunas realizaciones, dicha película es una película de una sola capa). En otras realizaciones, dicha película es una película multicapa, es decir, al menos dos capas).

30 En algunas realizaciones, dicho compartimento puede comprender además al menos un compuesto formador de gas. En otras realizaciones, al menos uno de dichos compuestos formadores de gas y gel se formula en una sola película (o una película que tiene una sola capa) (en algunas realizaciones, dicha película es una película de una sola capa). En otras realizaciones, dicha película es una película multicapa, es decir, al menos dos capas).

35 La expresión "**compuesto formador de gas**" pretende abarcar cualquier compuesto que sea capaz de absorber cualquier tipo de líquido(s) en contacto con el mismo, produciendo así gas. En algunas realizaciones, el gas producido hincha el compartimento para formar una estructura tridimensional.

40 Ejemplos no limitativos de compuestos formadores de gas son carbonato de sodio, Bicarbonato Sódico, Ácido Ascórbico, Ácido Fumárico, Ácido Glutámico, Pirofosfato Ácido de Sodio, Ácido Cítrico, Ácido Málico, Ácido Tartárico, Carbonatos de Calcio, Bicarbonato de Potasio y cualquier combinación de los mismos.

45 En algunas realizaciones, dicha película biodegradable externa comprende al menos uno de un aglutinante, plastificante, formador de poros, emulsionantes, formador de película y cualquier combinación de los mismos.

En algunas realizaciones, dicha película de gel comprende al menos un aditivo seleccionado entre un aglutinante, plastificante, formador de gel, solvente, osmognato, y cualquier combinación de los mismos.

50 Los ejemplos no limitativos de aditivos formadores de película hidrófila adecuados incluyen: Polivinilpirrolidona (Plasdone, Kollidon), Alcohol Polivinílico, Kollicoat IR, Hidroxipropilcelulosa (Klucel), Metilcelulosa, y cualquier combinación de los mismos.

55 Los ejemplos no limitantes de un plastificante adecuado incluyen: Glicerina, Citrato de Trietilo (TEC), Triacetinas (TRI), Citrato de Tributilo (TBC), Citrato de Acetil Tributilo (ATBC), Acetil Trietil Citrato, Polietilenglicol (PEG 400-6000), Ácido Oleico, Aceite de Ricino, Ftalato de Dietilo (DEP), Propilenglicol, Sebacato de Dibutilo (DBS), Glicéridos de ácidos Grasos Acetilados (Myvacet), Monoestearato de Glicerol (GMS), y cualquier combinación de los mismos.

60 Los ejemplos no limitantes de un emulsionante adecuado incluyen: Polisorbatos, Tritón x-100, Span, Glicerina, Monoestearato de Glicerol (GMS), y cualquier combinación de los mismos.

Los ejemplos no limitantes de un osmognato adecuado incluyen: Sacarosa, Dextrosa, Lactosa, Fructosa, NaCl, KCl, y cualquier combinación de los mismos.

65 Los ejemplos no limitantes de compuestos adecuados para formar dicha película externa biodegradable incluyen: Ftalato de Hipromelosa, Ftalato de Acetato de Celulosa, Succinato de Acetato de Hipromelosa, Acetato de Celulosa,

Etilcelulosa, Poli-Metil-Metacrilato, Poli-Etil-Acrilato, Ftalato Poli-Vinil-Acrilato, Acetato de Polivinilo, Goma Laca, Carboximetilcelulosa (CMEC), y cualquier combinación de los mismos.

5 Los ejemplos no limitativos de un solvente adecuado incluyen: Etanol, Metanol, Isopropanol, Acetona, Cloroformo, Acetato de Etilo, y cualquier combinación de los mismos.

10 En algunas realizaciones, dicha película formadora de gel es parte de al menos una película biodegradable multicapa expandible que comprende: al menos una capa de película biodegradable externa, y al menos una capa expandible de al menos un compuesto que es capaz de aumentar el volumen de dicha película al entrar en contacto con líquido para un volumen expandido que forma al menos un compartimento expandible.

15 En algunas otras realizaciones, al menos una capa de dicha película multicapa es degradable entéricamente (es decir, cuando dicha película se expone al pH natural (en un sistema biológico o entorno similar *in vitro*, es decir, en el intestino) al menos una de sus propiedades se deteriora por la reducción en uno o más de la resistencia a la tracción y/o elasticidad).

20 En una realización adicional, dicho sistema de la invención está encerrado en una cápsula tragable degradable gástrica. En algunas realizaciones, dicha cápsula tragable degradable gástrica tiene un tamaño de cápsula de aproximadamente 000 alargado o 000 o menos (es decir, un diámetro exterior de aproximadamente 9,97 mm o menos, altura o longitud bloqueada de aproximadamente 30,0 mm o menos y un volumen real de aproximadamente 1,68 ml o menos). La Tabla 1 a continuación proporciona tamaños de cápsula no limitantes adecuados para la invención.

25 En algunas realizaciones, dicho compartimento y/o forma de dosificación tiene medios para interconectarse entre los mismos.

Tabla 1 - Tamaños de cápsulas no limitantes

Tamaño de Cápsula	Diámetro Exterior (mm)	Altura o Longitud Bloqueada (mm)	Volumen Real (ml)
000 Alargado	9,97	30,0	1,68
000	9,97	26,14	1,37
00	8,53	23,30	0,95
0	7,65	21,70	0,68
1	6,91	19,40	0,50
2	6,35	18,00	0,37
3	5,82	15,90	0,30
4	5,31	14,30	0,21
5	4,91	11,10	0,13

30 Los ejemplos no limitantes de cápsulas degradables gástricas incluyen los siguientes fabricantes: Capsugel, Qualicap, ACG, Embo, Orpac, Chemcaps, Cápsulas Eei y cápsulas Golden.

35 Dicha cápsula es capaz de encerrar dentro de su volumen vacío, dicho al menos un compartimento de un dispositivo de la invención para encerrar completamente dicho al menos un compartimento dentro de dicha cápsula cerrada. El encerrar dicho al menos un compartimento en dicha cápsula se puede realizar mediante cualquier método conocido en la técnica que incluye: plegar, enrollar, arrugar, colapsar, apretar, presionar, retorcer, cortar y así sucesivamente. Al encerrar dicho al menos un compartimento en dicha cápsula, dicho compartimento se define como en su forma cerrada o comprimida.

40 En otras realizaciones, dicho al menos un compuesto capaz de aumentar el volumen de dicho al menos un compartimento forma una de las capas de dicha película biodegradable. En algunas realizaciones, dicho al menos un compuesto capaz de aumentar el volumen de dicho al menos un compartimento o película es un hidrogel. En algunas realizaciones adicionales, dicha película que comprende dicho hidrogel está compuesta por dos capas prefabricadas sobre una película soporte (como por ejemplo MYLAR-A®). La película de soporte permite el vaciado de la primera capa (PVOH o Klucel o Kollicoat-IR® o Methocel o Povidone) sin material adhesivo, mientras que proporciona elasticidad y protección a la segunda capa moldeada durante la fabricación y el almacenamiento del dispositivo final, ya que la película de soporte se separa y retira en el transcurso de la preparación del dispositivo. Sin embargo, la segunda capa fundida Luquasorb(FP800):Lactosa:PEG:Kollidon o Carbopol:Quitosano:PEG:Klucel o Ácido Poliacrílico:Quitosano:PEG:Klucel o SephadexG-100:Lactosa:TEC:Klucel) contiene: suspensión de partículas (en lugar de una solución de polímero) de polímeros que componen una matriz de gel hinchable, plastificante y aglutinante para ensamblar las partículas en una suspensión.

50 En algunas realizaciones, dicha película expandida tiene un espesor de menos de 400 micrómetros.

En otras realizaciones, dicha película expandida tiene un espesor entre aproximadamente 150 micrómetros a 350 micrómetros. En algunas otras realizaciones, dicha película expandible tiene un espesor entre aproximadamente 150

micrómetros y 190 micrómetros.

En otras realizaciones, dicha película externa biodegradable tiene un espesor inferior a 400 micrómetros.

- 5 En realizaciones adicionales, dicha película biodegradable externa tiene un espesor entre aproximadamente 3 micrómetros y 60 micrómetros. En otras realizaciones, dicha película biodegradable externa tiene un espesor entre aproximadamente 10 micrómetros y 25 micrómetros.

- 10 En otras realizaciones, dicha película es una película multicapa, es decir, dicha película comprende más de una capa de material biodegradable. En algunas realizaciones, dichas más de una capa comprenden el mismo o diferente material biodegradable.

- 15 En algunas realizaciones, dicha película tiene al menos dos capas diferentes. En otras realizaciones, dicha película tiene al menos tres capas diferentes.

- 20 En algunas otras realizaciones, al menos una capa de dicha película multicapa es degradable entéricamente (es decir, cuando dicha película se expone al pH natural (en un sistema biológico o entorno similar *in vitro*, es decir, en el intestino) al menos una de sus propiedades se deteriora por la reducción en uno o más de la resistencia a la tracción y/o elasticidad).

- 25 En realizaciones adicionales, dicha película comprende al menos una abertura formada mecánicamente o químicamente.

- 30 En realizaciones adicionales, dicho al menos un compuesto capaz de aumentar el volumen de dicho al menos un compartimento se selecciona de un compuesto formador de gel, un compuesto formador de gas, un compuesto formador de espuma, un compuesto capaz de hincharse un compuesto capaz de adsorber líquido y cualquier combinación de los mismos.

