



(12) 发明专利申请



(10) 申请公布号 CN 117615754 A

(43) 申请公布日 2024. 02. 27

(21) 申请号 202280045497.1

(22) 申请日 2022.05.04

(30) 优先权数据

63/184,734 2021.05.05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.12.26

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/072114 2022.05.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/236288 EN 2022.11.10

(71) 申请人 林德拉治疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 N·比海斯 J·卡特斯特拉

D·阿尔特雷特尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 张建 黄革生

(51) Int.Cl.

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

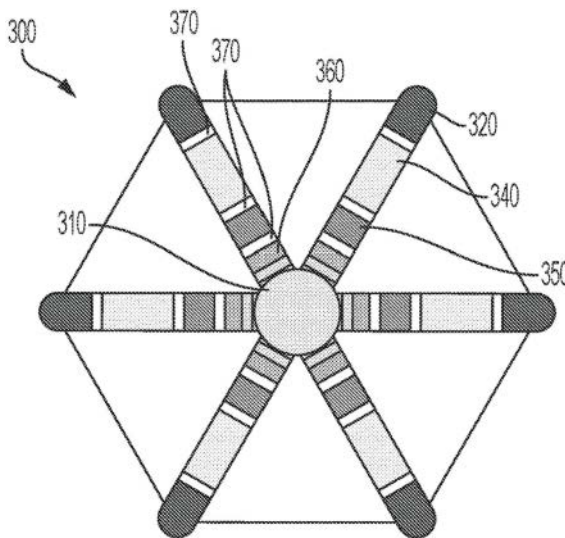
权利要求书7页 说明书61页 附图9页

(54) 发明名称

包含丁丙诺啡和纳洛酮的胃驻留系统

(57) 摘要

提供了胃驻留系统,其包含至少一个共挤出的药物洗脱组件,其包含:载体聚合物、丁丙诺啡或其盐和纳洛酮或其盐;和速率调节释放薄膜,其涂覆至少一个共挤出的药物洗脱组件。包含至少一个共挤出的药物洗脱组件的胃驻留系统被配置为在人体胃内维持至少48小时并释放丁丙诺啡至少48小时,使得至少一个与速率调节释放薄膜共挤出的药物洗脱组件被配置为在胃内驻留的最先的24小时后释放至少10%的丁丙诺啡或其盐,并且在胃内驻留的最先的24小时后释放至少10%的纳洛酮或其盐。



1. 胃驻留系统, 包含:

至少一个共挤出的药物洗脱组件, 其包含载体聚合物、丁丙诺啡或其盐和纳洛酮或其盐; 和

速率调节释放薄膜, 其涂覆至少一个共挤出的药物洗脱组件,

其中所述胃驻留系统被配置为在人体胃内维持至少48小时并释放丁丙诺啡至少48小时, 并且所述至少一个与所述速率调节释放薄膜共挤出的药物洗脱组件被配置为在胃内驻留的最先的24小时后释放至少10%的丁丙诺啡或其盐, 并且在胃内驻留的最先的24小时后释放至少10%的纳洛酮或其盐。

2. 权利要求1的胃驻留系统, 其中速率调节释放薄膜包含聚己内酯和共聚维酮。

3. 权利要求2的胃驻留系统, 其中速率调节释放薄膜包含60-90wt %的聚己内酯。

4. 权利要求2或3的胃驻留系统, 其中速率调节释放薄膜包含10-40wt %的共聚维酮。

5. 权利要求1-4任一项的胃驻留系统, 其中至少一个共挤出药物洗脱组件包含含有纳洛酮的第一共挤出部分和含有丁丙诺啡和纳洛酮的第二共挤出部分。

6. 权利要求5的胃驻留系统, 其中第一共挤出部分包埋在第二共挤出部分中。

7. 权利要求5或6的胃驻留系统, 其中第一共挤出部分包含包埋在第二共挤出部分内的一条或多条股线。

8. 权利要求5的胃驻留系统, 其中第一共挤出部分层叠在第二共挤出部分上。

9. 权利要求5-8任一项的胃驻留系统, 其中第一共挤出部分与第二共挤出部分以4:1的比例存在。

10. 权利要求5-9任一项的胃驻留系统, 其中第一共挤出部分包含35-50wt %的丁丙诺啡。

11. 权利要求5-10任一项的胃驻留系统, 其中第一共挤出部分包含2-7wt %的纳洛酮。

12. 权利要求5-11任一项的胃驻留系统, 其中第一共挤出部分包含35-50wt %的聚己内酯。

13. 权利要求5-12任一项的胃驻留系统, 其中第一共挤出部分包含聚乙二醇和泊洛沙姆。

14. 权利要求5-13任一项的胃驻留系统, 其中第二共挤出部分包含30-50wt %的纳洛酮。

15. 权利要求5-14任一项的胃驻留系统, 其中第二共挤出部分包含50-60wt %的聚己内酯。

16. 权利要求5-15任一项的胃驻留系统, 其中第二共挤出部分包含泊洛沙姆。

17. 权利要求1-16任一项的胃驻留系统, 其中至少一个共挤出的药物洗脱组件包含30mg-40mg的丁丙诺啡或其盐。

18. 权利要求1-17任一项的胃驻留系统, 其中至少一个共挤出的药物洗脱组件包含8mg-15mg的纳洛酮或其盐。

19. 权利要求1-18任一项的胃驻留系统, 其中胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂, 所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端, 其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸, 并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个共挤出的药物洗脱组件。

20. 权利要求19的胃驻留系统,其中多个臂包含六个臂。
21. 权利要求19或20的胃驻留系统,其中多个臂中的至少两个臂包含至少一个共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。
22. 权利要求19或20的胃驻留系统,其中多个臂中的至少三个臂包含至少一个共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。
23. 权利要求19或20的胃驻留系统,其中多个臂中的六个臂包含至少一个共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。
24. 权利要求19-23的任一项的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段,该聚合物接头区段包含聚己内酯。
25. 权利要求24的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段,该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙烷。
26. 权利要求25的胃驻留系统,其中多个臂中的每个臂包含与第一崩解基质区段连接的第一惰性区段,该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。
27. 权利要求26的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段,该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。
28. 权利要求27的胃驻留系统,其中多个臂中的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的第二惰性区段,该第二惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。
29. 权利要求28的胃驻留系统,其中多个臂中的第一臂包含连接至第二惰性区段的至少一个共挤出药物洗脱组件的共挤出药物洗脱组件。
30. 权利要求28的胃驻留系统,其中多个臂中的第二臂包含与第二惰性区段连接的无活性区段,该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。
31. 权利要求29或30的胃驻留系统,其中多个臂中的每个臂包含与共挤出的药物洗脱组件或无活性区段之一连接的第三惰性区段,该第三惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。
32. 权利要求31的胃驻留系统,其中多个臂中的每个臂包含与第三惰性区段连接的第三崩解基质区段,该第三崩解基质包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);硬脂酸;和聚丙二醇。
33. 权利要求32的胃驻留系统,包含周向连接每个臂的细丝,其中所述周向细丝连接至每个臂的第三崩解基质区段。
34. 治疗个体阿片样物质滥用障碍的方法,包括将权利要求1-33任一项的胃驻留系统施用于该个体。
35. 治疗个体疼痛的方法,包括将权利要求1-33任一项的胃驻留系统施用于该个体。
36. 胃驻留系统,包含:
至少一个药物洗脱组件,其包含载体聚合物、丁丙诺啡或其盐和纳洛酮或其盐;和速率调节释放薄膜,所述速率调节释放薄膜涂覆所述至少一个药物洗脱组件,
其中所述胃驻留系统被配置为在人体胃内维持至少48小时并释放丁丙诺啡至少48小时,并且具有速率调节释放薄膜的至少一个药物洗脱组件被配制为在胃内驻留的最先的24小时后释放至少10%的丁丙诺啡或其盐,并且在胃内驻留的最先的24小时内释放至少10%

的纳洛酮或其盐。

37. 权利要求36的胃驻留系统,其中速率调节释放薄膜包含聚己内酯和共聚维酮。

38. 权利要求37的胃驻留系统,其中速率调节释放薄膜包含60-90wt %的聚己内酯。

39. 权利要求36或37的胃驻留系统,其中速率调节释放薄膜包含10-40wt %的共聚维酮。

40. 权利要求36-39任一项的胃驻留系统,其中至少一个药物洗脱组件包含35-50wt %的丁丙诺啡。

41. 权利要求36-40任一项的胃驻留系统,其中至少一个药物洗脱组件包含2-7wt %的纳洛酮。

42. 权利要求36-41任一项的胃驻留系统,其中至少一个药物洗脱组件包含35-50wt %的聚己内酯。

43. 权利要求36-42任一项的胃驻留系统,其中至少一个药物洗脱组件包含聚乙二醇和泊洛沙姆。

44. 权利要求36-43任一项的胃驻留系统,其中至少一个药物洗脱组件包含10mg-30mg的丁丙诺啡或其盐。

45. 权利要求36-44任一项的胃驻留系统,其中至少一个药物洗脱组件包含1mg-3mg的纳洛酮或其盐。

46. 权利要求36-45任一项的胃驻留系统,其中胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂,所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端,其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸,并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个药物洗脱组件。

47. 权利要求46的胃驻留系统,其中多个臂包含六个臂。

48. 权利要求46或47的胃驻留系统,其中多个臂中的至少两个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

49. 权利要求46或47的胃驻留系统,其中多个臂中的至少三个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

50. 权利要求46或47的胃驻留系统,其中多个臂中的六个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

51. 权利要求46-50任一项的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段,该聚合物接头区段包含聚己内酯。

52. 权利要求51的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段,该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙烷。

53. 权利要求52的胃驻留系统,其中多个臂中的每个臂包含与第一崩解基质区段连接的第一惰性区段,该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

54. 权利要求53的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段,该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。

55. 权利要求54的胃驻留系统,其中多个臂中的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的第二惰性区段,该第二惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

56. 权利要求55的胃驻留系统, 其中多个臂的第一臂包含连接至第二惰性区段的至少一个药物洗脱组件的药物洗脱组件。

57. 权利要求55的胃驻留系统, 其中多个臂中的第二臂包含与第二惰性区段连接的无活性区段, 该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。

58. 权利要求56或57的胃驻留系统, 其中多个臂中的每个臂包含与药物洗脱组件或无活性区段之一连接的第三惰性区段, 该第三惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

59. 权利要求58的胃驻留系统, 其中多个臂中的每个臂包含与第三惰性区段连接的第三崩解基质区段, 该第三崩解基质包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS); 硬脂酸; 和聚丙二醇。

60. 权利要求59的胃驻留系统, 包含周向连接每个臂的细丝, 其中所述周向细丝连接至每个臂的第三崩解基质区段。

61. 治疗个体中阿片样物质滥用障碍的方法, 包括将权利要求36-60任一项的胃驻留系统施用于该个体。

62. 治疗个体疼痛的方法, 包括将权利要求36-60任一项的胃驻留系统施用于该个体。

63. 胃驻留系统, 包含:

连接至中心弹性体的多个臂, 其中至少一个臂包含药物洗脱组件;

每个臂包括近侧端部、远侧端部和在近侧端部与远侧端部之间的外表面; 其中每个臂的近端连接至所述弹性体组件并且从所述弹性体部件径向突出, 每个臂的远端未连接至所述弹性体部件并且位于比近端距所述弹性体部件更大的径向距离处;

其中包含药物洗脱组件的至少一个臂包含:

聚合物接头区段;

与所述聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段;

与所述第一崩解基质区段连接的第一惰性区段;

与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段;

与所述第二崩解基质区段连接的第二惰性区段;

所述药物洗脱部件连接至第二惰性区段, 其中所述药物洗脱部件包含载体聚合物、丁丙诺啡或其盐以及纳洛酮或其盐, 并且其中所述药物洗脱部件还包含涂层, 所述涂层包含调节释放速率的聚合物薄膜;

连接至所述药物洗脱组件的第三惰性区段;

与第三惰性区段连接的第三崩解基质区段;

和

周向连接每个臂的细丝。

64. 制备胃驻留系统的方法, 包含:

共挤出至少一个药物洗脱组件, 其包含载体聚合物、丁丙诺啡或其盐和纳洛酮或其盐; 和

将速率调节释放薄膜涂布于所述至少一个共挤出药物洗脱组件,

其中所述胃驻留系统被配置为在人体胃内维持至少48小时并释放丁丙诺啡至少48小时, 并且所述至少一个与所述调速释放薄膜共挤出的药物洗脱组件被配置为在胃内驻留的最先的24小时后释放至少10%的丁丙诺啡或其盐, 并且在胃内驻留的最先的24小时后释放

至少10%的纳洛酮或其盐。

65. 权利要求64的方法,其中速率调节释放薄膜包含聚己内酯和共聚维酮。

66. 权利要求65的方法,其中速率调节释放薄膜包含60-90wt %的聚己内酯。

67. 权利要求65或66的方法,其中速率调节释放薄膜包含10-40wt %的共聚维酮。

68. 权利要求64-67任一项的方法,其中至少一个共挤出药物洗脱组件包含含有纳洛酮的第一共挤出部分和含有丁丙诺啡和纳洛酮的第二共挤出部分。

69. 权利要求68的方法,其中共挤出所述至少一个药物洗脱组件包含共挤出包埋在所述第二共挤出部分中的所述第一共挤出部分。

70. 权利要求68或69的方法,其中共挤出所述至少一个药物洗脱组件包含共挤出包埋在所述第二共挤出部分内的所述第一共挤出部分的股线。

71. 权利要求68的方法,其中共挤出所述至少一个药物洗脱组件包含共挤出层叠在所述第二共挤出部分上的所述第一共挤出部分。

72. 权利要求68-71任一项的方法,其中第一共挤出部分与第二共挤出部分以4:1的比例存在。

73. 权利要求68-72任一项的方法,其中第一共挤出部分包含35-50wt %的丁丙诺啡。

74. 权利要求68-73任一项的方法,其中第一共挤出部分包含2-7wt %的纳洛酮。

75. 权利要求68-74任一项的方法,其中第一共挤出部分包含35-50wt %的聚己内酯。

76. 权利要求68-75任一项的方法,其中第一共挤出部分包含聚乙二醇和泊洛沙姆。

77. 权利要求68-76任一项的方法,其中第二共挤出部分包含30-50wt %的纳洛酮。

78. 权利要求68-77任一项的方法,其中第二共挤出部分包含50-60wt %的聚己内酯。

79. 权利要求68-78任一项的方法,其中第二共挤出部分包含泊洛沙姆。

80. 权利要求64-79任一项的方法,其中至少一个共挤出的药物洗脱组件包含30mmg-40mg的丁丙诺啡或其盐。

81. 权利要求64-80任一项的方法,其中至少一个共挤出的药物洗脱组件包含8mg-15mg的纳洛酮或其盐。

82. 权利要求64-81任一项的方法,其中胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂,所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端,其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸,并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个共挤出的药物洗脱组件。

83. 权利要求82的方法,其中多个臂包含六个臂。

84. 权利要求82或83的方法,其中多个臂中的至少两个臂包含至少一个共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。

85. 权利要求82或83的方法,其中多个臂中的至少三个臂包含至少一个共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。

86. 权利要求82或83的方法,其中多个臂中的六个臂包含至少一个共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。

87. 权利要求82-86任一项的方法,其中多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段,该聚合物接头区段包含聚己内酯。

88. 权利要求87的方法,其中多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段,该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封

端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙烷。

89. 权利要求88的方法, 其中多个臂中的每个臂包含与第一崩解基质区段连接的第一惰性区段, 该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

90. 权利要求89的方法, 其中多个臂中的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段, 该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。

91. 权利要求90的方法, 其中多个臂中的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的第二惰性区段, 该第二惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

92. 权利要求91的方法, 其中多个臂中的第一臂包含连接至第二惰性区段的至少一个共挤出药物洗脱组件的共挤出药物洗脱组件。

93. 权利要求91的方法, 其中多个臂中的第二臂包含与第二惰性区段连接的无活性区段, 该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。

94. 权利要求92或93的方法, 其中多个臂中的每个臂包含与共挤出的药物洗脱组件或无活性区段之一连接的第三惰性区段, 该第三惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

95. 权利要求94的方法, 其中多个臂中的每个臂包含与第三惰性区段连接的第三崩解基质区段, 该第三崩解基质包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS); 硬脂酸; 和聚丙二醇。

96. 权利要求95的方法, 包含周向连接每个臂的细丝, 其中所述周向细丝连接至每个臂的第三崩解基质区段。

97. 制备胃驻留系统的方法, 包含:

挤出至少一个药物洗脱组件, 其包含载体聚合物、丁丙诺啡或其盐和纳洛酮或其盐; 和将速率调节释放薄膜涂布于至少一个药物洗脱组件,

其中所述胃驻留系统被配置为在人体胃内维持至少48小时并释放丁丙诺啡至少48小时, 并且具有所述速率调节释放薄膜的所述至少一个药物洗脱组件被配置为在所述胃驻留系统的最先的24小时后释放至少10%的丁丙诺啡或其盐, 以及在胃内驻留的最先的24小时内释放至少10%的纳洛酮或其盐。

98. 权利要求97的方法, 其中速率调节释放薄膜包含聚己内酯和共聚维酮。

99. 权利要求98的方法, 其中速率调节释放薄膜包含60-90wt%的聚己内酯。

100. 权利要求98或99的方法, 其中速率调节释放薄膜包含10-40wt%的共聚维酮。

101. 权利要求97-100任一项的方法, 其中至少一个药物洗脱组件包含35-50wt%的丁丙诺啡。

102. 权利要求97-101任一项的方法, 其中至少一个药物洗脱组件包含2-7wt%的纳洛酮。

103. 权利要求97-102任一项的方法, 其中至少一个药物洗脱组件包含35-50wt%的聚己内酯。

104. 权利要求97-103任一项的方法, 其中至少一个药物洗脱组件包含聚乙二醇和泊洛沙姆。

105. 权利要求97-104任一项的方法, 其中至少一个药物洗脱组件包含10mg-30mg的丁丙诺啡或其盐。

106. 权利要求97-105任一项的方法, 其中至少一个药物洗脱组件包含1mg-3mg的纳洛

酮或其盐。

107. 权利要求97-106任一项的方法, 其中胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂, 所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端, 其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸, 并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个药物洗脱组件。

108. 权利要求107的方法, 其中多个臂包含六个臂。

109. 权利要求107或108的方法, 其中多个臂中的至少两个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

110. 权利要求107或108的方法, 其中多个臂中的至少三个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

111. 权利要求107或108的方法, 其中多个臂中的六个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

112. 权利要求107-111任一项的方法, 其中多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段, 该聚合物接头区段包含聚己内酯。

113. 权利要求112的方法, 其中多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段, 该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙烷。

114. 权利要求113的方法, 其中多个臂中的每个臂包含与第一崩解基质区段连接的第一惰性区段, 该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

115. 权利要求114的方法, 其中多个臂的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段, 该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。

116. 权利要求115的方法, 其中多个臂中的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的第二惰性区段, 该第二惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

117. 权利要求116的方法, 其中多个臂的第一臂包含连接至第二惰性区段的至少一个药物洗脱组件的药物洗脱组件。

118. 权利要求117的方法, 其中多个臂中的第二臂包含与第二惰性区段连接的无活性区段, 该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。

119. 权利要求117或118的方法, 其中多个臂中的每个臂包含与药物洗脱组件或无活性区段之一连接的第三惰性区段, 该第三惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

120. 权利要求119的方法, 其中多个臂中的每个臂包含与第三惰性区段连接的第三崩解基质区段, 该第三崩解基质包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS); 硬脂酸; 和聚丙二醇。

121. 权利要求120的方法, 包含周向连接每个臂的细丝, 其中所述周向细丝连接至每个臂的第三崩解基质区段。

包含丁丙诺啡和纳洛酮的胃驻留系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年5月5日提交的美国临时申请No. 63/184734的权益。该申请的全部内容通过引用并入本文作为参考。

[0003] 关于联邦政府资助的研究或开发的声明

[0004] 本发明是在国立卫生研究院授予的批准号为5UG3DA047709的政府支持下完成的。政府对本发明享有一定的权利。

[0005] 领域

[0006] 本公开涉及胃驻留系统,且更具体地涉及包含丁丙诺啡和纳洛酮的胃驻留系统。

[0007] 背景

[0008] 丁丙诺啡是用于治疗阿片样物质使用障碍、急性疼痛和慢性疼痛的阿片样物质药物。当用于治疗阿片类药物使用障碍时,可以在患者开始经历戒断症状时向患者施用丁丙诺啡。然而,因为丁丙诺啡是成瘾性的,所以它可能被患者滥用(即,服药过量)。

[0009] 因此,丁丙诺啡典型地与纳洛酮联合使用。纳洛酮被设计用于快速逆转阿片类药物过量。它是与阿片样物质受体结合的阿片样物质拮抗剂,并且可以逆转和阻断阿片样物质例如丁丙诺啡的作用。通过将丁丙诺啡与纳洛酮组合使得两者不能分离,显著降低了滥用丁丙诺啡的可能性。丁丙诺啡和纳洛酮的组合典型地经舌下施用(例如薄膜、片剂)。

[0010] 发明概述

[0011] 本文提供了包含丁丙诺啡和纳洛酮的胃驻留系统。丁丙诺啡(一种阿片样物质)可引起使用者的依赖性并且经历不当治疗(例如,过量服药)。因此,丁丙诺啡典型地与纳洛酮一起施用,纳洛酮抑制阿片样物质的作用,甚至逆转阿片样物质过量服药的作用。该组合药物组合(例如,丁丙诺啡和纳洛酮)可以为患者提供丁丙诺啡的治疗效果,而没有可导致依赖性和成瘾的影响。因此,通过将丁丙诺啡与纳洛酮一起施用,降低了对丁丙诺啡产生依赖性和/或过量服药的风险。

[0012] 然而,丁丙诺啡/纳洛酮组合剂型带来的挑战是使用者或患者可能有意地将纳洛酮从剂型中分离出来并只服用丁丙诺啡(例如,患有阿片样物质使用障碍的人)。通过这样做,使用者将能够接收高量的丁丙诺啡,因为纳洛酮不再存在以抑制这种作用。因此,重要的是以阻止或最小化这种可能性的方式设计包含丁丙诺啡和纳洛酮的剂型。

[0013] 因此,提供了包含丁丙诺啡和纳洛酮的胃驻留系统,其用于治疗患有疼痛或阿片样物质使用障碍的患者。具体地,配制本文所述的胃驻留系统以考虑滥用的可能性并使滥用的可能性最小化(即,除去并仅消费丁丙诺啡)。

[0014] 为了使滥用的可能性最小化,可以将丁丙诺啡和纳洛酮配制在本文所述的胃驻留系统的单一组件中。如下所述,胃驻留系统可以包括各种组件,每种组件具有不同的功能。例如,本文提供的胃驻留系统的组件可以包含中心弹性体和两个或多个细长臂。每个细长臂可以包括时间依赖性崩解基质和/或肠溶性崩解基质。胃驻留系统的一个或多个臂还可以包含药物洗脱组件。如本文所述,为了最小化丁丙诺啡和纳洛酮分离和随后的误治疗(即,仅消费丁丙诺啡)的可能性,在胃驻留系统的同一组件内提供丁丙诺啡和纳洛酮。或

者,可以将丁丙诺啡和纳洛酮单独配制并在胃驻留系统的单独组件内提供。然而,在胃驻留系统的单独组件内提供丁丙诺啡和纳洛酮将允许使用者简单地通过使两种组件彼此分离来分离两种活性成分,并且服用丁丙诺啡而不服用纳洛酮。因此,通过将丁丙诺啡和纳洛酮配制入胃驻留系统的单一组件(例如,药物洗脱区段),两种活性成分彼此在物理上分离困难得多。

[0015] 在一些实施方案中,丁丙诺啡和纳洛酮被设计成在患者胃内以不同速率释放。例如,纳洛酮可以比丁丙诺啡更快地释放。在一些实施方案中,丁丙诺啡和纳洛酮被设计成在患者的胃中以相似的速率释放。例如,如果使用者试图通过将纳洛酮从体外的胃驻留系统洗脱来将丁丙诺啡与胃驻留系统的纳洛酮分离,则使用者在其中丁丙诺啡和纳洛酮具有相似的释放曲线的胃驻留系统和其中丁丙诺啡和纳洛酮具有不同的释放曲线的胃驻留系统中都不能成功地取回原始丁丙诺啡量。在丁丙诺啡和纳洛酮具有相似释放曲线的情况下,在纳洛酮完全洗脱后,几乎没有(如果有的话)丁丙诺啡会保留在胃驻留系统中。在纳洛酮比丁丙诺啡释放更快的情况下,在所有纳洛酮从胃驻留系统洗脱所花费的时间期间,大量的丁丙诺啡将被洗脱。因此,可以保留明显较少量的原始丁丙诺啡量。在这两种情况下,在胃驻留系统的单个组件中的丁丙诺啡和纳洛酮的制剂防止使用者从胃驻留系统的纳洛酮分开回收全部量的丁丙诺啡,这使得滥用风险最小化。

[0016] 所提供的胃驻留系统被设计成以压紧构型被患者吞咽,并且一旦到达患者的胃,打开成未压紧构型。一旦在患者的胃中打开,胃驻留系统将保留在胃中直至胃的胃液导致胃驻留系统分解,使得其可以通过患者胃肠系统的其余部分。胃驻留系统可以包含将胃驻留系统的各种组件连接在一起的一个或多种连接组件(例如,接头)。连接组件包含崩解基质并被设计成在胃液存在下以受控方式溶解或分解,从而允许胃驻留系统的各种组件解离并通过患者胃肠道的其余部分。在一些实施方案中,胃驻留系统被设计为在患者首次摄入该胃驻留系统后的受控时间期限(例如,12小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或1个月)内释放活性成分(即丁丙诺啡和纳洛酮)、解离并离开患者。

[0017] 在一些实施方案中,胃驻留系统为星状,并包含中心弹性体、三个或多个臂和一个或多个连接组件。胃驻留系统的中心弹性体是胃驻留系统的中心组件,三个或多个臂从其中延伸。

[0018] 胃驻留系统的三个或多个臂从胃驻留系统的中心弹性体以径向向外延伸。臂的一个或多个可以包括活性药物成分(即丁丙诺啡和纳洛酮)。活性臂(即,包含活性药物成分的一个或多个臂)的数量可以取决于胃驻留系统的剂量。在一些实施方案中,活性臂包含单一丁丙诺啡/纳洛酮制剂。在一些实施方案中,活性臂包含共挤出以形成一个或多个载体聚合物-活性剂区段(即,药物洗脱区段)的丁丙诺啡-纳洛酮制剂和仅纳洛酮制剂的组合。一旦胃驻留系统到达患者的胃,活性臂被配置为释放丁丙诺啡/纳洛酮制剂。

[0019] 因此,本文提供了包含丁丙诺啡和纳洛酮的胃驻留系统,其用于治疗患有疼痛或阿片样物质使用障碍的患者。已经配制了所述的驻留系统以考虑和最小化滥用的可能性(即,去除并仅消费丁丙诺啡)。

[0020] 在一些实施方案中,提供了胃驻留系统,该胃驻留系统包含:至少一个共挤出的药物洗脱组件,其包含载体聚合物、丁丙诺啡或其盐和纳洛酮或其盐;和涂覆所述至少一个共挤出药物洗脱组件的速率调节释放薄膜,其中所述胃驻留系统被配置为在人体胃内维持至

少48小时并释放丁丙诺啡至少48小时,并且所述至少一个与所述调速释放薄膜共挤出的药物洗脱组件被配置为在胃内驻留的最先的24小时后释放至少10%的丁丙诺啡或其盐,并且在胃内驻留的最先的24小时后释放至少10%的所述纳洛酮或其盐。

[0021] 在胃驻留系统的一些实施方案中,速率调节释放薄膜包含聚己内酯和共聚维酮。

[0022] 在胃驻留系统的一些实施方案中,速率调节释放薄膜包含60-90wt%的聚己内酯。

[0023] 在胃驻留系统的一些实施方案中,速率调节释放薄膜包含10-40wt%的共聚维酮。

[0024] 在胃驻留系统的一些实施方案中,至少一个共挤出药物洗脱组件包含含有纳洛酮的第一共挤出部分和包含丁丙诺啡和纳洛酮的第二共挤出部分。

[0025] 在胃驻留系统的一些实施方案中,第一共挤出部分包埋在第二共挤出部分中。

[0026] 在胃驻留系统的一些实施方案中,第一共挤出部分包含第一共挤出部分包含包埋在第二共挤出部分内的一条或多条股线。

[0027] 在胃驻留系统的一些实施方案中,第一共挤出部分层叠在第二共挤出部分上。

[0028] 在胃驻留系统的一些实施方案中,第一共挤出部分与第二共挤出部分以4:1的比例存在。

[0029] 在胃驻留系统的一些实施方案中,第一共挤出部分包含35-50wt%的丁丙诺啡。

[0030] 在胃驻留系统的一些实施方案中,第一共挤出部分包含2-7wt%的纳洛酮。

[0031] 在胃驻留系统的一些实施方案中,第一共挤出部分包含35-50wt%的聚己内酯。

[0032] 在胃驻留系统的一些实施方案中,第一共挤出部分包含聚乙二醇和泊洛沙姆。

[0033] 在胃驻留系统的一些实施方案中,第二共挤出部分包含30-50wt%的纳洛酮。

[0034] 在胃驻留系统的一些实施方案中,第二共挤出部分包含50-60wt%的聚己内酯。

[0035] 在胃驻留系统的一些实施方案中,第二共挤出部分包含泊洛沙姆。

[0036] 在胃驻留系统的一些实施方案中,至少一个共挤出的药物洗脱组件包含30mg-40mg的丁丙诺啡或其盐。

[0037] 在胃驻留系统的一些实施方案中,至少一个共挤出的药物洗脱组件包含8mg-15mg的纳洛酮或其盐。

[0038] 在胃驻留系统的一些实施方案中,胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂,所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端,其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸,并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个共挤出的药物洗脱组件。

[0039] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂包含六个臂。

[0040] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的至少两个臂包含至少一个共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。

[0041] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的至少三个臂包含至少一个共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。

[0042] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的六个臂包含至少一个共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。

[0043] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段,该聚合物接头区段包含聚己内酯。

[0044] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段,该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔

比)的酸封端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙烷。

[0045] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与第一崩解基质区段连接的第一惰性区段,该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0046] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段,该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。

[0047] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的第二惰性区段,该第二惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0048] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的第一臂包含连接至第二惰性区段的至少一个共挤出药物洗脱组件的共挤出药物洗脱组件。

[0049] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的第二臂包含与第二惰性区段连接的无活性区段,该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。