- 35 En otras realizaciones, dicho compuesto formador de gel se selecciona de Gelatina, Alginatos, Quitosano, Amilosa, Colágeno, Poliácido de Sodio, Almidón modificado, Carbopol, Óxido de Polietileno, Metocel, Metolosa, Elastina, Ácido Hialurónico, Sefadex, Poli(L-lisina), Poli (D,L-Argenina), Poli(Ácido σ -Guanidina- α -Aminobutírico), Polimetacrilatos, y cualquier combinación de los mismos.

- 40 En otras realizaciones, dicho compuesto formador de gas es un compuesto efervescente o una combinación de al menos dos compuestos efervescentes como, por ejemplo, un ácido orgánico y un carbonato alcalino. En algunas realizaciones, dicho carbonato alcalino se selecciona de un grupo que consiste en carbonato de sodio, carbonato de calcio, bicarbonato de sodio y bicarbonato de potasio y cualquier combinación de los mismos. En realizaciones adicionales, dicho ácido orgánico se selecciona del grupo que consiste en ácido málico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido ascórbico, ácido glutámico y pirofosfato de ácido sódico y cualquier combinación de los mismos.

- 45 En realizaciones adicionales, dicho sistema de la invención que comprende al menos dos compartimentos teniendo cada uno independientemente una película externa biodegradable, encerrando cada uno independientemente al menos un compuesto capaz de aumentar el volumen de dicho compartimento.

- 50 En algunas realizaciones, dicho al menos un compartimento tiene un volumen de carga total de al menos 1 cm³. En algunas otras realizaciones, dicho al menos un compartimento tiene un volumen de carga total entre aproximadamente 1 cm³ y 50cm³, es decir, 1, 2, 3, 4, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50 cm³ de volumen de carga.

- 55 En otra realización, al llegar al estómago, dicha película biodegradable externa de dicho al menos un compartimento permite la penetración de líquido en dicho compartimento, aumentando así al menos parcialmente su volumen.

- 60 En algunas realizaciones, dicho principio farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en claritromicina, cimetidina, ciproflaxina, oxarbazepina, gabapentina, pregabalina, trimetazidina, feropenem, aciclovir, carbidopa, levodopa, metildopa, verapamilo, propranolol, carvedilol, atenolol, albuterol, pirbuterol, nifedipina, nimodipina, nocardipina, anlodipina, prazosina, guanabenz, alopurinol, metoprolol, oxprenolol, baclofeno, sumatriptán, benazepril, enalapril, lisinopril, captopril, quinapril, metformina, moxipril, indolapril, olindapril, retinaabril, espiralabril, cilazapril, perindopril, ramipril, zofenopril, fosinopril, nitrofurantoína, valaciclovir, azitromicina, inosina, didanosina, pranobex, tribavirina, vidarabina, simvastatina, pravastatina, atorvastatina, lovastatina, selegilina, midazolam, carbonato de litio, cimetidina, ranitidina, famotidina, nizatidina, bifentidina, nifentidina, roxatidina, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, antiácidos tales como el carbonato de magnesio, carbonato de aluminio, hidróxido de aluminio, óxido de magnesio y sucralfato, carbenoloxalona, misoprostol, pirenzepina, telenzepina, sales de bismuto, metronidazol, ciprofloxacina, claritromicina, amoxicilina, cefalexina, ácido ascórbico, ácido fólico, vitamina E, niacina, furosemida, topiramida, hidroclorotiazida, orlistat y sales farmacéuticamente aceptables, ésteres o profármacos de los mismos.

- 65 En realizaciones adicionales dicho al menos un principio farmacéuticamente activo está en una formulación de liberación controlada. En algunas realizaciones adicionales, dicha formulación de liberación controlada es una

formulación de liberación controlada gástrica.

En otras realizaciones, dicho principio farmacéuticamente activo tiene una dosificación de al menos 200 mg. En otras realizaciones, dicho principio farmacéuticamente activo tiene una dosificación entre 50mg y 2000mg. En algunas realizaciones, dicho principio farmacéuticamente activo se selecciona del grupo que consiste en Metformina (Glucophage, Glumetza), Cimetidina (Tagamet), Aciclovir (Zovirax), Claritromicina (Biaxin), Cardiodopa/Levodopa (Sinemet, Sinemet CR), Cardiodopa/levodopa/Entacapone (Stalevo) y cualquier combinación de los mismos.

En otro de sus aspectos, la invención proporciona un método para administrar gástricamente un principio activo a un paciente que comprende: administrar a dicho paciente un sistema de la invención.

En otro aspecto, la invención proporciona un kit como se define en la reivindicación 8 adjunta.

En algunas realizaciones de un kit de la invención, comprende además medios para introducir el dispositivo en el estómago de un paciente.

En otras realizaciones más, dicho kit de la invención comprende además una formulación de degradación que, cuando se pone en contacto con dicho sistema en el estómago de un paciente, degrada estructuralmente el sistema.

En algunas realizaciones, dicha formulación de degradación comprende antiácidos que neutralizan directamente la acidez como los bicarbonatos de sodio y potasio (como Alka-Seltzer, Brioschi).

Debe entenderse que el tiempo de retención de dicho sistema de la invención en el estómago de dicho paciente puede diseñarse dependiendo de las necesidades de retención utilizando la combinación específica de película, el método de expansión y la estructura para permitir varias combinaciones de acuerdo con varios requisitos específicos.

Puesto que las condiciones del estómago (tales como temperatura, pH, salinidad, etc.) se modifican en diferentes condiciones del paciente (estado de salud, consumo de alimentos durante las horas del día y así sucesivamente), dicho sistema de la invención está diseñado para adaptarse a cada una de dichas condiciones del estómago.

En algunas realizaciones, está diseñado el sistema de la invención (tanto desde el punto de vista de los elementos que lo componen, película, elementos de enlace, y así sucesivamente, y desde el punto de vista de la estructura 3D de dichos elementos) para lograr su efecto durante la noche, cuando el pH del estómago es más bajo que durante el día y las ondas peristálticas del estómago son más fuertes.

El dispositivo de la invención permite la administración de una tableta lista para usar que está lista para usar, sin alterar ninguna de sus propiedades y conectándolo a un dispositivo de retención gástrica, proporcionando así una retención estomacal prolongada de dicho fármaco en el estómago para un tratamiento más eficaz con dicho fármaco, teniendo menos efectos secundarios que en la administración regular de dicho fármaco sin el elemento retentivo.

En algunas realizaciones, dicho elemento de retención gástrica está conectado a un dispositivo como, por ejemplo, un dispositivo de detección, un dispositivo de diagnóstico, un dispositivo terapéutico, una cámara, un sensor de pH, un sensor de presión, un sensor de volumen de líquido, un detector de nutrientes, un dispositivo de pulso eléctrico, un dispositivo de radiación, un dispositivo de quimioterapia, una estimulación eléctrica, un dispositivo de estimulación magnética y cualquier combinación de los mismos.

Descripción detallada de las realizaciones

Lo siguiente se relacionará con realizaciones específicas de un sistema de la invención y sus usos para la finalidad de la invención.

La Figura 1 representa un estómago (100) de un paciente que tiene fluidos estomacales (101), el esófago (102), el píloro (103) y el duodeno (104). El estómago tiene una parte superior (fundus 105), el cuerpo del estómago (106), y la parte inferior del estómago (antro 107). La Figura 1 representa un sistema de la invención (200) dentro del estómago del paciente, flotando en los fluidos del estómago en la parte superior del estómago. Se muestra que dicho sistema de la invención tiene un elemento de retención gástrica (201) en su estado expandido (por ejemplo, en esta realización el compartimiento de dicho elemento está expandido con compuestos formadores de gas) y un elemento de forma de dosificación (202).

La Figura 2 representa el estómago de un paciente que comprende un dispositivo de la invención (300) dentro del estómago del paciente, hundiéndose en los fluidos del estómago a la parte inferior del estómago. Se muestra que dicho sistema de la invención tiene un elemento de retención gástrica (301) en su estado expandido (por ejemplo, en esta realización el compartimiento de dicho elemento está expandido con compuestos formadores de gel, que tienen una gravedad mayor que la gravedad de los líquidos estomacales) y un elemento de forma de dosificación (302).

La Figura 3 representa el estómago de un paciente que comprende un dispositivo de la invención (400), que tiene un elemento de retención gástrica que contiene tres compartimentos (401, 402, 403) en forma expandida y un elemento de forma de dosificación (404) que comprende un fármaco comercialmente disponible en su forma final (405) en una película continua, cerrada (406).

5

La Figura 4 representa el estómago de un paciente que comprende un dispositivo de la invención (400), que tiene un elemento de retención gástrica que contiene tres compartimentos (401, 402, 403) en forma expandida y un elemento de forma de dosificación (404) que comprende un fármaco comercialmente disponible en su forma final (405) en una película continua cerrada (406) en donde dichos elementos están conectados a través de un enlace de conexión externo (hecho, por ejemplo, a partir de un hilo de sutura).

10

La Figura 5 representa el estómago de un paciente que comprende un dispositivo de la invención (500), que tiene un elemento de retención gástrica que contiene tres compartimentos (501, 502, 503) en forma expandida y un elemento de forma de dosificación (504) que comprende un fármaco comercialmente disponible en su forma final (505) en una red cerrada (506).

15

La Figura 6 muestra un ejemplo de un compartimento de un elemento de retención gástrica (vista superior) en su volumen inicial (forma seca antes de expandirse) (600), mostrando la capa externa superior de película biodegradable (601), y envolviendo un compuesto capaz de aumentar el volumen de dicho elemento (602). El área marcada periférica (603) describe el área en donde la capa de película superior y la capa de película inferior (no mostrada) de dicho compartimento están unidas entre sí.