[0050] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与共挤出的药物洗脱组件或无活性区段之一连接的第三惰性区段,该第三惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0051] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与第三惰性区段连接的第三崩解基质区段,该第三崩解基质包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);硬脂酸;和聚丙二醇。

[0052] 在胃驻留系统的一些实施方案中,该胃驻留系统包含周向连接各臂的细丝,其中周向细丝连接至各臂的第三崩解基质区段。

[0053] 在一些实施方案中,提供了一种治疗个体中阿片样物质滥用障碍的方法,该方法包含将胃驻留系统施用于个体。

[0054] 在一些实施方案中,提供了一种治疗个体疼痛的方法,包含将胃驻留系统施用于个体。

[0055] 在一些实施方案中,提供了胃驻留系统,所述胃驻留系统包含:至少一个药物洗脱组件,其包含载体聚合物、丁丙诺啡或其盐和纳洛酮或其盐;和涂覆所述至少一个药物洗脱组件的速率调节释放膜,其中所述胃驻留系统被配置为在人体胃内维持至少48小时并释放丁丙诺啡至少48小时,并且具有速率调节释放膜的所述至少一个药物洗脱组件被配置为在胃内驻留的最先的24小时内释放至少10%的丁丙诺啡或其盐,并且在胃内驻留的最先的24小时内释放至少10%的纳洛酮或其盐。

[0056] 在胃驻留系统的一些实施方案中,速率调节释放薄膜包含聚己内酯和共聚维酮。

[0057] 在胃驻留系统的一些实施方案中,速率调节释放薄膜包含60-90wt%的聚己内酯。

[0058] 在胃驻留系统的一些实施方案中,速率调节释放薄膜包含10-40wt%的共聚维酮。

[0059] 在胃驻留系统的一些实施方案中,至少一个药物洗脱组件包含35-50wt%的丁丙诺啡。

[0060] 在胃驻留系统的一些实施方案中,至少一个药物洗脱组件包含2-7wt%的纳洛酮。

[0061] 在胃驻留系统的一些实施方案中,至少一个药物洗脱组件包含35-50wt%的聚己内酯。

[0062] 在胃驻留系统的一些实施方案中,至少一个药物洗脱组件包含聚乙二醇和泊洛沙姆。

[0063] 在胃驻留系统的一些实施方案中,至少一个药物洗脱组件包含10mg-30mg的丁丙诺啡或其盐。

[0064] 在胃驻留系统的一些实施方案中,至少一个药物洗脱组件包含1mg-3mg的纳洛酮或其盐。

[0065] 在胃驻留系统的一些实施方案中,胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂,所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端,其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸,并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个药物洗脱组件。

[0066] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂包含六个臂。

[0067] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的至少两个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0068] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的至少三个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0069] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的六个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0070] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段,该聚合物接头区段包含聚己内酯。

[0071] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段,该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙烷。

[0072] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与第一崩解基质区段连接的第一惰性区段,该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0073] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段,该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。

[0074] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的第二惰性区段,该第二惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0075] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂的第一臂包含连接至第二惰性区段的至少一个药物洗脱组件的药物洗脱组件。

[0076] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的第二臂包含与第二惰性区段连接的无活性区段,该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。

[0077] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与药物洗脱组件或无活性区段之一连接的第三惰性区段,该第三惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0078] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与第三惰性区段连接的第三崩解基质区段,该第三崩解基质包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);硬脂酸;和聚丙二醇。

[0079] 在胃驻留系统的一些实施方案中,该胃驻留系统包含周向连接各臂的细丝,其中周向细丝连接至各臂的第三崩解基质区段。

[0080] 在一些实施方案中,提供了一种治疗个体中阿片样物质滥用障碍的方法,该方法包含将胃驻留系统施用于个体。

[0081] 在一些实施方案中,提供了一种治疗个体疼痛的方法,包含将胃驻留系统施用于个体。

[0082] 在一些实施方案中,提供了胃驻留系统,所述胃驻留系统包含:与中心弹性体连接的多个臂,其中至少一个臂包含药物洗脱组件;每个臂包含近侧端部、远侧端部和在近侧端部与远侧端部之间的外表面;其中每个臂的近端连接至所述弹性体组件并且从所述弹性体组件径向突出,每个臂的远端未连接至所述弹性体组件并且位于比所述近端距所述弹性体组件更大的径向距离处;其中包含药物洗脱组件的所述至少一个臂包含:聚合物接头区段;与所述聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段;与所述第一崩解基质区段连接的第一惰性区段;与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段;与所述第二崩解基质区段连接的第二惰性区段;所述药物洗脱部件连接至所述第二惰性区段,其中所述药物洗脱组件包含载体聚合物、丁丙诺啡或其盐、以及纳洛酮或其盐,并且其中所述药物洗脱组件还包含涂层,所述涂层包含调节释放速率的聚合物薄膜;连接至所述药物洗脱组件的第三惰性区段;与所述第三惰性区段连接的第三崩解基质区段;以及周向地连接每个臂的细丝。

[0083] 在一些实施方案中,提供了一种制备胃驻留系统的方法,该方法包含:共挤出至少一个包含载体聚合物、丁丙诺啡或其盐和纳洛酮或其盐的药物洗脱组件;和将速率调节释放薄膜涂布于所述至少一个共挤出药物洗脱组件,其中所述胃驻留系统配置为在人体胃内维持至少48小时并释放丁丙诺啡至少48小时,并且所述至少一个与所述调速释放薄膜共挤出的药物洗脱组件被配置为在胃内驻留的最先的24小时后释放至少10%的丁丙诺啡或其盐,并且在胃内驻留的最先的24小时后释放至少10%的纳洛酮或其盐。

[0084] 在该方法的一些实施方案中,速率调节释放薄膜包含聚己内酯和共聚维酮。

[0085] 在该方法的一些实施方案中,速率调节释放薄膜包含60-90wt%的聚己内酯。

[0086] 在该方法的一些实施方案中,速率调节释放薄膜包含10-40wt%的共聚维酮。

[0087] 在该方法的一些实施方案中,至少一个共挤出药物洗脱组件包含含有纳洛酮的第一共挤出部分和含有丁丙诺啡和纳洛酮的第二共挤出部分。

[0088] 在该方法的一些实施方案中,共挤出所述至少一个药物洗脱组件包含共挤出包埋在所述第二共挤出部分中的所述第一共挤出部分。

[0089] 在该方法的一些实施方案中,共挤出所述至少一个药物洗脱组件包含共挤出包埋在所述第二共挤出部分内的所述第一共挤出部分的股线。

[0090] 在该方法的一些实施方案中,共挤出所述至少一个药物洗脱组件包含共挤出层叠在所述第二共挤出部分上的所述第一共挤出部分。

[0091] 在该方法的一些实施方案中,第一共挤出部分与第二共挤出部分以4:1的比例存在。

[0092] 在该方法的一些实施方案中,第一共挤出部分包含35-50wt%的丁丙诺啡。

[0093] 在该方法的一些实施方案中,第一共挤出部分包含2-7wt%的纳洛酮。

[0094] 在该方法的一些实施方案中,第一共挤出部分包含35-50wt%的聚己内酯。

[0095] 在该方法的一些实施方案中,第一共挤出部分包含聚乙二醇和泊洛沙姆。

[0096] 在该方法的一些实施方案中,第二共挤出部分包含30-50wt%的纳洛酮。

[0097] 在该方法的一些实施方案中,第二共挤出部分包含50-60wt%的聚己内酯。

[0098] 在该方法的一些实施方案中,第二共挤出部分包含泊洛沙姆。

[0099] 在该方法的一些实施方案中,至少一个共挤出的药物洗脱组件包含30mg-40mg的丁丙诺啡或其盐。

[0100] 在该方法的一些实施方案中,至少一个共挤出的药物洗脱组件包含8mg-15mg的纳洛酮或其盐。

[0101] 在该方法的一些实施方案中,胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂,所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端,其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸,并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个共挤出的药物洗脱组件。

[0102] 在该方法的一些实施方案中,多个臂包含六个臂。

[0103] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的至少两个臂包含至少一个共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。

[0104] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的至少三个臂包含至少一个共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。

[0105] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的六个臂包含至少一个共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。

[0106] 在该方法的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段,该聚合物接头区段包含聚己内酯。

[0107] 在该方法的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段,该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙烷。

[0108] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与第一崩解基质区段连接的第一惰性区段,该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0109] 在该方法的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段,该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。

[0110] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的第二惰性区段,该第二惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0111] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的第一臂包含连接至第二惰性区段的至少一个共挤出药物洗脱组件的共挤出药物洗脱组件。

[0112] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的第二臂包含与第二惰性区段连接的无活性区段,该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。

[0113] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与共挤出的药物洗脱组件或无活性区段之一连接的第三惰性区段,该第三惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0114] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与第三惰性区段连接的第三崩解基质区段,该第三崩解基质包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);硬脂酸;和聚丙二醇。

[0115] 在该方法的一些实施方案中,该胃驻留系统包含周向连接各臂的细丝,其中周向细丝连接至各臂的第三崩解基质区段。

[0116] 在一些实施方案中,提供了一种制备胃驻留系统的方法,该方法包含:挤出至少一个包含载体聚合物、丁丙诺啡或其盐和纳洛酮或其盐的药物洗脱组件;以及将速率调节释

放薄膜涂布于至少一个药物洗脱组件,其中胃驻留系统被配置为在人体胃内维持至少48小时并释放丁丙诺啡至少48小时,并且具有速率调节释放薄膜的至少一个药物洗脱组件被配置为在胃驻留系统内的最先的24小时后释放至少10%的丁丙诺啡或其盐,以及在胃内驻留的最先的24小时内的至少10%的纳洛酮或其盐。

[0117] 在该方法的一些实施方案中,速率调节释放薄膜包含聚己内酯和共聚维酮。

[0118] 在该方法的一些实施方案中,速率调节释放薄膜包含60-90wt %的聚己内酯。

[0119] 在该方法的一些实施方案中,速率调节释放薄膜包含10-40wt %的共聚维酮。

[0120] 在该方法的一些实施方案中,至少一个药物洗脱组件包含35-50wt %的丁丙诺啡。

[0121] 在该方法的一些实施方案中,至少一个药物洗脱组件包含2-7wt %的纳洛酮。

[0122] 在该方法的一些实施方案中,至少一个药物洗脱组件包含35-50wt %的聚己内酯。

[0123] 在该方法的一些实施方案中,至少一个药物洗脱组件包含聚乙二醇和泊洛沙姆。

[0124] 在该方法的一些实施方案中,至少一个药物洗脱组件包含10mg-30mg的丁丙诺啡或其盐。

[0125] 在该方法的一些实施方案中,至少一个药物洗脱组件包含1mg-3mg的纳洛酮或其盐。

[0126] 在该方法的一些实施方案中,胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂,所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端,其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸,并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个药物洗脱组件。

[0127] 在该方法的一些实施方案中,多个臂包含六个臂。

[0128] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的至少两个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0129] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的至少三个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0130] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的六个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0131] 在该方法的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段,该聚合物接头区段包含聚己内酯。

[0132] 在该方法的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段,该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙烷。

[0133] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与第一崩解基质区段连接的第一惰性区段,该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0134] 在该方法的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段,该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。

[0135] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的第二惰性区段,该第二惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0136] 在该方法的一些实施方案中,多个臂的第一臂包含连接至第二惰性区段的至少一个药物洗脱组件的药物洗脱组件。

[0137] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的第二臂包含与第二惰性区段连接的无活性区段,该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。

[0138] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与药物洗脱组件或无活性区段之一连接的第三惰性区段,该第三惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0139] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与第三惰性区段连接的第三崩解基质区段,该第三崩解基质包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素 (HPMCAS);硬脂酸;和聚丙二醇。

[0140] 在该方法的一些实施方案中,该胃驻留系统包含周向连接各臂的细丝,其中周向细丝连接至各臂的第三崩解基质区段。

[0141] 在一些实施方案中,上述关于任何实施方案讨论的任何一个或多个特征、特性或要素可以并入上述举出的或本文其他部分描述的任何其他实施方案中。

[0142] 附图简述

[0143] 本申请包含至少一幅彩色附图。具有彩色附图的本专利申请公开的副本将在请求并支付必要费用后由专利局提供。

[0144] 图1A显示根据一些实施方案的具有星状构型的胃驻留系统;

[0145] 图1B显示根据一些实施方案的折叠构型形式的胃驻留系统;

[0146] 图2A显示根据一些实施方案的药物洗脱区段的示例性共挤出几何形状;

[0147] 图2B显示根据一些实施方案的药物洗脱区段的示例性共挤出几何形状;

[0148] 图3A显示根据一些实施方案的具有六个活性臂的胃驻留系统;

[0149] 图3B显示根据一些实施方案的具有四个活性臂的胃驻留系统;

[0150] 图3C显示根据一些实施方案的具有两个活性臂的胃驻留系统;

[0151] 图4A显示包含BUP-NAL组合制剂的涂覆和未涂覆药物洗脱区段的BUP释放曲线;

[0152] 图4B显示包含BUP-NAL组合制剂的涂覆和未涂覆的药物洗脱区段的NAL释放曲线;

[0153] 图5A显示根据一些实施方案的包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的胃驻留系统的释放曲线;

[0154] 图5B显示根据一些实施方案的仅包含纳洛酮的制剂的胃驻留系统的释放曲线;

[0155] 图6A显示根据一些实施方案的胃驻留系统的释放曲线,所述胃驻留系统包含具有BUP-NAL的组合制剂和仅包含NAL的制剂的共挤出的药物洗脱区段;

[0156] 图6B显示根据一些实施方案的包含具有BUP-NAL组合的制剂和仅包含NAL的制剂共挤出的药物洗脱区段的胃驻留系统从施用开始7天期限中的BUP:NAL质量比;

[0157] 图7A显示舌下给予BUP后狗血浆中丁丙诺啡的平均血浆浓度;

[0158] 图7B显示用包含BUP-NAL的胃驻留系统给药后狗血浆中丁丙诺啡的平均血浆浓度;

[0159] 图7C显示用包含BUP-NAL的胃驻留系统给药后狗血浆中去甲丁丙诺啡的平均血浆浓度;

[0160] 图8A显示在静脉内给予BUP后短尾猴中的平均丁丙诺啡血浆浓度;

[0161] 图8B显示用包含BUP-NAL的胃驻留系统给药后短尾猴中的平均丁丙诺啡血浆浓度;和

[0162] 图8C显示用包含BUP-NAL的胃驻留系统给药后短尾猴中的平均去甲丁丙诺啡血浆

浓度。

[0163] 发明详述

[0164] 本文描述了用于治疗疼痛或阿片样物质使用障碍的包含丁丙诺啡和纳洛酮的胃驻留系统。具体地,所述胃驻留系统被设计成使丁丙诺啡滥用的可能性最小化。这可通过提供包含丁丙诺啡和纳洛酮的剂型来实现,从该剂型中不能提取丁丙诺啡和/或纳洛酮并且不能单独消费丁丙诺啡。

[0165] 用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的胃驻留系统可以是星状的。例如,星状胃驻留系统可以包括中心弹性体、三个或多个臂和多个连接组件(即接头)。中心弹性体位于星状物的中心,并且三个或多个臂可以从中心弹性体径向延伸。接头可以将胃驻留系统的两个或多个组件连接在一起。例如,接头可以将臂连接至中心弹性体。接头还可以将臂的两个长度连接在一起(例如,用作臂的肘部)。在一些实施方案中,活性药物成分(即,丁丙诺啡和纳洛酮)可以在星状物的臂(即,活性臂)中提供。活性臂可以包括单一丁丙诺啡-纳洛酮制剂。

[0166] 在一些实施方案中,活性臂可以包括两种单独的制剂-丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂和仅纳洛酮制剂-共挤出在一起以形成结合的丁丙诺啡和纳洛酮制剂。在任一情况下(即,丁丙诺啡-纳洛酮制剂或包含仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的相关制剂),使用者能够从剂型中除去纳洛酮并仅消费丁丙诺啡的可能性极小。

[0167] 下文描述了用于将丁丙诺啡和纳洛酮施用于患者的胃驻留系统。具体地,下文的讨论提供了:(1)定义;(2)胃驻留系统药物递送机制;(3)胃驻留系统的构造和组件;(4)改善保留和活性剂释放的特征;(5)包含组合BUP-NAL制剂的载体聚合物-活性剂区段;(6)通过共挤出组合BUP-NAL制剂与仅NAL形成的载体聚合物-活性剂区段制剂;(7)速率调节聚合物薄膜;(8)胃驻留时间;(9)包含BUP和NAL的胃驻留系统;和(10)实施例。

[0168] 定义

[0169] “载体聚合物”是适合与用于胃驻留系统的活性剂例如药物共混的聚合物。

[0170] “活性剂”是指在患者、个体或受试者中用于治疗、诊断或营养用途的任何物质。活性剂包括但不限于药物、营养物、维生素和矿物质。

[0171] “分散剂”定义为有助于使活性剂的粒度最小化和活性剂颗粒在载体聚合物基质中分散的物质。也就是说,分散剂有助于在系统制造期间最小化或防止颗粒的聚集或絮凝。因此,分散剂具有抗聚集剂活性和抗絮凝剂活性,并且有助于保持活性剂颗粒在载体聚合物基质中的均匀分布。

[0172] “赋形剂”是加入活性剂制剂中的任何物质,而不是该活性剂本身。赋形剂包括但不限于粘合剂、包衣衣料、稀释剂、崩解剂、乳化剂、矫味剂、助流剂、润滑剂和防腐剂。分散剂的具体类别属于更一般的赋形剂类别。

[0173] “弹性聚合物”或“弹性体”是这样的聚合物,其能够通过所施加的力从其原始形状变形一段时间期限,然后一旦所施加的力被移除,则其基本上恢复到其原始形状。

[0174] “患者”、“个体”或“受试者”是指哺乳动物,优选人或家畜,例如狗或猫。在一个最优的实施方案中,患者、个体或受试者是人。

[0175] 本文所用的颗粒的“直径”是指颗粒的最长尺寸。

[0176] “泊洛沙姆”是具有中心聚氧化丙烯核的嵌段共聚物,在核的任一侧上具有聚环氧乙烷的侧翼区。

[0177] 将用本文公开的系统和方法“治疗”疾病或障碍定义为将本文公开的一种或多种系统与或不与另外的活性剂一起施用于有需要的患者,以减轻或消除疾病或障碍或疾病或障碍的一种或多种症状,或延缓疾病或障碍或疾病或障碍的一种或多种症状的进展,或降低疾病或障碍或疾病或障碍的一种或多种症状的严重程度。将用本文公开的系统和方法“抑制”疾病或障碍定义为在有或没有另外的活性剂的情况下向有需要的患者施用本文公开的一种或多种系统,以抑制疾病或障碍的临床表现,或抑制疾病或障碍的不良症状的表现。治疗和抑制之间的区别在于治疗发生在疾病或障碍的不良症状在患者中显现之后,而抑制发生在疾病或障碍的不良症状在患者中显现之前。抑制可以是部分的、基本上完全的或完全的。因为一些疾病或障碍是遗传的,所以可以使用遗传筛查来鉴定处于疾病或障碍风险中的患者。然后,本文公开的系统和方法可以用于治疗处于发展疾病或障碍的临床症状的风险中的无症状患者,以便抑制任何不良症状的出现。

[0178] 材料的“弯曲模量”是材料的固有性质,其计算为通过3-点弯曲试验测量的材料弯曲变形中的应力与应变之比。尽管将接头在本文中描述为胃驻留系统的组件,但是聚合物材料的材料的弯曲模量可以单独测量。例如,胃驻留系统中的聚合物接头可能过短而不能测量弯曲模量,但是可以使用相同材料的较长样品来精确测定弯曲模量。用于测量弯曲模量的较长样品应具有与胃驻留系统中使用的聚合物接头相同的横截面尺寸(形状和大小)。根据ASTM标准3-点弯曲测试(ASTM D790)、使用支撑件之间的10mm距离3-点弯曲测试测量弯曲模量,并且进一步修改以容纳具有非矩形横截面的材料。聚合物接头的横截面的最长对称线应垂直定位,并且弯曲模量应通过向下施加力来测量。如果聚合物接头的横截面的最长对称线垂直于单个平坦边缘,则单个平坦边缘应向上定位。如果聚合物接头的横截面为三角形,则三角形的顶点应面向下。当向下施加力时,测量力和位移,并且获得线性区域处的斜率以计算弯曲模量。

[0179] 如本文所用,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代物,另有说明或上下文另有明确规定的除外。

[0180] 当在本文中使用术语“约”或术语“大约”表示数值时,应当理解,包括指定的值以及合理地接近指定值的值。例如,本说明书“约50℃”或“大约50℃”包括50℃本身的公开以及接近50℃的值。因此,短语“约X”或“大约X”包括值X本身的描述。如果指示范围,例如“大约50℃-60℃”或“约50℃-60℃”,则应理解包括由端点指定的两个值,并且对于每个端点或两个端点,包括接近每个端点或两个端点的值;也就是说,“大约50℃-60℃”(或“约50℃-60℃”)等同于叙述“50℃-60℃”和“大约50℃-大约60℃”(或“约50℃-60℃”)。

[0181] 关于本说明书中公开的数值范围,任何公开的成分的上限可以与任何公开的该成分的下限组合以提供范围(条件是上限大于与其组合的下限)。本文明确设想了所公开的上限和下限的这些组合中的每一个。例如,如果特定成分的量的范围以10%-30%、10%-12%和15%-20%给出,则还设想了10%-20%和15%-30%的所述范围,而15%下限和12%上限的组合是不可能的,因此未设想。

[0182] 除非另有说明,否则组合物中成分的百分比表示为重量百分比或重量/重量百分比。应当理解,提及组合物中的相对重量百分比假定组合物中所有成分的组合总重量百分比合计为100。还应理解,可以向上或向下调节一种或多种成分的相对重量百分比,使得组合物中成分的重量百分比总计为100,条件是任何特定成分的重量百分比不落在对该成分

指定的范围的限度之外。

[0183] 本文所述的一些实施方案相对于它们的各种要素被叙述为“包含”或“包括”。在替代实施方案中,这些要素可以用如应用于那些要素的过渡短语“基本上由.....组成”或“主要由.....组成”来叙述。在另外的替代实施方案中,那些要素可以用应用于那些要素的过渡短语“由...组成”或“由...组成”来叙述。因此,例如,如果组合物或方法在本文中公开为包含A和B,则该组合物或方法的替代实施方案“基本上由A和B组成”和该组合物或方法的替代实施方案“由A和B组成”也被认为已经在本文中公开。同样地,关于其各种要素被叙述为“基本上由.....组成”或“由.....组成”的实施方案也可以被叙述为应用于那些要素的“包含”。最后,关于它们的各种要素叙述为“主要由.....组成”的实施方案也可以叙述为应用于那些要素的“由.....组成”,并且关于它们的各种要素叙述为“由.....组成”的实施方案也可以叙述为应用于那些要素的“主要由.....组成”。

[0184] 当将组合物或体系描述为“基本上由”所列要素“组成”时,该组合物或系统包含明确列出的要素,并且可以包含不会实质上影响所治疗的障碍(对于用于治疗障碍的组合物)或所述系统的性质(对于包含组合物的系统)的其它要素。然而,除了明确列出的那些要素(对于用于治疗体系的组合物)之外,组合物或体系不含任何其他确实实质上影响所治疗的障碍的要素,或者不含任何其他确实实质上影响体系性质的要素(对于包含组合物的系统);或者,如果所述组合物或系统确实包含除所列出的那些元素之外的可能实质上影响所治疗的障碍或系统的性质的额外要素,则所述组合物或系统不包含足够浓度或量的那些额外元素以实质上影响所治疗的障碍或系统的性质。当将方法描述为“基本上由所列步骤组成”时,该方法包含所列步骤,并且可以包含不会实质上影响通过该方法治疗的障碍或通过该方法产生的系统的性质的其他步骤,但是除了明确列出的那些步骤之外,该方法不包含实质上影响所治疗的障碍或产生的系统的任何其他步骤。

[0185] 本公开提供了几个实施方案。可以设想,在可能的情况下,来自任何实施方案的任何特征可以与来自任何其他实施方案的任何特征组合。以这种方式,所公开的特征的混合配置在本公开的范围之内。

[0186] 除了本文公开的实施方案和方法之外,胃驻留系统的另外的实施方案以及制备和使用这类系统的方法公开在国际专利申请号WO 2015/191920、WO 2015/191925、WO 2017/070612、WO 2017/100367和PCT US2017/034856中,其通过引用整体并入本文作为参考。

[0187] 使用以下聚合物和其他成分的缩写:

[0188]

缩写	成分
PDL	聚(DL-丙交酯); 固有粘度 1.6-2.4 dl/g (CHCl ₃), T _m 165-180°C
PCL	聚己内酯
VA64	共聚维酮; T _m 140°C, T _g 101°C
Kollidon SR	聚醋酸乙烯酯/聚乙烯吡咯烷酮
PEO _{100K}	聚乙二醇; MW (平均) 100,000
PPG	聚丙二醇
PDLG	DL-丙交酯和乙交酯)的共聚物; 固有粘度 1.6-2.4 dl/g (CHCl ₃)
Corbion PC17	PURASORB®聚己内酯; 具有 1.7 dl/g 固有粘度中点的 ε-己内酯的 GMP 级均聚物
Corbion PC04	PURASORB®聚己内酯; 具有 0.4 dl/g 固有粘度中点的 ε-己内酯的 GMP 级均聚物
PG	丙二醇
Corbion 5004/PURASORB®	PURASORB® 50/50 DL-丙交酯和乙交酯共聚物; 按 50/50 摩尔比 DL-丙交酯和己交酯并且具有 0.4 dl/g 固有粘度中点的 GMP 级共聚物
Corbion 5004A/PURASORB®	PURASORB® 50/50 DL-丙交酯/乙交酯共聚物; 按 50/50 摩尔比 DL-丙交酯和己交酯并且具有 0.4 dl/g 固有粘度中点的酸封端的 GMP 级共聚物
HPMCAS	衍生自纤维素的合成聚合物
P407	泊洛沙姆 407; PEG-PPG-PEG 三嵌段共聚物
E172	四氧化三铁

[0189] **PLURONIC®**是BASF Corporation的聚氧化烯醚的注册商标。在本文所述的使用商品名的任何制剂中,商品名可以用通用名替代。例如,应将描述为包含50%Corbion PC17和50%Corbion PC04的制剂理解为描述包含50%粘度为1.7dl/g的聚己内酯和50%粘度为0.4dl/g的聚己内酯的制剂。

[0190] 胃驻留系统递药机制

[0191] 可以将胃驻留剂型设计为通过吞咽、通过饲管、通过胃管等施用于患者的胃。在一些实施方案中,使胃驻留剂型折叠成压实构型并固定在胶囊中。一旦胃驻留剂型在胃中就位,它可以从其压实形式打开成未压实形式并在胃中保持期望的驻留时间(例如三天、七天、两周等)。适当地在胃中就位的胃驻留剂型将抵抗通过幽门瓣,幽门瓣将胃与小肠分开。胃驻留剂型可以在具有受控释放的驻留期间释放治疗剂(即API或药物)。当存在于胃中时,该剂型可以干扰食物或其他胃内容物的正常通过。一旦期望的驻留时间到期,则剂型就会从胃中排出(即,通过幽门瓣)并容易地从患者体内消除。

[0192] 为了将胃驻留系统施用于患者,胃驻留系统可以折叠成小到足以吞咽或以其他方式施用的形式。在一些实施方案中,折叠的胃驻留系统保留在胶囊或其他容器中,其可以被患者吞咽。在一些情况下,胃驻留系统可以通过胃造口管、饲管、胃管或其他胃施用途径递送给患者。胃驻留系统的具体实例可以在PCT/US2018/051816、WO 2015/191920、WO 2017/

070612、WO 2017/100367、WO 2018/064630、WO 2017/205844、WO 2018/227147中找到,其各自通过引用整体并入本文。

[0193] 一旦胃驻留系统到达患者的胃,它可以呈现开放构型。当保持不变时,开放式胃驻留系统的尺寸适合于在装置旨在驻留在胃中的时间期限内防止装置通过幽门瓣。在一些实施方案中,折叠的胃驻留系统也可以通过可溶解的保持带或套管固定,其可以防止胃驻留系统在胶囊失效的情况下过早展开。

[0194] 当在胃中时,胃驻留系统与胃或胃肠道的消化和其它正常功能相容。胃驻留系统不会干扰或阻碍食糜(部分消化的食物)或其他胃内容物通过幽门瓣离开胃进入十二指肠。

[0195] 一旦从胶囊释放到胃中,则胃驻留系统的治疗剂(例如丁丙诺啡、纳洛酮)开始起作用。在一些实施方案中,胃驻留系统包含多个载体聚合物-活性剂组件。载体聚合物-活性剂组件可以包含载体聚合物、成孔剂和治疗剂(或其盐)。多个载体聚合物-活性剂成分通过一个或多个偶联聚合物组件连接在一起。治疗剂可以在系统的期望驻留时间内从载体聚合物-活性剂组件洗脱到患者的胃液中。治疗剂的释放通过载体聚合物-活性剂组件的适当配制来控制,包括通过在载体聚合物-活性剂组件的配制中使用分散剂,以及通过在将活性剂与载体聚合物和分散剂共混之前将治疗剂研磨成期望尺寸的颗粒。

[0196] 另外,可以将涂层涂布在胃驻留系统的外表面。该涂层可以包括另外的治疗剂或可以影响治疗剂的释放或胃驻留系统的驻留持续时间的试剂。

[0197] 一旦期望的驻留时间到期,则胃驻留系统就会离开胃。为此,将胃递送系统的各种组件设计成弱化和降解。还考虑了系统的具体尺寸。在其完整、未压紧、打开构型中,将胃驻留系统设计成抵抗通过幽门瓣。然而,选择胃驻留系统的偶联聚合物成分,使得它们在胃中的特定驻留期限内逐渐降解。当偶联聚合物成分通过降解充分弱化时,胃驻留系统失去对压缩或尺寸减小的关键弹性,并且可以分解成较小的片。将尺寸减小的剂型和任何较小的片设计成穿过幽门瓣。然后,该系统穿过肠并从患者体内消除。在一些实施方案中,可以将胃驻留系统设计为在特定位置弱化,使得一旦驻留时间到期,胃驻留系统可以完整地穿过幽门瓣而不会降解成许多较小的片。