20

La Figura 7 representa una sección transversal del compartimento de la Figura 5, en donde dicho compartimento de un elemento de retención gástrica se encuentra en su volumen inicial (forma seca antes de expandirse) (600), mostrando la capa externa superior de película biodegradable (601), y la capa externa inferior de película biodegradable (604), envolviendo un compuesto capaz de aumentar el volumen de dicho elemento. El área marcada periférica (603) describe el área en donde la capa de película superior y la capa de película inferior (no mostrada) de dicho compartimento están unidas entre sí.

25

La Figura 8 es un segmento de la Figura 6 y la Figura 7 que muestra la capa de película externa superior (601) e inferior (604) y una capa de película de gel (602).

30

La Figura 9 representa una sección transversal del compartimento de un elemento de retención gástrica de la invención, en donde dicho compartimento de un elemento de retención gástrica se encuentra en su volumen inicial (forma seca antes de expandirse) (600), mostrando una capa externa superior diferente de película biodegradable (601) y una capa externa inferior de película biodegradable (604), envolviendo un compuesto capaz de aumentar el volumen de dicho elemento. El área marcada periférica (603) describe el área en donde la capa de película superior y la capa de película inferior (no mostrada) de dicho compartimento están unidas entre sí.

35

La Figura 10 representa una realización de un dispositivo de la invención en donde dos películas continuas sostienen entre las mismas en segmentos separados dichos dos elementos, es decir, al menos un compuesto capaz de expandir el compartimento y un fármaco. La película de interconexión está hecha de segmentos separados.

40

La Figura 11 representa una realización de un dispositivo de la invención en donde dos películas continuas sostienen entre las mismas en segmentos separados dichos dos elementos, es decir, al menos un compuesto capaz de expandir el compartimento y un fármaco. La película de interconexión está hecha de un segmento continuo de dichas capas externas.

45

La Figura 12 representa un dispositivo de la invención que tiene un elemento de forma de dosificación conectado a tres compartimentos de retención gástrica.

50

La Figura 13 representa un dispositivo de la invención que tiene un elemento de forma de dosificación conectado con una costura a un único compartimento de retención gástrica.

55

La Figura 14 y la Figura 15 representan un dispositivo de la invención que tiene un elemento de forma de dosificación conectado con una costura a dos compartimentos de retención gástrica (uno del mismo lado del elemento de forma de dosificación en la Figura 14; y en lados opuestos del elemento de forma de dosificación en la Figura 15).

60

La Figura 16, la Figura 17, la Figura 18 y la Figura 19 representan un dispositivo de la invención que tiene un elemento de forma de dosificación conectado con una costura a cuatro compartimentos de retención gástrica.

60

La Figura 20 representa un elemento de retención gástrica de un dispositivo de la invención que tiene tres compartimentos interconectados entre los mismos en su forma expandida en húmedo.

65

- La Figura 21 representa un elemento de retención gástrica de un dispositivo de la invención que tiene tres compartimentos interconectados entre los mismos en su forma húmeda expandida conectados a través de una costura a un elemento de forma de dosificación en donde dicho fármaco está encerrado en una capa de película.
- 5 La Figura 22 y la Figura 23 representan un elemento de retención gástrica de un dispositivo de la invención que tiene tres compartimentos interconectados entre los mismos en su forma húmeda expandida conectado a un elemento de forma de dosificación a través de un enlace de conexión externo (hilo o película) en donde dicho fármaco está encerrado en una capa de película.
- 10 La Figura 24 representa un elemento de retención gástrica de un dispositivo de la invención que tiene tres compartimentos interconectados entre los mismos en su forma húmeda expandida, comprendiendo cada uno un compuesto diferente capaz de expandir dicho compartimento, conectado a través de una costura a un elemento de forma de dosificación en donde dicho fármaco está encerrado en una capa de película.
- 15 La Figura 25 representa un elemento de retención gástrica de un dispositivo de la invención que tiene tres compartimentos interconectados entre los mismos en su forma húmeda expandida, cada uno conectado a través de una costura a un elemento de forma de dosificación en donde dicho fármaco está encerrado en una capa de película.
- 20 La Figura 26 representa un dispositivo de la invención que tiene dos compartimentos en su forma expandida en húmedo conectados a través de una costura a cada lado de un elemento de forma de dosificación en donde dicho fármaco está encerrado en una capa de película.
- 25 La Figura 27 representa tres realizaciones de un dispositivo de la invención que tiene tres o cuatro elementos de retención gástrica interconectados entre sí a través de una costura y dos o tres elementos de forma de dosificación en donde dicho fármaco está encerrado en una capa de película.
- 30 La Figura 28 representa un dispositivo de la invención en forma plegada que muestra el elemento de retención gástrica en forma de película enrollada alrededor del elemento de forma de dosificación.
- La Figura 29 representa un dispositivo de la invención en forma plegada que muestra el elemento de retención gástrica en forma de película enrollada alrededor del elemento de forma de dosificación, todo encerrado en una cápsula tragable.
- 35 La Figura 30 representa un dispositivo de la invención que muestra el elemento de retención gástrica que tiene cuatro compartimentos en forma seca no expandida y un elemento de forma de dosificación conectado a través de una costura en la capa de película externa de dicho elemento.
- 40 La Figura 31 representa el método de plegar un elemento de retención gástrica de un dispositivo de la invención y enrollarlo alrededor de un elemento de forma de dosificación conectado a través de una costura en la capa de película externa de dicho elemento.
- 45 La Figura 32 representa un dispositivo de la invención que tiene dos elementos de retención gástrica y un elemento de dosificación que comprende una tableta en un compartimento. Todos los compartimentos interconectados en forma de triángulo.
- 50 La Figura 33 representa un dispositivo de la invención que tiene un elemento de retención gástrica de un único compartimento expandible conectado a través de un hilo o sutura a un elemento de forma de dosificación en un compartimento que tiene una película continua externa.
- 55 La Figura 34 representa un dispositivo de la invención que tiene un elemento de retención gástrica de un único compartimento expandible conectado a través de un hilo o sutura a un elemento de forma de dosificación en un compartimento que tiene una película externa en forma de red.
- La Figura 35 representa un dispositivo de la invención que tiene un elemento de retención gástrica de tres compartimentos expandibles conectados entre sí formando un triángulo, dicho elemento está conectado a través de un hilo o sutura a un elemento de forma de dosificación en un compartimento que tiene una película externa en forma de red.

REIVINDICACIONES

1. Un sistema gastrorretentivo, que comprende:

- 5 - un elemento gastrorretentivo plegado, que comprende al menos dos compartimentos expansibles, teniendo cada compartimento una forma colapsada inicial, y comprendiendo al menos un tipo de película externa biodegradable entéricamente y al menos un compuesto formador de gel, capaz de expandir la forma de cada uno de dichos compartimentos a una forma expandida, de tal forma que, cuando los compartimentos están en formas expandidas, los compartimentos forman una estructura, teniendo dicha estructura una forma de anillo, de barra, o poligonal; y
- 10 - un elemento de forma de dosificación, que comprende al menos un principio activo;

en donde dicho elemento de retención gástrica y dicho elemento de forma de dosificación están conectados entre sí.

15 2. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que al menos un compuesto capaz de expandir la forma de dichos al menos dos compartimentos, forma una de las capas de dicha película biodegradable.

3. Un sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha película biodegradable externa tiene un espesor inferior a 400 micrómetros.

20 4. Un sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha película comprende al menos una abertura formada mecánica o químicamente.

5. Un sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichos al menos dos compartimentos tienen un volumen de carga total de al menos 1 cm³.

25 6. Un sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho al menos un principio activo está en una formulación de liberación controlada.

30 7. Un sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho al menos un principio activo tiene un tiempo de retención gástrica de al menos 8 h.

8. Un kit que comprende un sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores e instrucciones de uso del mismo.

35 9. Un kit de acuerdo con la reivindicación 8, que comprende además medios para colocar el dispositivo en el estómago de un paciente.

40 10. Un kit de acuerdo con las reivindicaciones 8 o 9, que comprende además una formulación de degradación que, cuando se pone en contacto con dicho sistema en el estómago de un paciente, degrada estructuralmente el sistema.

45 11. Un sistema de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicha película externa es una película biodegradable multicapa, que comprende al menos una capa, que comprende una película biodegradable y al menos una capa expandible, y en donde dicho al menos un compuesto formador de gel es capaz de expandirse al entrar en contacto con un líquido.

12. Un sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho al menos un principio activo está en una forma de liberación lenta o es un principio poco soluble, y en donde dicho elemento de retención gástrica y dicho elemento de forma de dosificación están conectados externamente entre sí.

50 13. Un sistema de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicha forma poligonal se selecciona de un octeto, de un triángulo, de un cuadrado, de un pentágono y de un hexágono.