[0198] 胃驻留系统的结构和组件

[0199] 胃驻留系统可以以不同的构型制备。胃驻留系统的“星状”构型也称作“星形”(或“星号”)构型。在图1A中示意性地显示了星状系统100的实例。多个臂(为清楚起见,仅标记了一个这样的臂108)固定到盘形中心弹性体106。图1A中描绘的臂由区段102和103组成,其通过用作接头区的偶联聚合物或接头区104(此外,为了清楚起见,组件仅在一个臂中标记)连接。这种构造允许系统在中心弹性体处折叠或压实。图1B显示了图1A的胃驻留系统的折叠构型190(为清楚起见,图1B中仅示例了两个臂)。图1B的区段192和193、接头区194、弹性体196和臂198分别相当于图1A的区段102和103、接头区104、弹性体106和臂108。当折叠时,系统的总长度减少大约两倍,并且该系统可以便利地放置在容器中,例如胶囊或适于口服施用的其他容器。胃驻留系统被胶囊或其他容器约束为压实状态(折叠状态)。当胶囊到达胃时,胶囊溶解,从而释放胃驻留系统。在胶囊或其他容器释放约束后,胃驻留系统展开成其未压实状态,其在胃中保留期望的驻留期。

[0200] 尽管接头区104显示为直径略大于图1A中的区段102和103,但它们可以与区段直径相同,使得整个臂102-104-103具有光滑的外表面。

[0201] 在一些实施方案中,星状系统可以具有仅由一个区段组成的臂,其通过接头区连接至中心弹性体。这相当于图1A,其中省略了区段103。包含区段102的单区段臂然后通过接头104直接连接至中心弹性体106。接头可以包含偶联聚合物或崩解基质。

[0202] 可以将星状系统描述为用于施用于患者胃的胃驻留系统,其包含弹性体组件和至少一个载体聚合物-活性剂组件,所述载体聚合物-活性剂组件包含载体聚合物和活性剂或其盐,所述载体聚合物-活性剂组件与弹性体组件连接,其中所述多个载体聚合物-活性剂组件中的每一个是包含近端、远端和其间的外表面的臂;其中每个臂的近端连接至所述弹性体组件并且从所述弹性体组件径向突出,每个臂的远端未连接至所述弹性体组件并且位于比所述近端距所述弹性体组件更大的径向距离处;其中每个臂独立地包含一个或多个区段,每个区段包含近端、远端和在近端与远端之间的外表面。在一些实施方案中,当臂中存在两个或多个区段时,每个区段通过接头区连接至相邻区段。在一些实施方案中,当臂中存在两个或多个区段时,一个区段直接连接至另一个区段,而不使用接头区。接头区可以是偶联聚合物或崩解基质。臂可以通过偶联聚合物或崩解基质连接至中心弹性体,并且可以具有界面聚合物的居间部分。对于多个至少三个臂,或者对于多个臂,臂的优选数量是六个,但是可以使用三个、四个、五个、七个、八个、九个或十个臂。臂应当围绕中心弹性体等距间隔开;如果存在N个臂,则在相邻臂之间将存在约 $360/N$ 度的角度。

[0203] 偶联聚合物/接头区

[0204] 将用作接头区的胃驻留系统的偶联聚合物设计成在系统在胃中的驻留期间以受控方式逐渐分解。如果胃驻留系统以完整的形式过早地进入小肠,则将该系统设计成更快地分解以避免肠梗阻。这通过使用肠溶聚合物作为偶联聚合物容易地实现。肠溶聚合物相对耐受胃中遇到的酸性pH水平,但在十二指肠中发现的较高pH水平下溶解。肠溶偶联聚合物作为安全组件的用途防止完整的胃驻留系统不期望地进入小肠。在图1A所示的系统中,至少用于偶联件104的偶联聚合物由这种肠溶聚合物制成。

[0205] 在另外的实施方案中,可以使用时间依赖性偶联聚合物或接头。这种时间依赖性偶联聚合物或接头以可预测的时间依赖性方式降解。在一些实施方案中,时间依赖性偶联聚合物或接头的降解可以不受胃肠系统的pH变化的影响。

[0206] 在另外的实施方案中,不同类型的接头可以用于胃驻留系统中。也就是说,可以使用肠溶接头(或肠溶偶联聚合物)和时间依赖性接头(或时间依赖性偶联聚合物)。在一些实施方案中,星状系统的单个多区段臂可以在区段之间的一些接头区域处使用肠溶接头,并且在区段之间的其他接头区域处使用时间依赖性接头。

[0207] 接头区的宽度通常约为100微米-约2毫米,例如约200um-约2000um、约300um-约2000um、约400um-约2000um、约500um-约2000um、约600um-约2000um、约700um-约2000um、约800um-约2000um、约900um-约2000um、约1000um-约2000um、约1100um-约2000um、约1200um-约2000um、约1300um-约2000um、约1400um-约2000um、约1500um-约2000um、约1600um-约2000um、约1700um-约2000um、约1800um-约2000um,或约1900um-约2000um;或约100um-约1900um、约100um-约1800um、约100um-约1700um、约100um-约1600um、约100um-约1500um、约100um-约1400um、约100-约1300um、约100um-约1200um、约100um-约1100um、约100um-约1000um、约100um-约900um、约100um-约800um、约100um-约700um、约100um-约600um、约100um-约500um、约100um-约400um、约100um-约300um,或约100um-约200um.Linker

regions can be 约100um、约200um、约300um、约400um、约500um、约600um、约700um、约800um、约900um、约1000um、约1100um、约1200um、约1300um、约1400um、约1500um、约1600um、约1700um、约1800um、约1900um或约2000um宽,其中每个值可以加或减50um($\pm 50um$)。

[0208] 中心弹性体

[0209] 星状系统的中心弹性体聚合物典型地不为肠溶聚合物;然而,如果需要和实用,中心弹性体聚合物也可以由这种肠溶聚合物制成。

[0210] 中心弹性体应具有特定的硬度和压缩形变。硬度是重要的,因为它决定剂型的折叠力以及它是否将保留在胃中;优选的范围约为60-约90A。压缩形变应尽可能低,以避免胃驻留系统在以其压实构型储存在胶囊中时永久变形。优选的范围约为10%-约20%的范围。液态硅酮橡胶是中心弹性体的有用材料。符合这些要求的材料的实例是来自Dow Corning的QP1系列的液态硅酮橡胶。在具有中心弹性体的任何实施方案中,可以使用QP1-270(70A硬度)液态硅酮橡胶。在一些实施方案中,中心弹性体可以包含50A或60A硬度的液态硅酮橡胶(Shin Etsu)。

[0211] 区段/臂

[0212] 胃驻留系统的区段和臂可以具有圆形(在这种情况下,区段是圆柱形)、多边形(例如具有三角形横截面、矩形横截面或正方形横截面的区段)或饼形横截面(在这种情况下,区段是圆柱形部分)形状的横截面。具有多边形或饼形横截面的区段以及将与胃组织接触的圆柱形区段的端部可以将其尖锐边缘修圆磨光以提供圆角和边缘,用于增强体内安全性。也就是说,不是在相交边缘或平面之间具有急剧过渡,而是使用弧从一个边缘或平面过渡到另一个边缘或平面。因此,“三角形横截面”包括具有近似三角形形状的横截面,例如具有圆角的三角形。具有三角形横截面的臂包括边缘是圆形的臂,并且在臂处的角部是圆形的。臂的端部是圆形的。圆角和边缘也称作圆角、倒角、圆角边缘或带倒角边缘。

[0213] 在一些实施方案中,当展开(臂伸展)时,星状系统约为30mm-约60mm。在一些实施方案中,当展开时,星形系统约为41mm-约51mm。在一些实施方案中,当展开时,星形系统约为45mm-约47mm。在一些实施方案中,当展开时,星形系统约为46mm。

[0214] 丁丙诺啡/纳洛酮胃驻留系统的改进的保留和活性剂释放特征

[0215] 使用本文所述的特征,例如围绕胃驻留系统周向包裹并连接胃驻留系统的臂的细丝;使用定时接头和肠溶接头,其允许胃驻留系统的保留和通过的更高精度;以及涂覆有调节释放速率的聚合物薄膜的臂,保持胃驻留系统保持期望的驻留期限可以得到改善,并且使其更连贯。

[0216] 周向细丝

[0217] 具有本文所述细丝的胃驻留系统可有助于改善胃驻留系统的胃驻留。具体地,细丝可以帮助提供更一致的胃驻留时间和/或更长的胃驻留时间。因此,本文提供的包含细丝的胃驻留系统可以提供更可预测和/或可控的胃驻留时间。具有可预测和/或可控的胃驻留时间的胃驻留系统可以使胃驻留系统过早展开(例如,在食道中)并引起梗阻的风险最小化。具有可预测和/或可控胃驻留时间的胃驻留系统还可以使胃驻留系统通过胃并在胃肠道(即肠)中稍后展开或通过胃肠道而根本不展开的可能性最小化。在这些可能的情况中的每一种中,胃驻留剂型的治疗剂不按预期递送给患者。

[0218] 然而,已经证明星状胃驻留系统可以弯曲成允许过早通过患者幽门的构型。过早

通过幽门的胃驻留系统不能将胃驻留系统的治疗剂递送给患者。此外,过早通过导致不连贯,导致不可靠性,并损害胃驻留系统的功效。

[0219] 在国际专利申请PCT/US2020/059541中描述了圆周细丝的特征,其全部内容通过引用整体并入本文。

[0220] 时间依赖性接头(定时崩解基质)和肠溶接头(肠溶崩解基质)

[0221] 下文具体描述了聚合物接头(例如,定时接头和/或肠溶接头)和时间依赖性接头。

[0222] 聚合物接头

[0223] 含活性剂的结构构件通过一个或多个接头连接至第二结构构件(例如中心构件,其可以是弹性中心构件)上。聚合物接头可以直接与含活性剂的结构构件界面连接,或者可以通过偶联构件与含活性剂的结构构件界面连接。类似地,聚合物接头可以与第二结构构件直接界面连接,或者可以通过偶联构件界面连接。在其中含活性剂的结构构件通过两个或多个聚合物接头连接至第二结构构件的实施方案中,聚合物接头可以彼此直接界面连接,或者可以通过偶联构件界面连接。可以使,用肠溶接头和时间依赖性接头中的一种或两种,或者聚合物接头可以作为肠溶接头和时间依赖性接头两者起作用。

[0224] 聚合物接头的宽度典型地约为100微米-约3毫米,例如约200um-约3000um、约300um-约3000um、约400um-约3000um、约500um-约3000um、约600um-约3000um、约700um-约3000um、约800um-约3000um、约900um-约3000um、约1000um-约3000um、约1100um-约3000um、约1200um-约3000um、约1300um-约3000um、约1400um-约3000um、约1500um-约3000um、约1600um-约3000um、约1700um-约3000um、约1800um-约3000um、约1900um-约3000um、约2000um-约3000um、约2100um-约3000um、约2200um-约3000um、约2300um-约3000um、约2400um-约3000um、约2500um-约3000um、约2600um-约3000um、约2700um-约3000um、约2800um-约3000um,或约2900um-约3000um;或约100um-约200um、约200um-约300um、约300um-约400um、约400um-约500um、约500um-约600um、约600um-约700um、约700um-约800um、约800um-约900um、约900um-约1000um、约1000um-约1100um、约1100um-约1200um、约1200um-约1300um、约1300um-约1400um、约1400um-约1500um、约1500um-约1600um、约1600um-约1700um、约1700um-约1800um、约1800um-约1900um、约1900um-约2000um、约2000um-约2100um、约2100um-约2200um、约2200um-约2300um、约2300um-约2400um、约2400um-约2500um、约2500um-约2600um、约2600um-约2700um、约2700um-约2800um、约2800um-约2900um、约2900um-约3000um。聚合物接头可以约为100um、约200um、约300um、约400um、约500um、约600um、约700um、约800um、约900um、约1000um、约1100um、约1200um、约1300um、约1400um、约1500um、约1600um、约1700um、约1800um、约1900um、约2000um、约2100um、约2200um、约2300um、约2400um、约2500um、约2600um、约2700um、约2800um、约2900um、约3000um宽,其中每个值可以加或减50um($\pm 50um$)。

[0225] 聚合物接头的横截面可以是圆形(即圆形)、椭圆形、三角形、正方形、矩形、五边形、六边形或任何其他聚合物形状。在一些实施方案中,聚合物接头的横截面与连接至聚合物接头的含活性剂的结构构件的横截面具有相同的形状。在一些实施方案中,聚合物接头的横截面具有比含活性剂的结构构件的横截面更大的面积、比含活性剂的结构构件的横截面更小的面积。或者与所连接的含活性剂的结构构件的横截面大致相同的面积。

[0226] 在一些实施方案中,聚合物接头可以包含聚乳酸(PLA)、聚己内酯(PCL)或另一种

合适的聚合物。

[0227] 时间依赖性崩解基质(时间依赖性接头)

[0228] 时间依赖性接头在水性条件下,例如当胃驻留系统在个体胃中展开时,以可预测的时间依赖性方式降解。时间依赖性聚合物接头控制胃驻留系统在胃中的驻留时间。时间依赖性聚合物接头被设计成随时间逐渐降解、溶解、机械弱化或断裂。在所期望的驻留期后,时间依赖性聚合物接头已经降解、溶解、解离或机械弱化,或已经断裂到胃驻留系统可以通过幽门瓣,离开胃环境并进入小肠且最终从体内消除的点。

[0229] 时间依赖性聚合物接头优选包含pH非依赖性可降解聚合物,其在水性条件下以pH非依赖性或近似pH非依赖性方式降解。示例性pH非依赖性可降解聚合物包括PLGA、PLA、PCL、聚二噁烷酮、纤维素或其共混物或共聚物。

[0230] 时间依赖性聚合物接头可以包括聚(乳酸-共-乙交酯)(PLGA)。

[0231] 在一些实施方案中,时间依赖性聚合物接头的PLGA包含DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物,其粘度中点在约0.32dl/g-约0.48dl/g(例如约0.4dl/g)(例如以商品名**Purasorb®**PDLG 5004出售的PLGA,可购自Corbion)。在一些实施方案中,时间依赖性聚合物接头的PLGA包含DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端的共聚物,其粘度中点在约0.32dl/g-约0.48dl/g(例如约0.4dl/g)(例如可购自Corbion的商品名**Purasorb®**PDLG 5004A出售的PLGA)。在一些实施方案中,时间依赖性聚合物接头的PLGA包含以下的混合物:(a)丙交酯单体与乙交酯单体的比率约为50:50的聚(D,L-乳酸-共-乙交酯)(例如以商品名**Purasorb®**PDLG 5004出售的PLGA,可购自Corbion),和(b)丙交酯单体与乙交酯单体的比率约为50:50的酸封端的聚(D,L-乳酸-共-乙交酯)(例如以商品名**Purasorb®**PDLG5004A出售的PLGA,可购自Corbion)。

[0232] 包括在聚合物接头中的一种或多种另外的接头聚合物可以与PLGA均匀混合。在一些实施方案中,一种或多种另外的接头聚合物可与PLGA混溶。一种或多种另外的接头聚合物可以是不可降解的聚合物(即,不可降解或在胃或肠环境中,或pH 1.6(代表胃环境)或pH 6.5(代表肠环境)的水溶液中,并且任选地以使得时间依赖性聚合物接头在胃驻留期间不断裂的量存在于时间依赖性聚合物接头中。

[0233] 如果至少一种聚合物是相邻构件和时间依赖性聚合物接头所共有的,则可以改善聚合物接头与直接相邻构件的结合。在一些实施方案中,所述至少一种共同的聚合物是聚己内酯(PCL)。