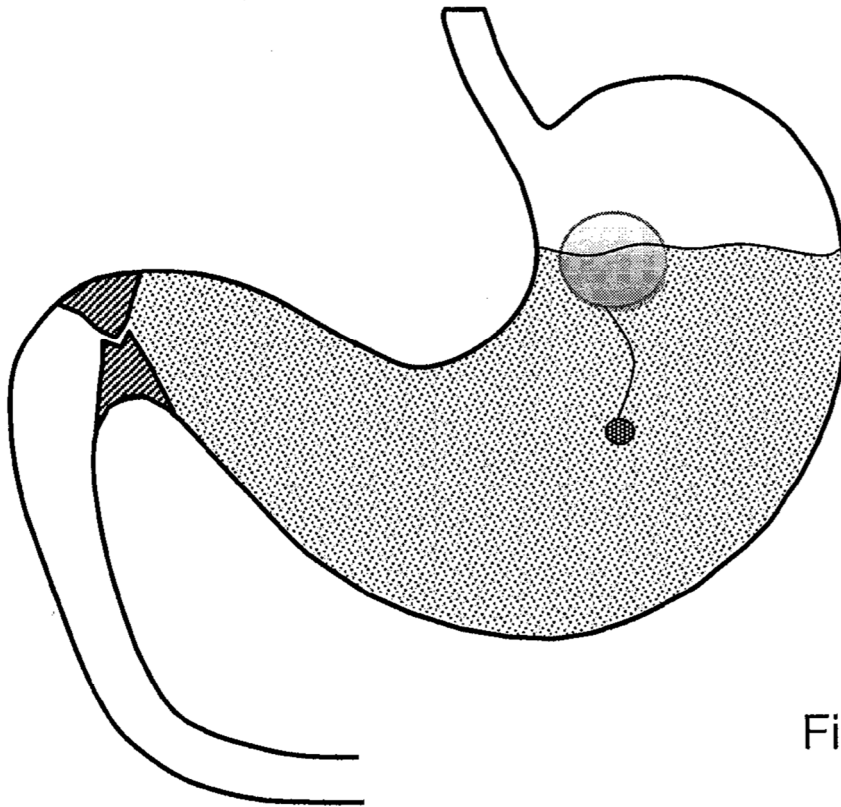


Fig. 1

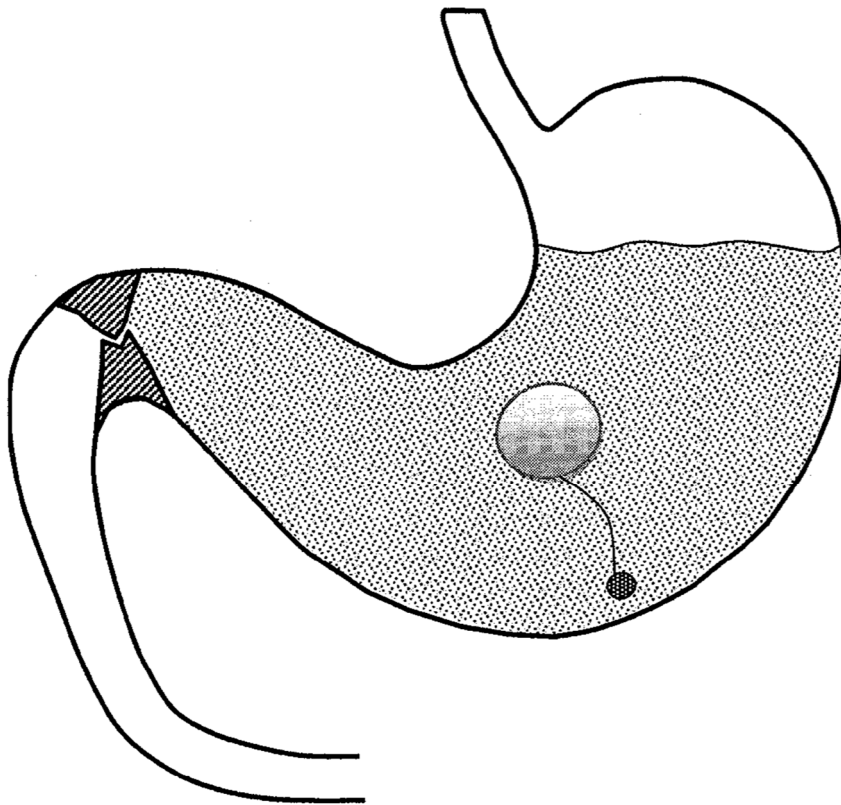


Fig. 2

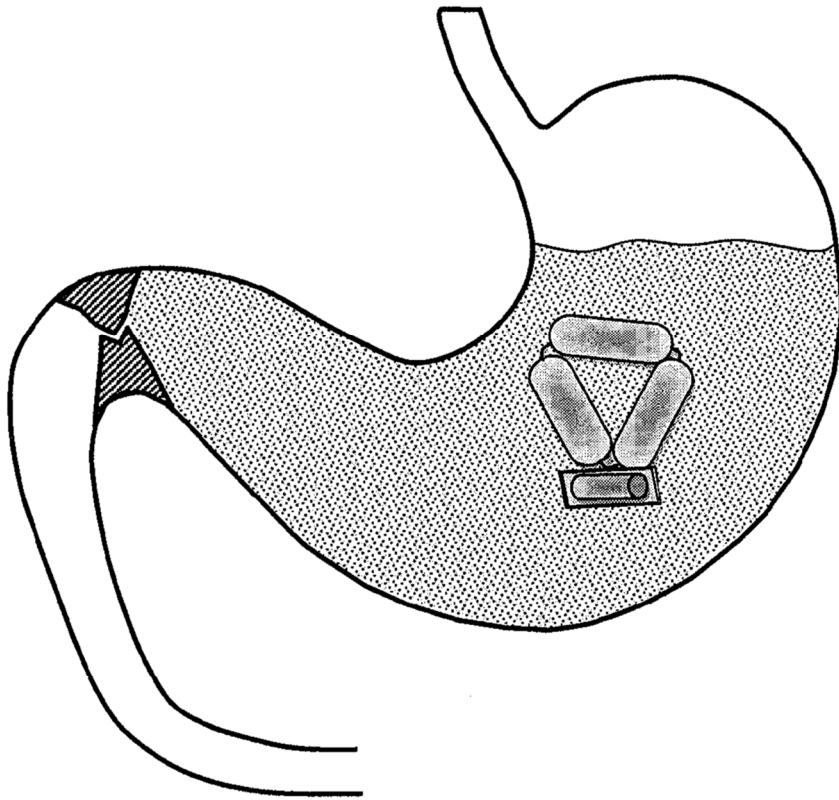


Fig. 3

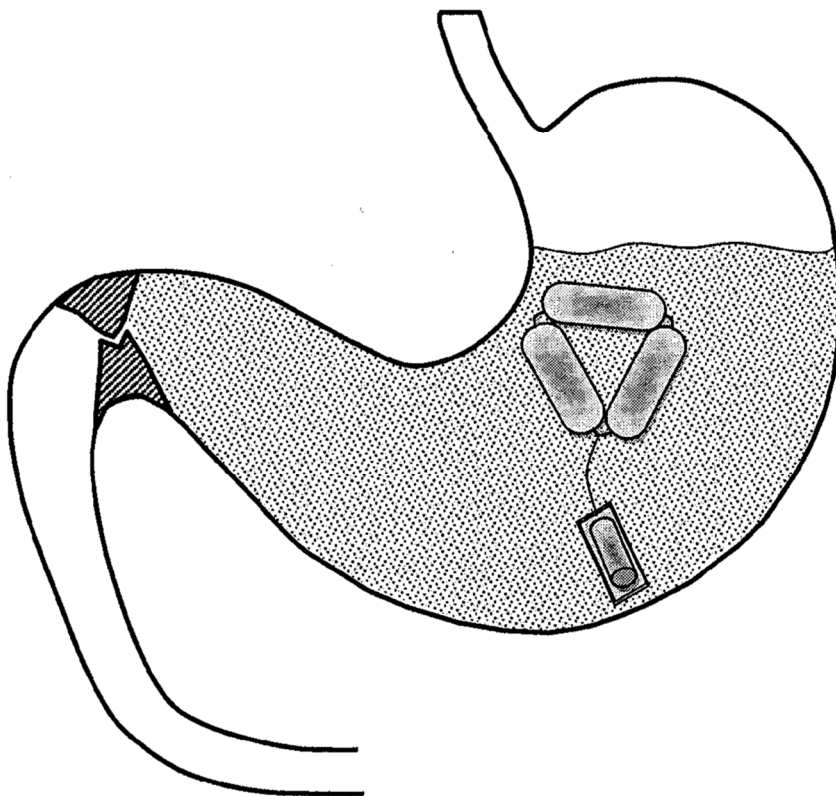


Fig. 4

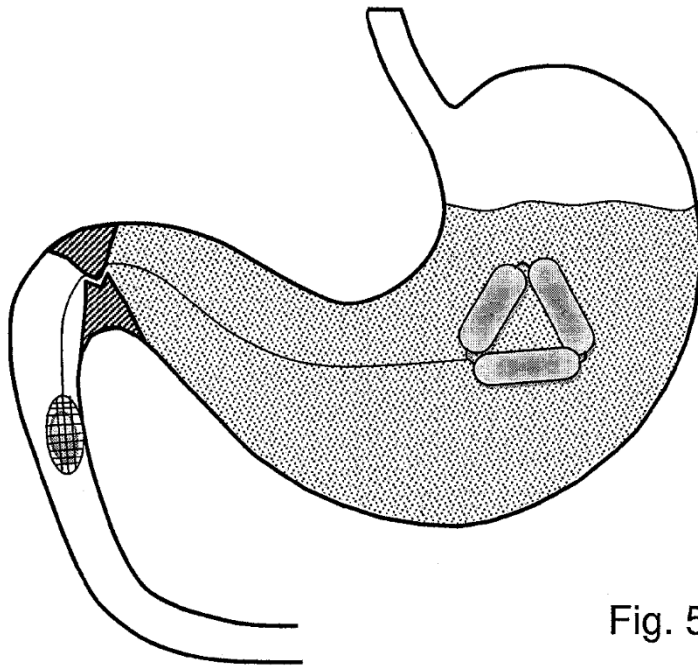


Fig. 5

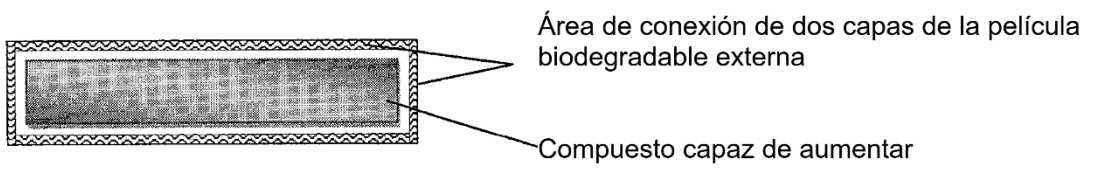


Fig. 6

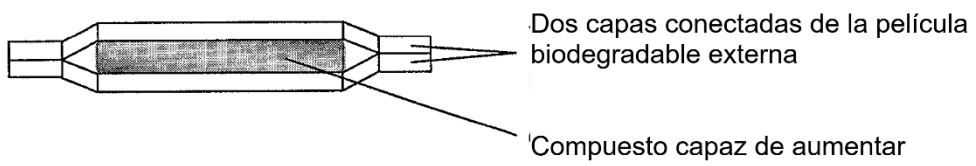


Fig. 7

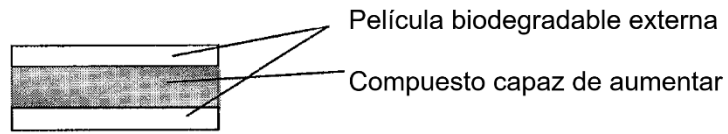


Fig. 8

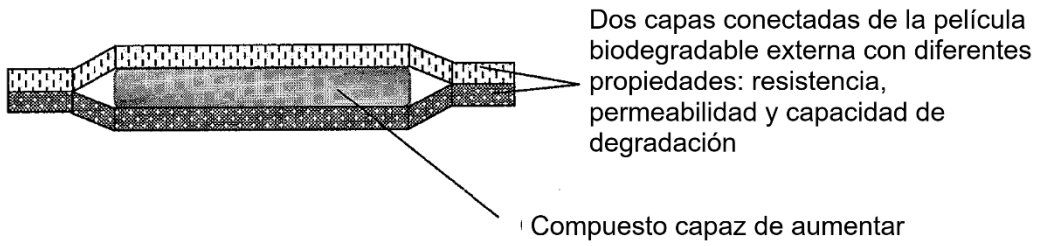


Fig. 9

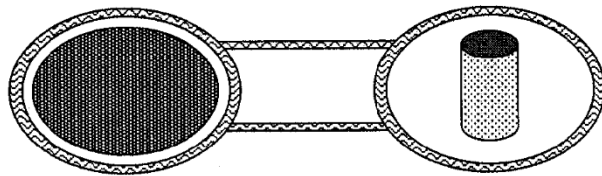


Fig. 10

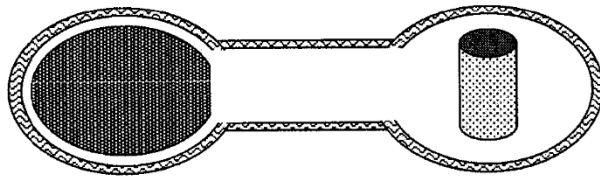


Fig. 11

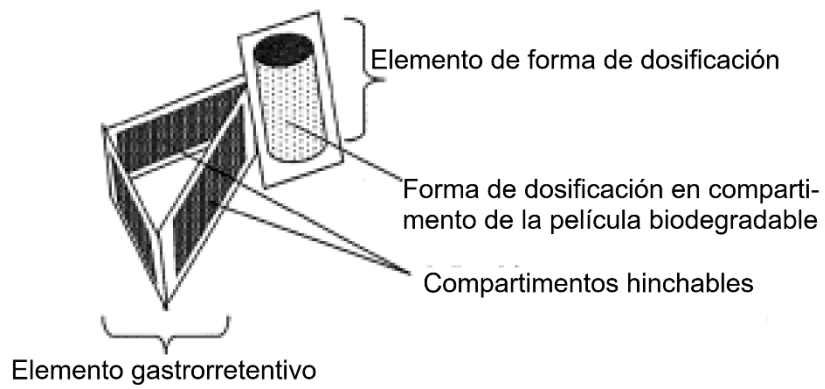


Fig. 12

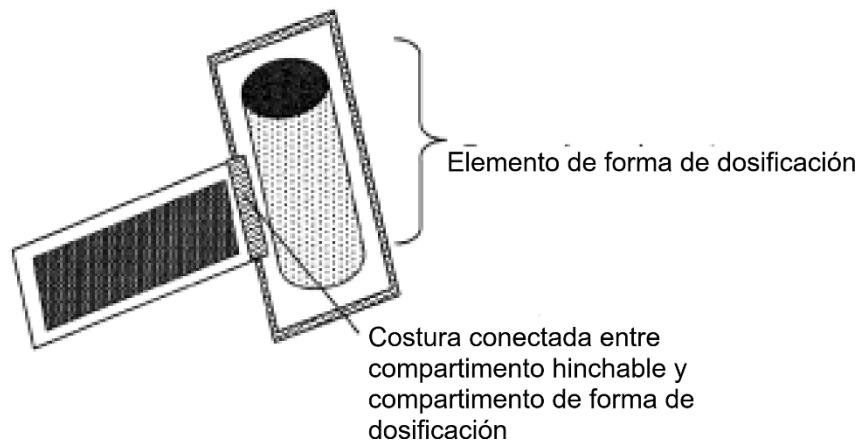


Fig. 13

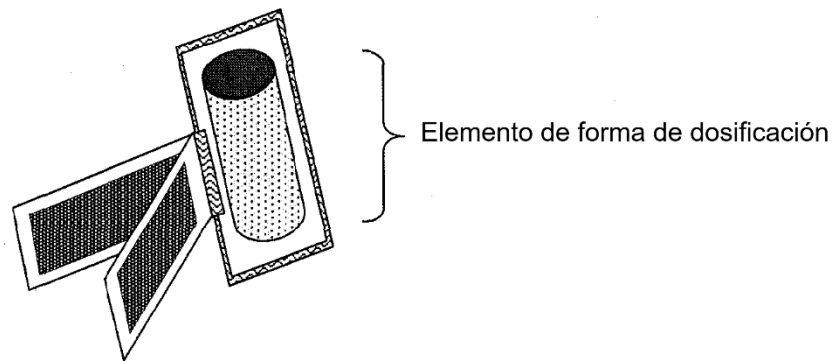


Fig. 14

Elemento de forma de dosificación