[0234] 在一些实施方案中,一种或多种另外的接头聚合物包含PCL。时间依赖性聚合物接头可以直接连接或结合至胃驻留系统的另一个构件(例如包含药物和载体聚合物的结构构件、偶联构件、肠溶性聚合物接头或中心结构构件),其还可以包括PCL,其可以是时间依赖性聚合物接头中的相同PCL或与聚合物接头中的PCL不同的PCL,并且其可以具有相同的浓度或不同的浓度。时间依赖性聚合物接头中的不同PCL和直接连接或结合至时间依赖性接头的另一个构件可以在例如PCL的重均分子量、PCL的固有粘度或PCL的比例方面不同(例如,当使用两种或多种PCL聚合物的共混物时)。在一些实施方案中,所述时间相关的崩解基质包含约40wt%-约50wt%的PCL。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约43wt%-约47wt%的PCL。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约45wt%的PCL。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约44.95wt%的PCL。

[0235] 时间依赖性聚合物接头还可以包括一种或多种增塑剂,例如聚乙二醇。术语“聚乙二醇”可以与术语“聚环氧乙烷”和“PEO”本文中互换使用。在一些实施方案中,聚乙二醇的分子量约为90K-约110K,例如100k(也称作100K或100kDa。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含具有约100k分子量的聚乙二醇(聚乙二醇100k)。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约0.5wt%-约5wt%的聚乙二醇100k。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约1wt%-约3wt%的聚乙二醇100k。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约2wt%的聚乙二醇100k。

[0236] 在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包括颜色吸收染料(也称作着色剂或颜料)。可以包括吸收颜色的染料以增强聚合物接头与其他胃驻留系统组件的结合或连接。颜色吸收染料可以在激光焊接、红外焊接或其他热诱导连接期间吸收热量,这增加了所得结合的拉伸强度。示例性的颜色吸收染料包括氧化铁和炭黑。时间依赖性崩解基质可包括至多约5%,例如至多约4%、至多约3%、至多约2%、至多约1%、至多约0.5%、至多约0.3%、至多约0.2%、至多约0.1%或至多约0.05%的量的颜色吸收染料。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约0.005wt%-约0.2wt%的颜色吸收染料。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约0.01wt%-约0.1wt%的颜色吸收染料。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约0.05wt%的颜色吸收染料。在一些实施方案中,颜色吸收染料为E172。

[0237] 在时间依赖性崩解基质的一个实例中,时间依赖性崩解基质包含约40wt%-约50wt%PCL、约30wt%-约40wt%、粘度中点约为0.4dl/g的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、约10wt%-约25wt%粘度中点约为0.4dl/g的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物、约0.5wt%-约5wt%聚乙二醇100K和约0.005wt%-约0.2wt%颜色吸收染料E172。

[0238] 在时间依赖性崩解基质的另一个实例中,时间依赖性崩解基质包含约43wt%-约47wt%的PCL、约33wt%-约37wt%的粘度中点约为0.4dl/g的DL-丙交酯和已交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、约15wt%-约20wt%的粘度中点约为0.4dl/g的DL-丙交酯和已交酯(50/50摩尔比)的共聚物、约1wt%-约3wt%的聚乙二醇100K和约0.01wt%-约0.1wt%的颜色吸收染料E172。

[0239] 在时间依赖性崩解基质的另一个实例中,时间依赖性崩解基质包含约44.95wt%的PCL、约35wt%粘度中点约为0.4dl/g的DL-丙交酯和已交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、约18wt%粘度中点约为0.4dl/g的DL-丙交酯和已交酯(50/50摩尔比)的共聚物、约2wt%的聚乙二醇100K和约0.05wt%颜色吸收染料E172。

[0240] 在一些实施方案中,用于施用一种或多种活性剂的剂型包含胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含时间依赖性崩解基质,其包含约44.95wt%的聚己内酯(PCL),例如粘度中点约为1.5dl/g-约2.1dl/g的PCL,例如Corbion PC 17。在一些实施方案中,胃驻留系统包含时间依赖性崩解基质,其包含约35.0wt%的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物,其粘度中点约为0.32dl/g-约0.48dl/g(例如约0.4dl/g),例如PDLG 5004A。在一些实施方案中,胃驻留系统包含时间依赖性崩解基质。包含约18.0wt%的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物,其粘度中点在约0.32dl/g-约0.48dl/g(例如约0.4dl/g),例如PDLG 5004。在一些实施方案中,胃驻留系统包含时间依赖性崩解基质,其包含约2.0wt%的聚乙二醇,例如平均分子量为100,000的聚乙二醇,例如PEO_{100K}。在一些实施方案中,胃驻留

系统包含时间依赖性崩解基质,其包含约0.05wt%的氧化铁,例如E172。在一些实施方案中,用于施用一种或多种活性剂的剂型包含胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含时间依赖性崩解基质,其包含约44.95wt%的Corbion PC17、约35.0wt%的PDLG 5004A、约18.0wt%的PDLG5004、约2.0wt%的PEO_{100K}和约0.05wt%的E172。

[0241] 用于时间依赖性崩解基质的成分的示例性量在下表中提供。量以近似重量百分比给出,应理解,当提供范围时,选择量以总计达100%。

[0242] 时间依赖性崩解基质	制剂1	制剂2	制剂3
PCL	40-50	43-47	44.95
PDLG5004A	30-40	33-37	35
PDLG5004	10-25	15-20	18
PEO(100k)	0.5-5	1-3	2
着色剂(任选)	0.005-0.2	0.01-0.1	0.05(例如E172)

[0243] 肠溶崩解基质(肠溶接头)

[0244] pH依赖性崩解基质为胃驻留系统提供了安全机制。如果该系统过早地离开胃,即所有时间依赖性崩解基质完整,则pH依赖性崩解基质将在小肠的高pH环境中降解、溶解、解离或以机械方式弱化,从而允许胃驻留系统容易地通过小肠。此外,在胃驻留系统通过后,一旦时间依赖性崩解基质在胃环境中降解、溶解、解离或以机械方式弱化,则pH依赖性崩解基质暴露于小肠的高pH会提供系统的进一步弱化和/或分解,以便于通过小肠。

[0245] 如果胃驻留系统以完整的形式过早地进入小肠,则该系统可以设计成更快地分解以避免肠梗阻。这通过使用肠溶聚合物接头容易地实现,所述肠溶聚合物接头除了在肠环境内弱化或降解的另外的接头聚合物(例如载体聚合物)之外还包括肠溶聚合物。肠溶聚合物相对耐受胃中遇到的酸性pH水平,但在十二指肠中发现的较高pH水平下快速溶解。使用肠溶性聚合物接头作为安全元件防止完整的胃驻留系统不期望地通过进入小肠。肠溶性聚合物接头的使用还提供了在其设计的驻留时间之前除去胃驻留系统的方式;如果需要移除系统,患者可以饮用弱碱性溶液,例如碳酸氢钠溶液,或服用抗酸制剂,例如水合氢氧化镁(镁乳)或碳酸钙,其将提高胃中的pH水平并引起肠溶性聚合物接头的快速降解。

[0246] 肠溶性聚合物接头的弱化或降解可以参考在给定条件(例如肠溶条件或胃条件)下聚合物接头的弯曲模量的损失或断裂来测量。肠溶接头在肠环境中相对快速地弱化、降解或断裂,同时在胃环境中保留其大部分弯曲模量。可以使用pH为1.6且在37℃的水溶液(例如FaSSGF)模拟胃条件,并且可以使用pH为6.5且在37℃的水溶液(例如FaSSIF)模拟肠条件。

[0247] 在一些实施方案中,肠溶崩解基质包括醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)。例如,在一些实施方案中,肠溶崩解基质包括约60wt%-约70wt%HPMCAS。在一些实施方案中,肠溶崩解基质包括约62wt%-约66wt%HPMCAS。在一些实施方案中,肠溶崩解基质包括约63.95wt%HPMCAS。

[0248] 肠溶聚合物与肠溶接头中的一种或多种另外的聚合物(例如一种或多种载体聚合物)组合,优选在均匀混合物中。例如,可以将肠溶聚合物和另外的接头聚合物在混合物挤出之前均匀地共混在一起,并且将挤出的材料切割成聚合物接头期望的尺寸。在一些实施方案中,一种或多种另外的接头聚合物可与肠溶聚合物混溶。一种或多种另外的接头聚合

物可以是不可降解的聚合物(即,不可降解或在胃或肠环境中,或pH 1.6(代表胃环境)或pH 6.5(代表肠环境)的水溶液中)。

[0249] 如果至少一种聚合物是相邻构件和肠溶聚合物接头所共有的,则可以改善聚合物接头与直接相邻构件的结合。也就是说,肠溶接头中的一种或多种另外的接头聚合物之一可以与胃驻留系统的直接相邻组件(或任选地,两个直接相邻组件)中的至少一种聚合物相同(或相同的聚合物类型)。例如,如果肠溶聚合物接头直接与包含载体聚合物的结构构件结合,则在一些实施方案中,一种或更多种另外的接头聚合物还包括相同或不同浓度的载体聚合物(除时间依赖性聚合物接头中的PLGA外)。示例性载体聚合物包括但不限于本文所述的聚乳酸(PLA)和聚己内酯(PCL)等。

[0250] 在一些实施方案中,肠溶接头中的一种或多种另外的接头聚合物包含PCL。肠溶聚合物接头可以直接连接或结合至胃驻留系统的另一个构件(例如包含药物和载体聚合物的结构构件、偶联构件、时间依赖性聚合物接头或中心结构构件),其还可以包括PCL,其可以是肠溶性聚合物接头中的相同PCL或与肠溶性聚合物接头中的PCL不同的PCL,并且其可以具有相同的浓度或不同的浓度。肠溶性聚合物接头中的不同PCL和与肠溶性接头直接连接或结合的另一个构件可以在例如PCL的重均分子量、PCL的固有粘度或PCL的比例(例如,当两种或多种的共混物时)方面不同。在一些实施方案中,肠溶崩解基质包含约30wt%-约40wt%PCL。在一些实施方案中,肠溶崩解基质包含约32wt%-约37wt%PCL。在一些实施方案中,肠溶崩解基质包含约34wt%PCL。在一些实施方案中,肠溶崩解基质包含约33.95wt%PCL。

[0251] 肠溶崩解基质可以进一步包括一种或多种增塑剂,例如泊洛沙姆(例如泊洛沙姆407或“P407”)。在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含约0.5wt%-约5wt%的泊洛沙姆。在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含约1wt%-约3wt%的泊洛沙姆。在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含约2wt%的泊洛沙姆。

[0252] 在一些实施方案中,肠溶崩解基质包括吸收颜色的染料(也称作着色剂或颜料)。可以包含吸收颜色的染料以增强聚合物接头与其他胃驻留系统组件的结合或连接。颜色吸收染料可以在激光焊接、红外焊接或其他热诱导连接期间吸收热量,这增加了所得结合的拉伸强度。示例性的颜色吸收染料包括氧化铁和炭黑。肠溶聚合物接头可以包含至多约5%,例如至多约4%、至多约3%、至多约2%、至多约1%、至多约0.5%、至多约0.3%、至多约0.2%或至多约0.1%的量的颜色吸收染料。在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含约0.01wt%-约0.2wt%的颜色吸收染料四氧化三铁。在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含约0.05wt%-约0.15wt%的颜色吸收染料四氧化三铁。在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含约0.1wt%的颜色吸收染料四氧化三铁。

[0253] 在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含约55wt%-约69wt%HPMCAS、约29wt%-约39wt%PCL和约0.5wt%-约5wt%的泊洛沙姆(例如P407)。任选地,所述肠溶性崩解基质还包含氧化铁,例如约0.01wt%-约0.2wt%的氧化铁(例如E172)。

[0254] 在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含约62wt%-约66wt%HPMCAS、约32wt%-约36wt%PCL和约1wt%-约3wt%的泊洛沙姆(例如P407)。任选地,所述肠溶崩解基质还包含氧化铁,例如约0.05wt%-约0.15wt%的氧化铁(如E172)。

[0255] 在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含约63.95wt%HPMCAS、约33.95wt%PCL

和约2wt%的泊洛沙姆(例如P407)。任选地,所述肠溶崩解基质还包含氧化铁,例如约0.1wt%的氧化铁(如E172)。

[0256] 在一些实施方案中,用于施用一种或多种活性剂的剂型包含胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含pH依赖性崩解基质,其包含约33.95wt%的聚己内酯(PCL),例如粘度中点约为1.5dl/g-约2.1dl/g的PCL,例如Corbion PC17。在一些实施方案中,胃驻留系统包含pH依赖性崩解基质,其包含约63.95wt%的醋酸琥珀酸羟丙甲纤维素,例如HPMCAS-MG。在一些实施方案中,胃驻留系统包含pH依赖性崩解基质,其包含约2.0wt%的聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)聚合物,例如H-(OCH₂CH₂)_x-(O-CH(CH₃)CH₂)_y-(OCH₂CH₂)_z-OH,其中x和z约为101,且y约为56,例如泊洛沙姆407(P407,聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)共聚物,其具有约4000的聚氧化丙烯分子量和约70%聚环氧乙烷含量)。在一些实施方案中,胃驻留系统包含pH依赖性崩解基质,其包含约0.1wt%的氧化铁,例如E172。在一些实施方案中,用于施用一种或多种活性剂的剂型包含胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含pH依赖性崩解基质,其包含约33.95wt%的Corbion PC17、约63.95wt%的HPMCAS-MG、约2.0wt%的P407和约0.1wt%的E172。

[0257] 用于肠溶崩解基质的成分的示例性量在下表中提供。量以近似重量百分比给出,应理解,当提供范围时,选择量以总计达100%。

[0258]	肠溶崩解基质	制剂1	制剂2	制剂3
	PCL	29-39	32-36	33.95
	HPMCAS	59-69	62-66	63.95
	P407	0.5-5	1-3	2
	着色剂(任选)	0.01-0.2	0.05-0.15	0.1(例如E172)

[0259] 臂尖崩解基质

[0260] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含含有第三崩解基质与时间依赖性聚合物基质和肠溶崩解基质的臂。在一些实施方案中,第三崩解基质为细丝保持区段(即连接细丝的区域)。在一些实施方案中,第三崩解物为驻留系统臂的远端区段,即臂的尖端。

[0261] 在一些实施方案中,第三崩解基质包含醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)。例如,在一些实施方案中,第三崩解基质包括约60wt%-约70wt%HPMCAS。在一些实施方案中,第三崩解基质包括约63wt%-约67wt%HPMCAS。在一些实施方案中,第三崩解基质包括约64.9wt%HPMCAS。

[0262] 在一些实施方案中,第三崩解基质包含与胃驻留系统臂中的一个或其他区段共有的聚合物。在一些实施方案中,第三崩解基质包含聚己内酯(PCL)。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约25wt%-约35wt%PCL。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约28wt%-约32wt%PCL。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约30wt%PCL。

[0263] 在一些实施方案中,第三崩解基质包含一种或多种酸,例如硬脂酸。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约1wt%-约5wt%硬脂酸。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约2wt%-约3wt%硬脂酸。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约2.5wt%硬脂酸。

[0264] 在一些实施方案中,第三崩解基质还可以包括一种或多种增塑剂,例如丙二醇。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约1wt%-约5wt%丙二醇。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约2wt%-约3wt%丙二醇。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约2.5wt%丙