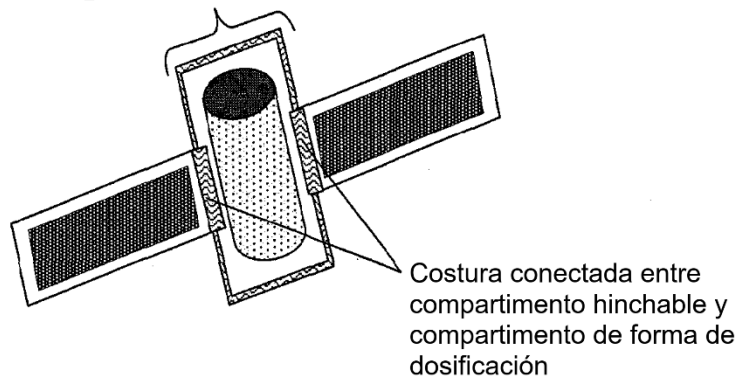


Fig. 15

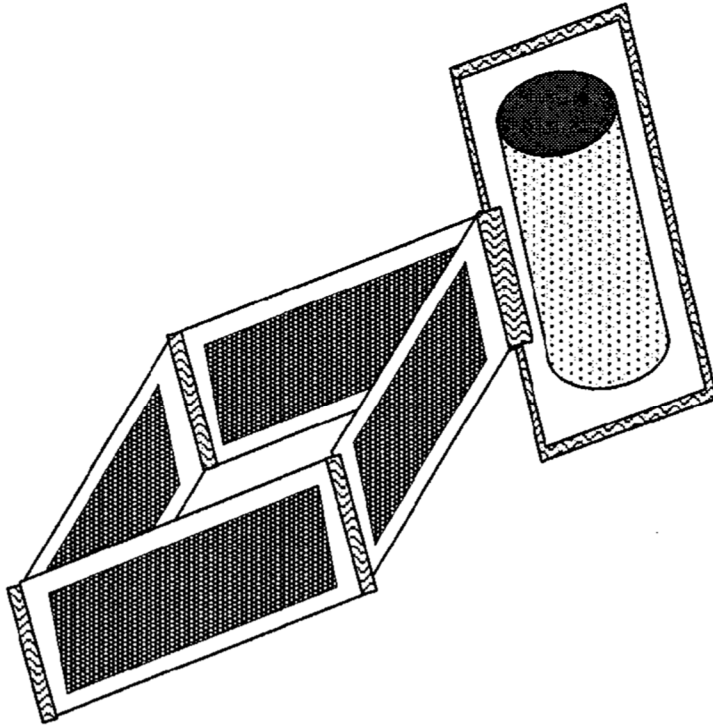


Fig. 16

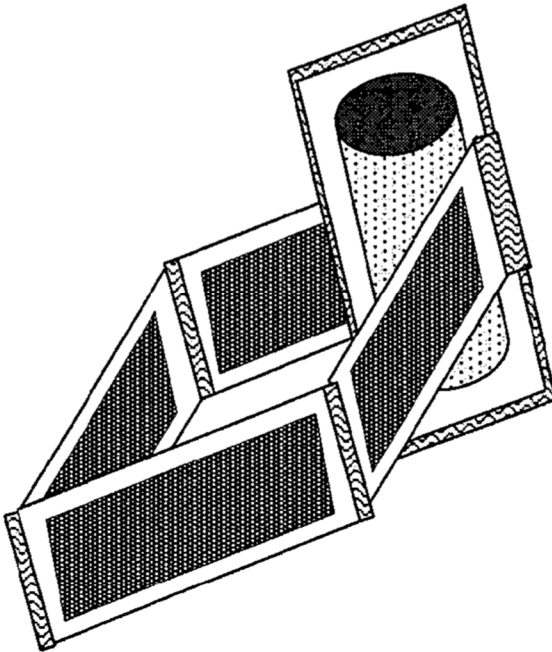


Fig. 17

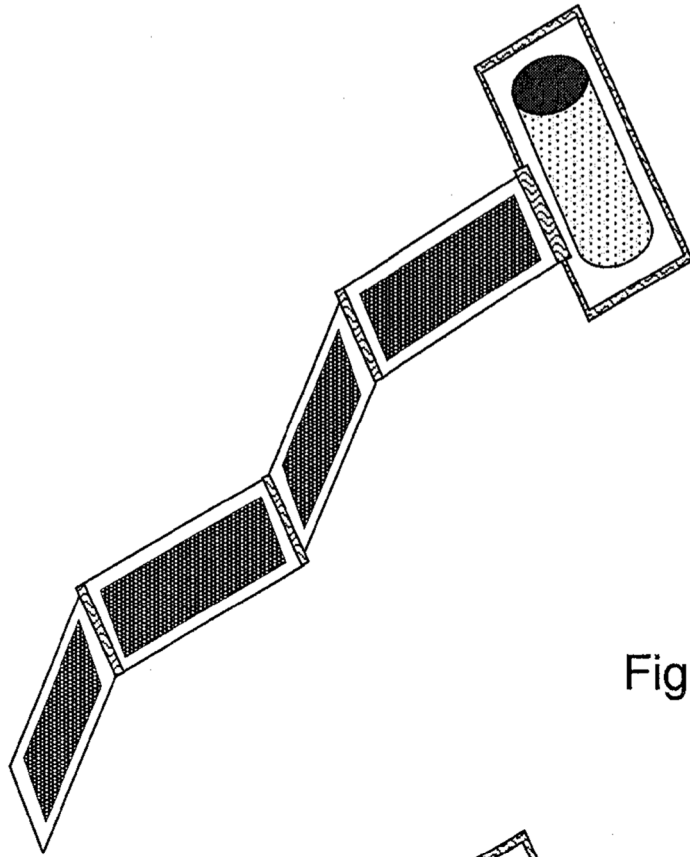


Fig. 18

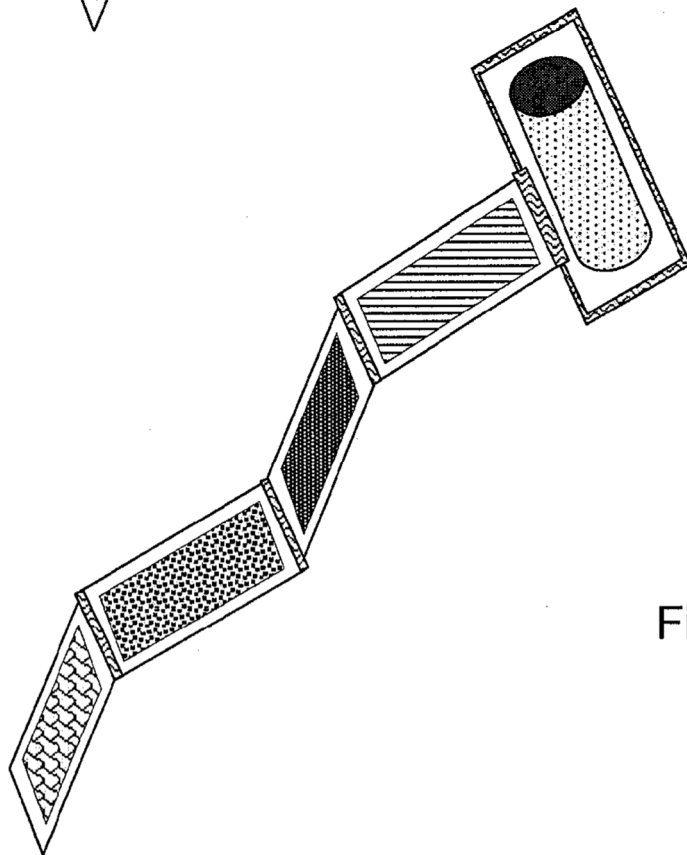


Fig. 19

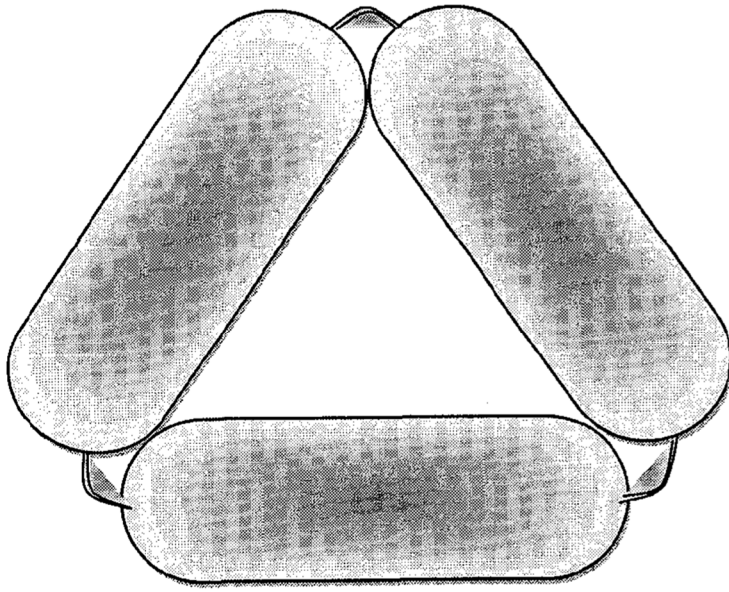


Fig. 20

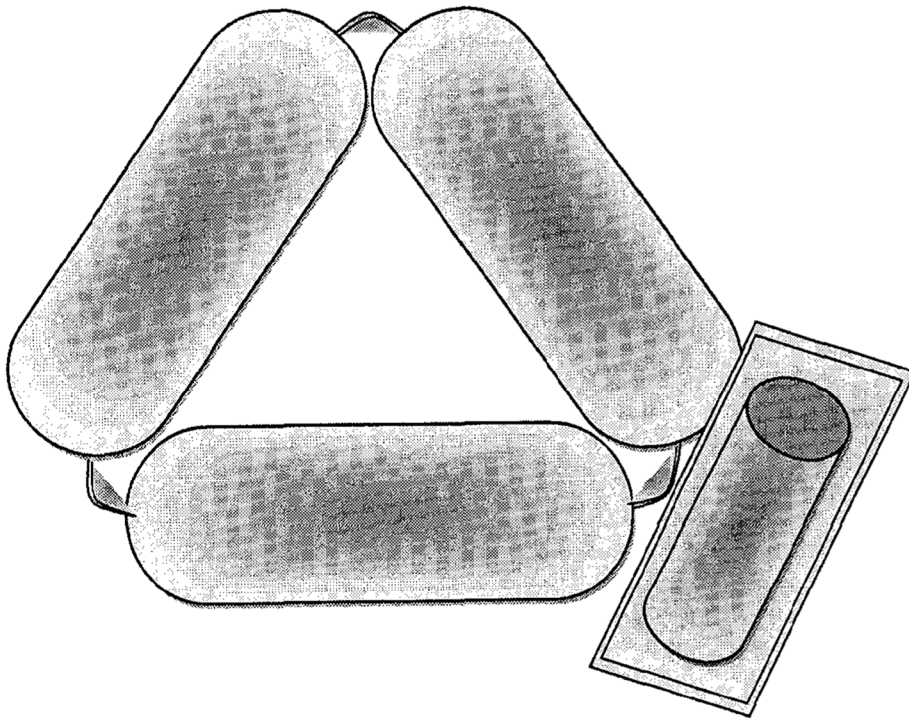