二醇。

[0265] 在一些实施方案中,第三崩解基质包括吸收颜色的染料(也称作着色剂或颜料)。可以包括吸收颜色的染料以增强聚合物接头与其他胃驻留系统组件的结合或连接。颜色吸收染料可以在激光焊接、红外焊接或其他热诱导连接期间吸收热量,这增加了所得结合的拉伸强度。示例性的颜色吸收染料包括氧化铁和炭黑。第三崩解基质可以包括至多约5%、例如至多约4%、至多约3%、至多约2%、至多约1%、至多约0.5%、至多约0.3%、至多约0.2%或至多约0.1%的量的颜色吸收染料。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约0.01wt%-约0.5wt%颜色吸收染料。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约0.05wt%-约0.15wt%颜色吸收染料。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约0.1wt%颜色吸收染料。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约0.025%四氧化三铁和约0.075%FD&C红40。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约0.025%四氧化三铁和约0.075%FD&C红40。

[0266] 在一些实施方案中,第三崩解基质包含约60wt%-约70wt%HPMCAS、约25wt%-约35wt%PCL、约1wt%-约5wt%的丙二醇和约1wt%-约5wt%硬脂酸。任选地,第三崩解基质还包含约0.01wt%-约0.5wt%的氧化铁。

[0267] 在一些实施方案中,第三崩解基质包含约63wt%-约67wt%HPMCAS、约28wt%-约32wt%PCL、约2wt%-约3wt%的丙二醇和约2wt%-约3wt%硬脂酸。任选地,第三崩解基质还包含约0.05wt%-约0.15wt%的氧化铁。

[0268] 在一些实施方案中,第三崩解基质包含64.9wt%HPMCAS、约30wt%PCL、约2.5wt%的丙二醇和约2.5wt%硬脂酸。任选地,第三崩解基质还包含约0.1wt%氧化铁,例如约0.025%四氧化三铁和约0.075%FD&C红40。

[0269] 下表中提供了第三崩解基质的成分的示例性量。量以近似重量百分比给出,应理解,当提供范围时,选择量总计达100%。

[0270]	ODMTEP 崩解基质	制剂 1	制剂 2	制剂 3
	PCL	25-35	28-32	30
	HPMCAS	60-70	63-67	64.9
	硬脂酸	1-5	2-3	2.5
	丙二醇	1-5	2-3	2.5
	氧化铁	0.01-0.5	0.05-0.15	0.1 (例如 0.025%四氧化三铁和 0.075% FD&C 红 40)

[0271] 惰性区段

[0272] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含一个或多个惰性区段。在一些实施方案中,惰性区段包含一种或多种不透射线物质。

[0273] 在一些实施方案中,惰性区段包含与胃驻留系统中的其他区段共同的聚合物。在一些实施方案中,惰性区段包含聚己内酯(PCL)。在一些实施方案中,惰性区段包含约61wt%-约71wt%PCL。在一些实施方案中,惰性区段包含约64wt%-约69wt%PCL。在一些实施方案中,惰性区段包含约66.5wt%PCL。在一些实施方案中,惰性区段包含约66.45wt%PCL。

[0274] 在一些实施方案中,惰性区段包含质量比为6:4的乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(即共聚维酮,例如Kollidon VA 64)。在一些实施方案中,惰性区段包含约27wt%-约

37wt %的共聚维酮。在一些实施方案中,惰性区段包含约30wt % - 约34wt %的共聚维酮。在一些实施方案中,惰性区段包含约32wt %的共聚维酮。

[0275] 惰性区段还包括一种或多种增塑剂,例如泊洛沙姆(例如泊洛沙姆407或“P407”)。在一些实施方案中,惰性区段包含约0.2wt % - 约4wt %的泊洛沙姆。在一些实施方案中,惰性区段包含约0.5wt % - 约2.5wt %的泊洛沙姆。在一些实施方案中,惰性区段包含约1.5wt %的泊洛沙姆。

[0276] 在一些实施方案中,惰性区段包括颜色吸收染料(也指着色剂或颜料)。惰性区段可以包括至多约5%、例如至多约4%、至多约3%、至多约2%、至多约1%、至多约0.5%、至多约0.3%、至多约0.2%、至多约0.1%或至多0.05%的量的颜色吸收染料。在一些实施方案中,惰性区段包含约0.005wt % - 约0.2wt %颜色吸收染料。在一些实施方案中,惰性区段包含约0.01wt % - 约0.1wt %颜色吸收染料。在一些实施方案中,惰性区段包含约0.05wt %颜色吸收染料。在一些实施方案中,颜色吸收染料为FD&C蓝#1明矾色淀。

[0277] 在一些实施方案中,惰性区段包含约61wt % - 约71wt % PCL、约27wt % - 约37wt % 共聚维酮、约0.2wt % - 约4wt % 泊洛沙姆。任选地,惰性区段还包含颜色吸收染料,例如约0.005wt % - 约0.2wt %的颜色吸收染料FD&C蓝#1明矾色淀。

[0278] 在一些实施方案中,惰性区段包含约64wt % - 约69wt % PCL、约30wt % - 约34wt % 共聚维酮、约0.5wt % - 约2.5wt % 泊洛沙姆。任选地,惰性区段还包含颜色吸收染料,例如约0.01wt % - 约0.1wt %的颜色吸收染料FD&CC蓝#1明矾色淀。

[0279] 在一些实施方案中,惰性区段包含约66.45wt % PCL、约32wt % 共聚维酮、约1.5wt % 泊洛沙姆。任选地,惰性区段还包含颜色吸收染料,约0.05wt %的颜色吸收染料FD&C蓝#1明矾色淀。

[0280] 下表中提供了惰性区段(例如,无活性间隔区)的一个实施方案的组件的示例性量。量以近似重量百分比给出,应理解,当提供范围时,选择量以总计达100%。

惰性区段(无活性间隔区)	制剂1	制剂2	制剂3
PCL	61-71	64-69	66.45
VA64	27-37	30-34	32
P407	0.2-4	0.5-2.5	1.5
着色剂(任选)	0.005-0.2	0.01-0.1	0.05(例如蓝色#1)

[0282] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含一个或多个惰性区段,其中惰性区段包含一种或多种不透射线的物质。在一些实施方案中,胃驻留系统包含惰性区段,其中惰性区段为不透射线区段。

[0283] 在一些实施方案中,惰性区段包含与胃驻留系统中的其他区段共同的聚合物。在一些实施方案中,惰性区段包含聚己内酯(PCL)。在一些实施方案中,惰性区段包含约65wt % - 约75wt % PCL。在一些实施方案中,惰性区段包含约68wt % - 约72wt % PCL。在一些实施方案中,惰性区段包含约70wt % PCL。

[0284] 在一些实施方案中,惰性区段包含不透射线物质。在一些实施方案中,惰性区段包含不透射线物质,其中不透射线物质为 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。在一些实施方案中,惰性区段包含 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。在一些实施方案中,惰性区段包含约25wt % - 约35wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。在一些实施方案中,惰性区段包含约28wt % - 约32wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。在一些实施方案中,惰性区段包含约30wt %

(BiO)₂CO₃。

[0285] 在一些实施方案中,惰性区段包含约65wt %-约75wt %PCL和约25wt %-约35wt % (BiO)₂CO₃。在一些实施方案中,惰性区段包含约68wt %-约72wt %PCL和约28wt %-约32wt % (BiO)₂CO₃。在一些实施方案中,惰性区段包含约70wt %PCL和约30wt % (BiO)₂CO₃。

[0286] 惰性区段(例如rPCL区段)的一个实施方案的组件的示例性量在下表中提供。量以近似重量百分比给出,应理解,当提供范围时,选择量以总计达100%。

[0287]	惰性区段-rPCL(不透射线)	制剂1	制剂2	制剂3
	PCL	65-75	68-72	70
	(BiO) ₂ CO ₃	25-35	28-32	30

[0288] 包含丁丙诺啡-纳洛酮制剂的载体聚合物-活性剂区段(药物洗脱区段)

[0289] 在胃驻留系统驻留在胃中期间,载体聚合物-活性剂区段或药物洗脱区段以受控方式释放活性剂。可以将载体聚合物与活性剂共混,并形成区段,然后将其与本文所述的其他组件组装以制造胃驻留系统。下文提供了用于特定药物制剂的这类载体聚合物-活性剂共混物的组成,包括包含丁丙诺啡和纳洛酮的组合物。制剂。

[0290] 将两种活性物质丁丙诺啡和纳洛酮配制成胃驻留系统的单一区段或组件-药物洗脱区段。这被设计使得使用者不能容易地操纵胃驻留系统以除去纳洛酮,使得他们可以仅消费丁丙诺啡。或者,可以设计胃驻留系统,使得丁丙诺啡和纳洛酮在胃驻留系统的单独组件中提供。然而,这将允许更容易的操作,因为使用者可以以物理方式分离两种成分(即,丁丙诺啡成分和纳洛酮成分)以仅消费丁丙诺啡成分。因此,所述的药物洗脱区段或组件包括丁丙诺啡和纳洛酮两者。

[0291] 在一些实施方案中,药物洗脱区段的丁丙诺啡和纳洛酮可以相似的速率释放。在一些实施方案中,药物洗脱区段的丁丙诺啡和纳洛酮可以以不同速率释放。例如,纳洛酮可以比丁丙诺啡更快地从药物洗脱区段释放。在任一种情况下,将丁丙诺啡和纳洛酮配制成胃驻留系统的单一组件(即药物洗脱区段)的事实极大地减少了使用者将纳洛酮与丁丙诺啡分离。例如,使用者可能试图将纳洛酮从胃驻留系统中洗脱到体外并消费剩余的丁丙诺啡。然而,对于其中丁丙诺啡和纳洛酮具有相似释放特性的胃驻留系统,一旦纳洛酮完全洗脱,即使有也很少的丁丙诺啡(如果有的话)将保留。对于其中纳洛酮比丁丙诺啡释放更快的胃驻留系统,大量的丁丙诺啡将在纳洛酮从胃驻留系统完全洗脱所花费的时间内洗脱掉。因此,使用者将留下比胃驻留系统中最初存在的丁丙诺啡显著更少量的丁丙诺啡。在任一种情况下,胃驻留系统的滥用得到最小化。

[0292] 在一些实施方案中,用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的剂型包含约10mg-约150mg丁丙诺啡的胃肠驻留系统。在一些实施方案中,用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的剂型包含胃驻留系统,该胃驻留系统包含约40mg-约115mg的丁丙诺啡。在一些实施方案中,用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的剂型包含胃驻留系统,该胃驻留系统包含小于或等于约150、约140、约130、约120、约110、约100、约90、约80、约70、约60、约50、约40、约30或约20mg的丁丙诺啡。在一些实施方案中,用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的剂型包含胃驻留系统,该胃驻留系统包含大于或等于约10、约20、约30、约40、约50、约60、约70、约80、约90、约100、约110、约120、约130或约140mg的丁丙诺啡。

[0293] 在一些实施方案中,用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的剂型包含胃驻留系统,该胃驻

留系统包含约1mg-约40mg纳洛酮。在一些实施方案中,用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的剂型包含约3.5mg-约10mg纳洛酮。在一些实施方案中,用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的剂型包含胃驻留系统,该胃驻留系统包含小于或等于约40、约35、约30、约25、约20、约15、约10或约5mg纳洛酮。在一些实施方案中,用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的剂型包含胃驻留系统,该胃驻留系统包含大于或等于约1、约5、约10、约15、约20、约25、约30或约35mg纳洛酮。

[0294] 在一些实施方案中,剂型包含胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含一个或多个药物-洗脱区段,一个或多个药物洗脱区段的每一个包含约10mg-约30mg丁丙诺啡和约1mg-约5mg纳洛酮。在一些实施方案中,每个药物洗脱区段包含小于或等于约30、25、20或15mg丁丙诺啡。在一些实施方案中,每个药物洗脱区段包含大于或等于约10、15、20或25mg纳洛酮。

[0295] 在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约30wt%-约55wt%的丁丙诺啡。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含小于或等于约55、约50、约45、约40或约35wt%的丁丙诺啡。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含大于或等于约30、约35、约40、约45或约50wt%的丁丙诺啡。

[0296] 在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约0.5wt%-约10wt%的纳洛酮。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含小于或等于约10、约7.5、约5、约2.5或约1wt%的纳洛酮。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含大于或等于约0.5、约1、约2.5、约5或约7.5wt%的纳洛酮。

[0297] 在一些实施方案中,丁丙诺啡和纳洛酮组合制剂可以包括约1:1-约1:20NAL:BUP的纳洛酮(NAL)与丁丙诺啡(BUP)的比例。在一些实施方案中,该比例可以约为1:1、约1:2、约1:3、约1:4、约1:5、约1:6、约1:7、约1:8、约1:9、约1:10、约1:11、约1:12、约1:13、约1:14、约1:15、约1:16、约1:17、约1:18、约1:19或约1:20NAL:BUP。在一些实施方案中,按重量计,丁丙诺啡和纳洛酮组合制剂中的丁丙诺啡的量可小于或等于纳洛酮的量的约20、约18、约15、约12、约10、约8、约5、约4、约3或约2倍。在一些实施方案中,按重量计,丁丙诺啡和纳洛酮组合制剂中的丁丙诺啡的量可以大于或等于纳洛酮的量的约1、约2、约3、约4、约5、约8、约10、约12、约15或约18倍。在一些实施方案中,NAL:BUP的比率可以取决于每种活性成分的释放特性。

[0298] 丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约30wt%-50wt%的聚己内酯(PCL),例如粘度中点在约1.5dl/g-约2.1dl/g之间的PCL,例如Corbion PC 17。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含小于或等于约50、约45、约40或约35wt%的PCL。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含大于或等于约30、约35、约40或约45wt%的PCL。

[0299] 在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约1wt%-约15wt%的聚环氧乙烷(PEO)(例如PEO_{100k})。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含小于或等于约15、约12.5、约10、约7.5、约5或约2.5wt%的PEO。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含大于或等于约1、约2.5、约5、约7.5、约10、约12.5wt%的PEO。

[0300] 在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约1wt%-约5wt%的聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)聚合物,例如H-(OCH₂CH₂)_x-(O-CH(CH₃)CH₂)_y-(OCH₂CH₂)_z-OH,其中x和z约为101,y约为56,例如泊洛沙姆407。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含小于或等于约5、约4、约3或约2wt%的聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)聚合物,例如泊洛沙姆407。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组

合制剂包含大于或等于约1、约2、约3或约4wt %的聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)聚合物,例如泊洛沙姆407。

[0301] 在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约0.1wt %-约5wt %的维生素E琥珀酸酯。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂可包含小于或等于约5、约4、约3、约2、约1、约0.5或约0.1wt %的维生素E琥珀酸酯。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂可包含大于或等于约0.01、约0.1、约0.5、约1、约2、约3或约4wt %的维生素E琥珀酸酯。

[0302] 在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约0.1wt %-约1wt %的胶体二氧化硅(SiO_2)。

[0303] 在一些实施方案中,其中丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约35wt %-约50wt %的丁丙诺啡,所述丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约1-约7wt %的纳洛酮、约35wt %-约58wt %的聚己内酯(PCL),例如具有约1.5dl/g-约2.1dl/g的粘度中点的PCL,例如Corbion PC17。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约1wt %-约15wt %的PEO,例如PEO_{100K}。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约2wt %-约4wt %的聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)聚合物,例如H-(OCH₂CH₂)_x-(O-CH(CH₃)CH₂)_y-(OCH₂CH₂)_z-OH,其中x和z约为101且y约为56,例如泊洛沙姆407。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约0.2wt %-约0.8wt %的维生素E琥珀酸酯。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约0.2wt %-约0.8wt %的胶体二氧化硅(SiO_2)。