Fig. 21

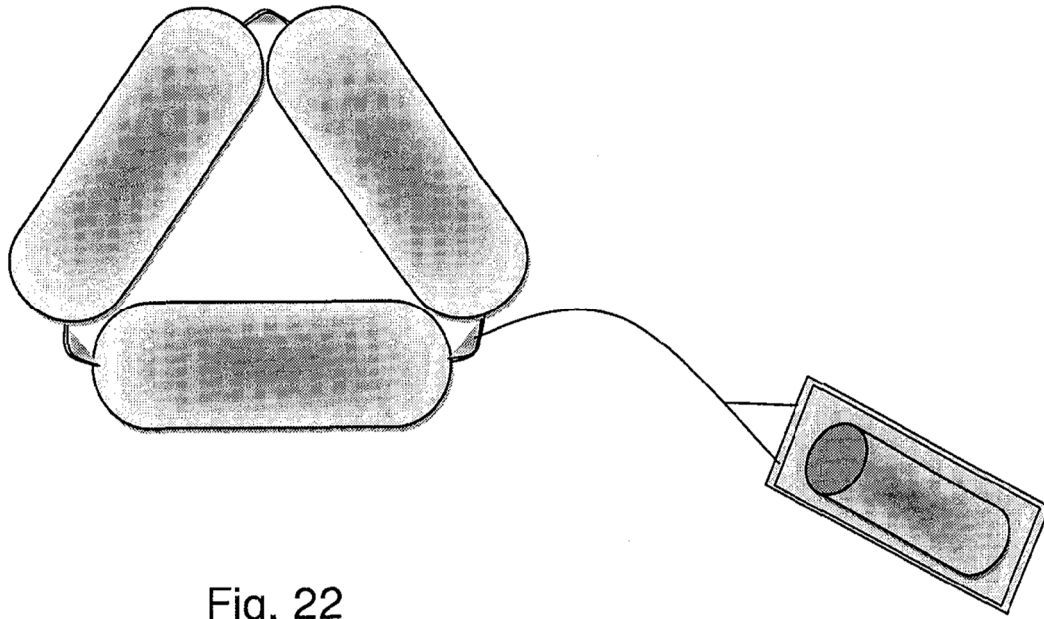


Fig. 22

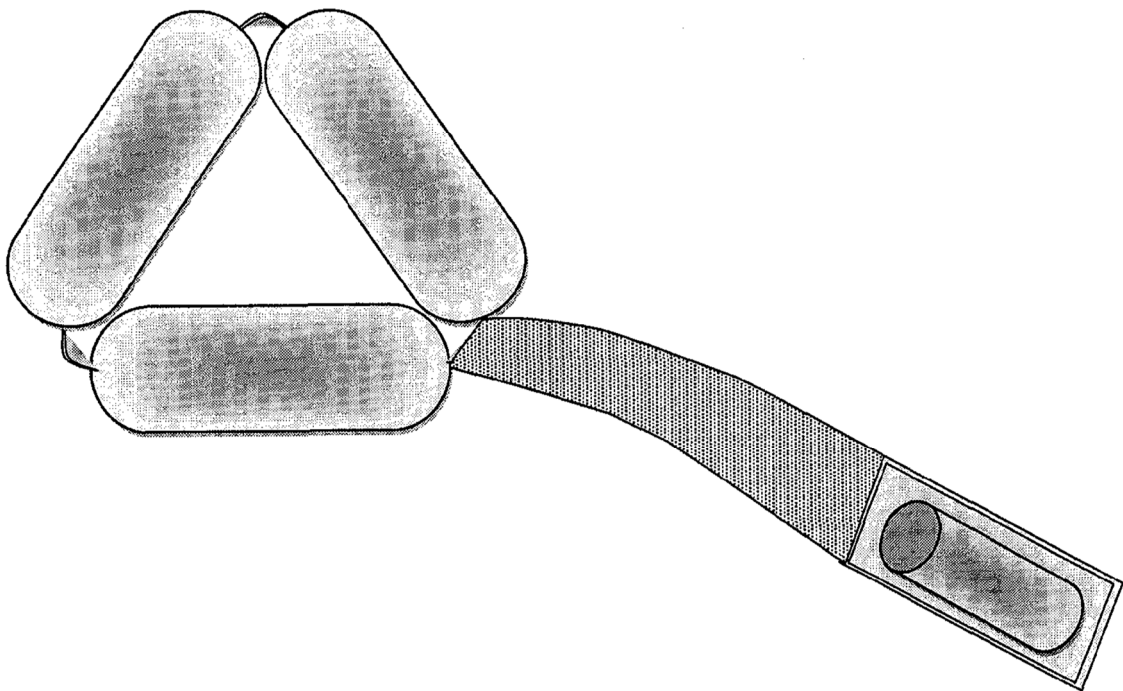


Fig. 23

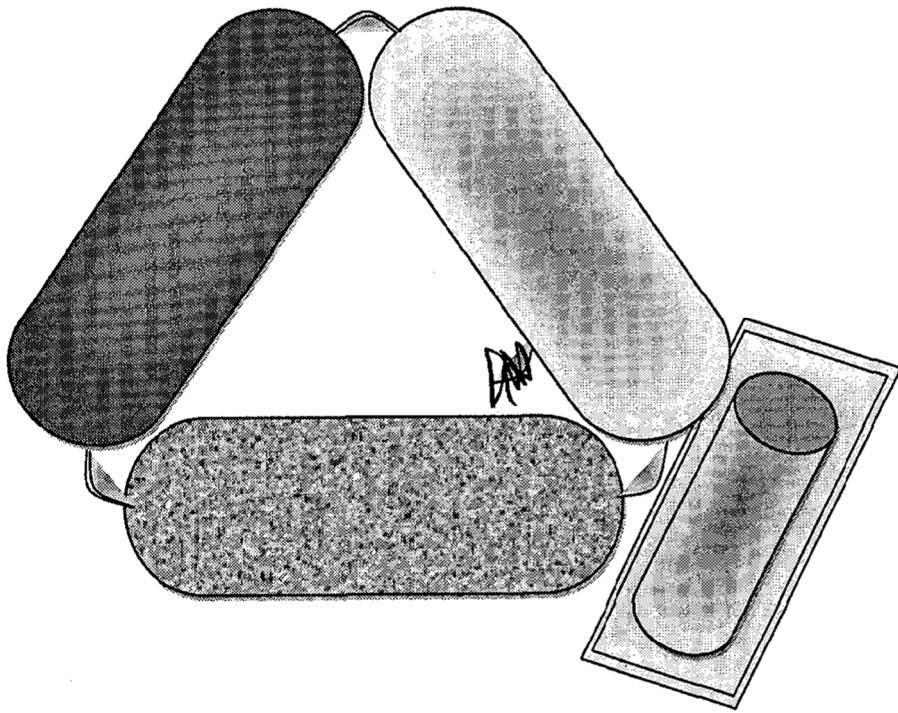


Fig. 24

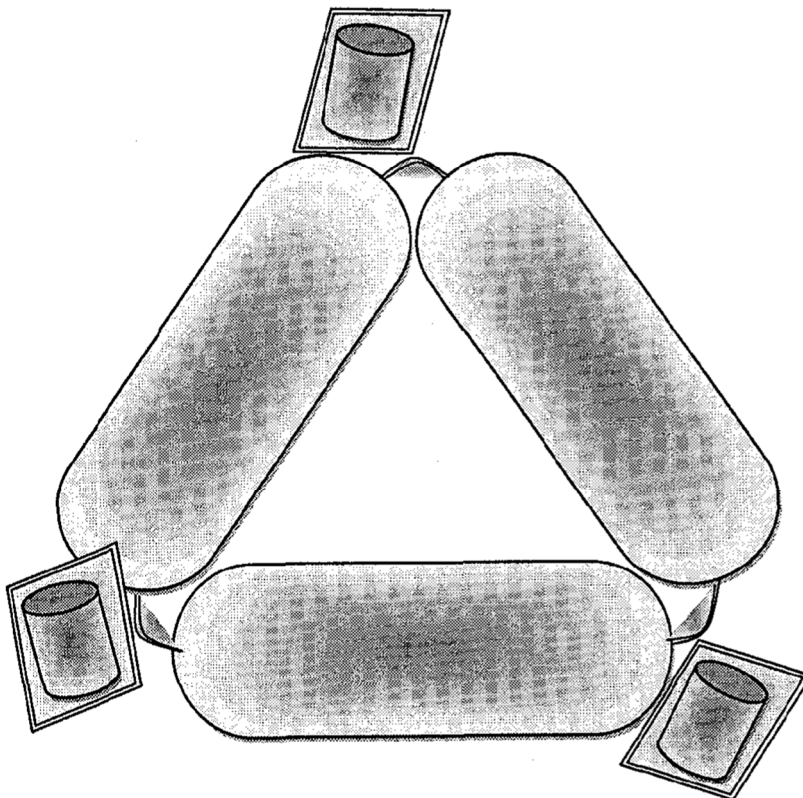


Fig. 25

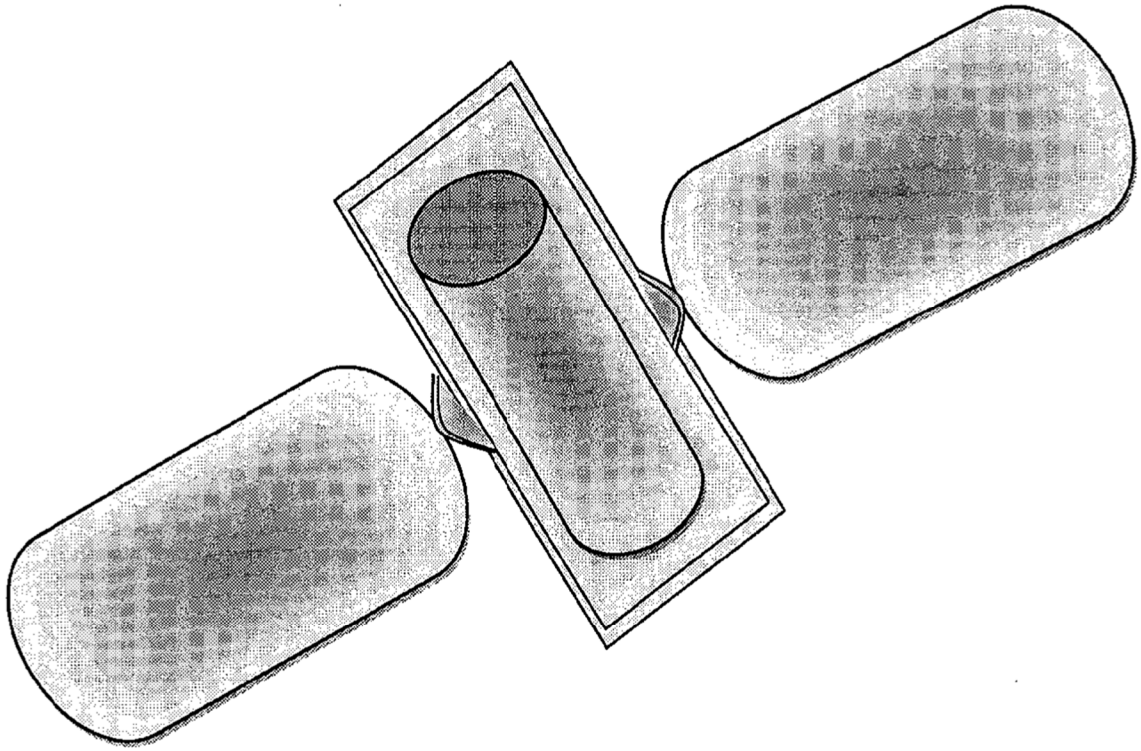


Fig. 26

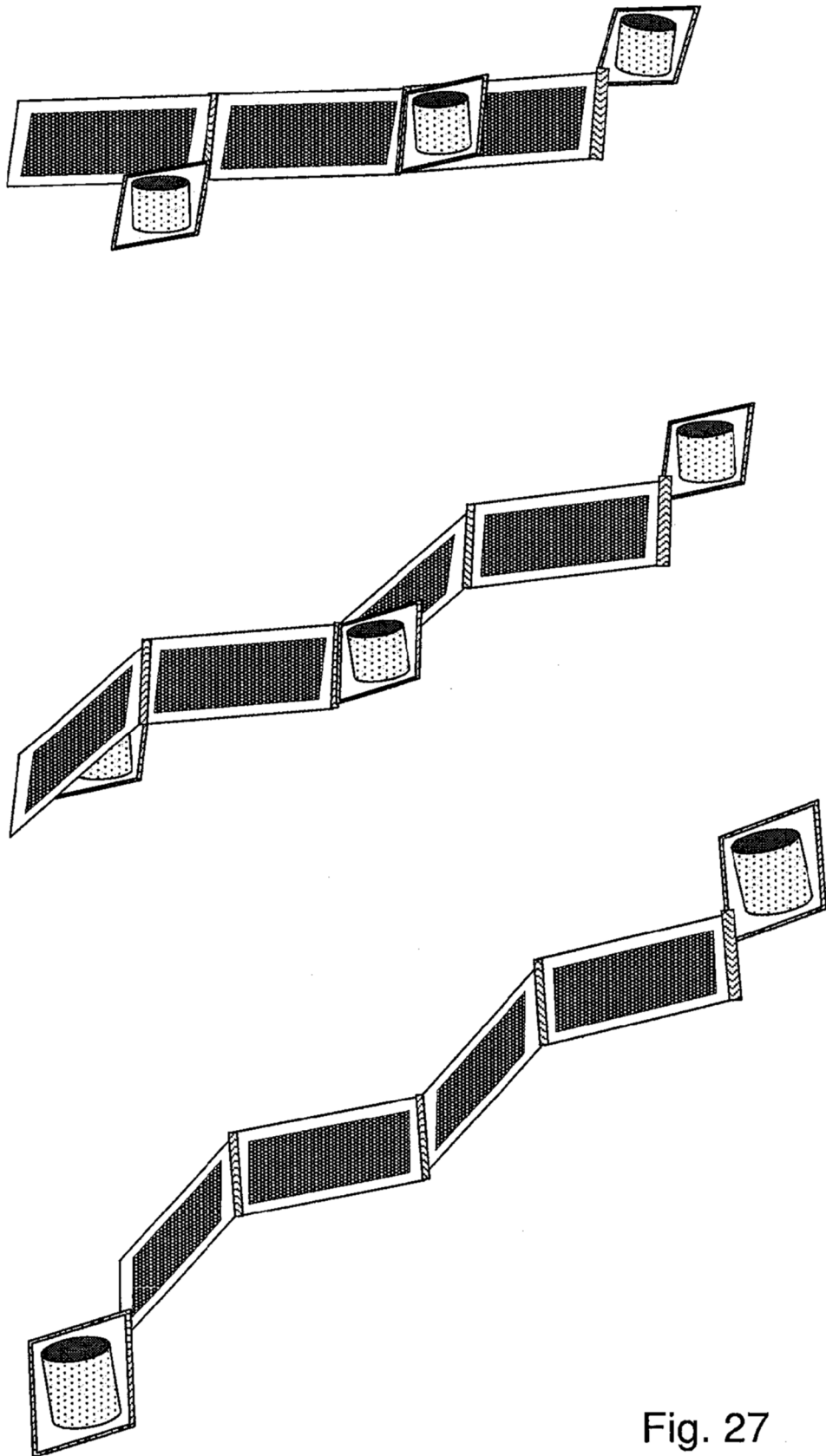


Fig. 27

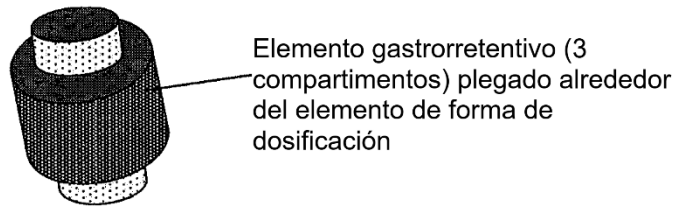


Fig. 28

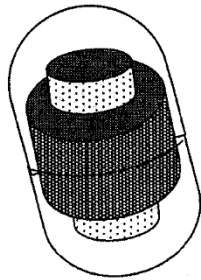


Fig. 29

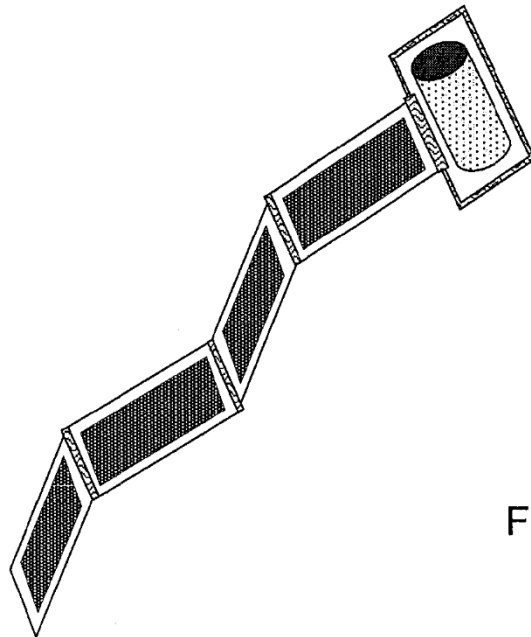


Fig. 30

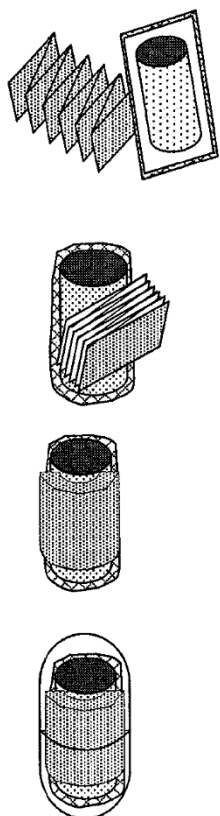


Fig. 31

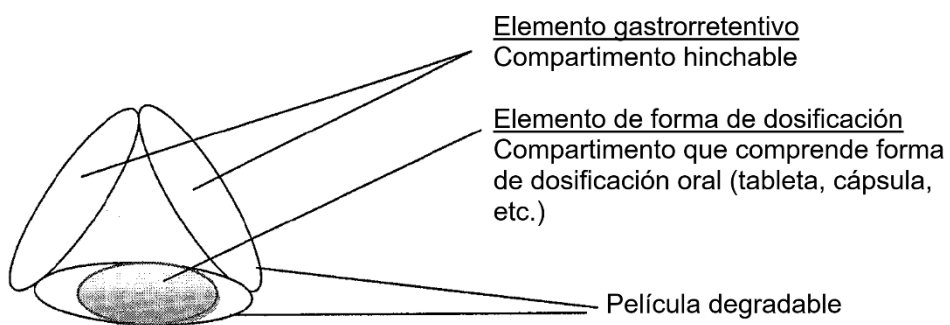


Fig. 32

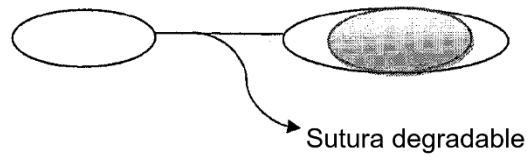


Fig. 33

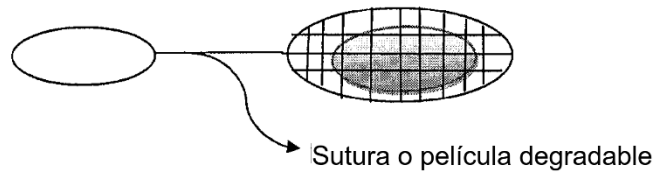


Fig. 34

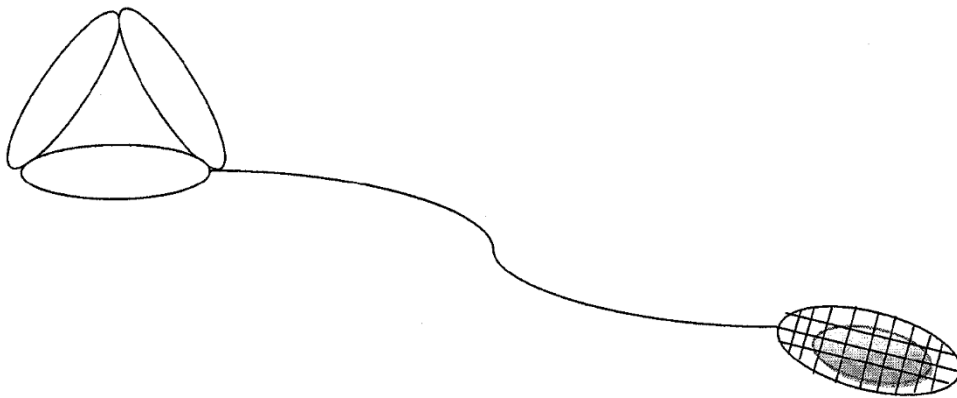


Fig. 35