[0304] 在一些实施方案中,其中丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约42wt %的丁丙诺啡,所述丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约3.7wt %的纳洛酮、43.3wt %的聚己内酯(PCL),例如粘度中点在约1.5dl/g-约2.1dl/g之间的PCL,例如Corbion PC 17。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约7wt %的PEO,例如PEO_{100K}。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约3.0wt %的聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)聚合物,例如H-(OCH₂CH₂)_x-(O-CH(CH₃)CH₂)_y-(OCH₂CH₂)_z-OH,其中x和z约为101,且y约为56,例如泊洛沙姆407。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约0.5wt %的维生素E琥珀酸酯。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂包含约0.5wt %的胶体二氧化硅(SiO_2)。

[0305] 在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以通过挤出丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂而形成。在一些实施方案中,可以挤出丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂以形成圆形、三角形或正方形横截面的药物洗脱区段或组件。

[0306] 丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的一些实施方案的成分的示例性量在下表中提供。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂用于药物洗脱区段(并且没有另外的制剂),这些量相当于药物洗脱区段的量。量以近似重量百分比给出,应理解,当提供范围时,选择量以总计达100%。“药学上可接受的盐”表示其药学上可接受的盐。

[0307]

载体聚合物-臂区段	制剂 1	制剂 2	制剂 3
丁丙诺啡(或药学上可接受的盐)	35-55	40-50	45
纳洛酮(或药学上可接受的盐)	1-8	3-6	4.5
PCL	30-50	35-45	39.5

[0308]	PEO_{100K}	1-15	5-10	7.0
	P407	1-5	2-4	3.0
	Vit E	0.1-1	0.2-0.8	0.5
	SiO₂	0.1-1	0.2-0.8	0.5

[0309] 在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时内释放药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约5%-约90%。在一些实施方案中,包括丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时内释放药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的大于或等于约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80或85%。在一些实施方案中,包括丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时内释放小于或等于药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15或10%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时之后释放药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约5%-约90%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时之后释放大于或等于丁丙诺啡总含量的约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80或85%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时之后释放小于或等于丁丙诺啡总含量的约90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15或10%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的48小时之后释放药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约5-约70%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的48小时之后释放大于或等于丁丙诺啡总含量的约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60或65%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的48小时之后释放小于或等于丁丙诺啡总含量的约70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15或10%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的72小时之后释放小于或等于丁丙诺啡总含量的约5-约50%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的72小时之后释放大于或等于药物洗脱区段的丁丙诺啡总含量的约5、10、15、20、25、30、35、40或45%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的72小时之后释放小于或等于约50、45、40、35、30、25、20、15或10%的药物洗脱区段的丁丙诺啡总含量。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的96小时之后释放药物洗脱区段的丁丙诺啡总含量的约5-约30%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的96小时之后释放大于或等于药物洗脱区段的丁丙诺啡总含量的约5、10、15、20或25%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的96小时之后释放小于或等于药物洗脱区段的丁丙诺啡总含量的约30、25、20、15或10%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的120小时之后释放药物洗脱区段的丁丙诺啡总含量的约5-约20%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的120小时之后释放大于或等于药物洗脱区段的丁丙诺啡总含量的约5、10或15%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的120小

时之后释放小于或等于药物洗脱区段的丁丙诺啡总含量的约20、15或10%。

[0310] 在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时内释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约5%-约100%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时内释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的大于或等于约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80、85、90或95%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时内释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的小于或等于约100、95、90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15或10%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时后释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约0-约50%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时后释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的大于或等于约0、5、10、15、20、25、30、35、40或45%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时后释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的小于或等于约50、45、40、35、30、25、20、15、10或5%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的48小时后释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约0-约50%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的48小时后释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的大于或等于约0、5、10、15、20、25、30、35、40或45%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的48小时后释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的小于或等于约50、45、40、35、30、25、20、15、10或5%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的72小时后释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约0-约50%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的72小时后释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的大于或等于约0、5、10、15、20、25、30、35、40或45%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的72小时后释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的小于或等于约50、45、40、35、30、25、20、15、10或5%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的96小时后释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约0-约50%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的96小时后释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的大于或等于约0、5、10、15、20、25、30、35、40或45%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的96小时后释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的小于或等于约50、45、40、35、30、25、20、15、10或5%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的120小时后释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约0-约50%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的120小时后释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的大于或等于约0、5、10、15、20、25、30、35、40或45%。在一些实施方案中,包含丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段可以在驻留的最先的120小时后释放药物洗脱区段的总纳洛酮含量的小于或等于约50、45、40、35、30、25、20、15、10或5%。

[0311] 通过共挤出丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂与仅纳洛酮制剂形成的载体聚合物-活性剂区段(药物洗脱区段)

[0312] 在一些实施方案中,如上所述,在制造胃驻留系统的载体聚合物-活性剂区段(即药物洗脱区段)期间,也可以制备仅纳洛酮制剂并与丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂共挤出。通过将仅纳洛酮制剂与丁丙诺啡和纳洛酮组合制剂一起共挤出,可以更好地控制纳洛酮的释放曲线。控制纳洛酮从胃驻留剂型中的释放曲线可有助于最小化误治疗的可能性(即,溶出纳洛酮并仅消费剩余的丁丙诺啡)。因此,下文描述了可以与上文刚刚描述的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂共挤出的单独纳洛酮制剂。

[0313] 如本文所用,术语“仅纳洛酮”是指制剂不包含丁丙诺啡。然而,“仅纳洛酮”制剂可以包括任意数量的其他成分。

[0314] 将两种活性物质丁丙诺啡和纳洛酮配制成胃驻留系统的单一区段或组件-药物洗脱区段。将其设计成使得使用者不能容易地操纵胃驻留系统以除去纳洛酮而使得他们可以仅消费丁丙诺啡。或者,可以设计胃驻留系统,使得丁丙诺啡和纳洛酮在胃驻留系统的单独组件中提供。然而,这将允许更容易的操作,因为使用者可以以物理方式分离两种成分(即,丁丙诺啡成分和纳洛酮成分)以仅消费丁丙诺啡成分。因此,所述的药物洗脱区段或组件包含丁丙诺啡和纳洛酮两者。

[0315] 在一些实施方案中,药物洗脱区段的丁丙诺啡和纳洛酮可以相似的速率释放。在一些实施例中,药物洗脱区段的丁丙诺啡和纳洛酮可以不同速率释放。例如,纳洛酮可以比丁丙诺啡更快地从药物洗脱区段中释放。在任一种情况下,将丁丙诺啡和纳洛酮配制成胃驻留系统的单一组件(即药物洗脱区段)的事实极大地减少了使用者将纳洛酮与丁丙诺啡分离。例如,使用者可能试图将纳洛酮从胃驻留系统中洗脱到体外并消费剩余的丁丙诺啡。然而,对于其中丁丙诺啡和纳洛酮具有相似释放特征的胃驻留系统,一旦纳洛酮完全洗脱,即使有也很少的丁丙诺啡(如果有的话)得以保留。对于其中纳洛酮比丁丙诺啡释放更快的胃驻留系统,大量的丁丙诺啡将在纳洛酮从胃驻留系统完全洗脱所花费的时间内洗脱掉。因此,使用者将留下比胃驻留系统中最初存在的丁丙诺啡显著更少量的丁丙诺啡。在任一种情况下,胃驻留系统的滥用得到最小化。

[0316] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含一个或多个共挤出的药物洗脱区段,所述一个或多个共挤出的药物洗脱区段各自包含与丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂共挤出的仅纳洛酮制剂。在一些实施方案中,共挤出药物洗脱区段包含约20-约50wt.%的丁丙诺啡。在一些实施方式中,共挤出的药物洗脱区段包含约5-约20wt.%的总纳洛酮(即,来自仅纳洛酮制剂的纳洛酮和来自丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的纳洛酮)。在一些实施方案中,共挤出药物洗脱区段包含小于或等于约50、45、40、35、30或25wt.%的丁丙诺啡。在一些实施方案中,共挤出药物洗脱区段包含大于或等于约20、25、30、35、40或45wt.%的丁丙诺啡。在一些实施方式中,共挤出的药物洗脱区段包含小于或等于约20、15或10wt.%的总纳洛酮。在一些实施方式中,共挤出的药物洗脱区段包含大于或等于约5、10或15wt.%的总纳洛酮。

[0317] 在一些实施方案中,可以使用例如如上所述的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂来制备共挤出的药物洗脱区段,参考仅包含挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂(而不是仅包含纳洛酮的制剂)的药物洗脱区段。例如,下表中提供了用于共挤出药物洗脱区段中的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的一些实例的成分的示例性量。量以近似重量百分比给出,应理解,当提供范围时,选择量以总计达100%。“药学上可接受的盐”表示其药学上可接受的盐。

[0318]

载体聚合物-臂区段	制剂1	制剂2	制剂3
-----------	-----	-----	-----

丁丙诺啡(或药学上可接受的盐)	35-55	40-50	45
纳洛酮(或药学上可接受的盐)	1-8	3-6	4.5
PCL	30-50	35-45	39.5
PEO _{100K}	1-15	5-10	7.0
P407	1-5	2-4	3.0
Vit E	0.1-1	0.2-0.8	0.5
SiO ₂	0.1-1	0.2-0.8	0.5

[0319] 仅纳洛酮制剂包括纳洛酮或其盐(即盐酸纳洛酮),其用量约为5-60、10-55、20-50或30-50wt.%的纳洛酮或其盐。在一些实施方案中,仅纳洛酮制剂可以包含小于或等于约60、约55、约50、约45、约40、约35、约30、约25、约20、约15或约10wt.%的纳洛酮或其盐。在一些实施方案中,仅纳洛酮制剂可以包含大于或等于约5、约10、约15、约20、约25、约30、约35、约40、约45、约50或约55wt.%的纳洛酮。

[0320] 仅纳洛酮制剂可以包含约30wt%-70wt%的载体聚合物。例如,载体聚合物可以包含聚己内酯(PCL),例如具有约1.5dl/g-约2.1dl/g的粘度中点的PCL,例如Corbion PC17。在一些实施方案中,仅纳洛酮制剂可以包含小于或等于约70、约65、约60、约55、约50、约45、约40或约35wt%的载体聚合物。在一些实施方案中,每个药物洗脱区段包含大于或等于约30、约35、约40、约45、约50、约55、约60或约65wt%的载体聚合物。

[0321] 在一些实施方案中,仅纳洛酮制剂可以包含一种或多种赋形剂,例如,仅纳洛酮制剂可以包含一种或多种增塑剂,例如泊洛沙姆(例如泊洛沙姆407或“P407”)。在一些实施方案中,仅纳洛酮制剂可以包含约0.5-约10wt%增塑剂。在一些实施方案中,仅纳洛酮制剂可以包含小于或等于约10、约9、约8、约7、约6、约5、约4、约3、约2或约1wt%的增塑剂。在一些实施方案中,仅纳洛酮制剂可以包含大于或等于约0.5、约1、约2、约3、约4、约5、约6、约7、约8或约9wt%的增塑剂。

[0322] 在一些实施方案中,仅纳洛酮制剂可以包含约0.1wt%-约5wt%的维生素E琥珀酸酯。在一些实施方案中,在一些实施方案中,组合制剂可以包括小于或等于约5、约4、约3、约2、约1、约0.5或约0.1wt.%的维生素E琥珀酸酯。在一些实施方案中,组合制剂可以包括大于或等于约0.01、约0.1、约0.5、约1、约2、约3或约4wt.%的维生素E琥珀酸酯。

[0323] 在一些实施方案中,仅纳洛酮制剂可以包含约0.1wt%-约1wt%的胶体二氧化硅(SiO₂)。

[0324] 在下表中提供了用于共挤出药物洗脱区段的仅纳洛酮制剂的一些实施方案的成分的示例性量。量以近似重量百分比给出,应理解,当提供范围时,选择量以总计达100%。“药学上可接受的盐”表示其药学上可接受的盐。

载体聚合物-臂区段	制剂1	制剂2	制剂3
纳洛酮(或药学上可接受的盐)	30-50	35-45	40
PCL	45-65	50-60	56
P407	1-5	2-4	3
Vit E	0.1-1	0.2-0.8	0.5
SiO ₂	0.1-1	0.2-0.8	0.5

[0326] 上述仅纳洛酮制剂可以与上述丁丙诺啡-纳洛酮制剂共挤出,以形成包含丁丙诺

啡-纳洛酮组合制剂以及仅纳洛酮制剂的共挤出药物洗脱区段。在一些实施方案中,共挤出的药物洗脱区段可以丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂与仅纳洛酮制剂(“BN:NAL”)的比例约为1:1-约20:1 BN:NAL形成。在一些实施方案中,该比例可以约为1:1、约2:1、约3:1、约4:1、约5:1、约6:1、约7:1、约8:1、约9:1、约10:1、约11:1、约12:1、约13:1、约14:1、约15:1、约16:1、约17:1、约18:1、约19:1或约20:1BN:NAL。

[0327] 丁丙诺啡-纳洛酮制剂可以以各种构型与仅纳洛酮制剂共挤出。在一些实施方案中,可以挤出两种制剂(或“部分”),使得一种制剂(例如,仅纳洛酮制剂)被包埋入第二制剂(例如,丁丙诺啡-纳洛酮制剂)内,例如图2A所示。图2A显示了药物洗脱区段的横截面,该药物洗脱区段包括包埋入在整个第二制剂中的一种制剂。第一制剂可以包含包埋入第二制剂内的一个或多个股线。在一些实施方案中,两种制剂可以共挤出为多层药物洗脱区段,例如图2B中所示的多层药物洗脱区段。例如,多层药物洗脱区段可以包含与仅纳洛酮制剂交替的多层丁丙诺啡-纳洛酮制剂。在一些实施方案中,多层药物洗脱区段可以包含多于或等于2、3、4、5、6、7、8、9或10个层。在一些实施方案中,多层药物洗脱区段可以包含小于或等于12、10、9、8、7、6、5、4或3个层。

[0328] 下表中提供了包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段的一些实施方案的成分的示例性量。在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂和仅纳洛酮制剂用于药物洗脱区段(并且没有另外的制剂),这些量相当于药物洗脱区段的量。量以近似重量百分比给出,应理解,当提供范围时,选择量以总计达100%。“药学上可接受的盐”表示其药学上可接受的盐。

[0329]	载体聚合物-臂区段	制剂1	制剂2	制剂3
	丁丙诺啡(或药学上可接受的盐)	30-40	33-39	36
	纳洛酮(或药学上可接受的盐)	5-15	10-14	11.6
	PCL	35-50	40-45	42.8
	PEO _{100K}	2-8	4-7	5.6
	P407	1-5	2-4	3
	Vit E	0.1-1	0.2-0.8	0.5
	SiO ₂	0.1-1	0.2-0.8	0.5

[0330] 在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时内释放共挤出药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约5-约90%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时内释放大于或等于共挤出药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80或85%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时内释放小于或等于共挤出药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15或10%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时后释放共挤出药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约5%-约90%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时后释放大于或等于共挤出药物洗脱区

段的约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80或85%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时之后释放小于或等于共挤出药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15或10%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的48小时后释放共挤出药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约5-约70%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段在驻留的最先的48小时后可释放大于或等于共挤出药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%或65%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的48小时之后释放小于或等于共挤出药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15或10%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的72小时后释放共挤出药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约5-约50%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的72小时后释放大于或等于共挤出药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约5、10、15、20、25、30、35、40或45%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的72小时后释放小于或等于共挤出药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约50、45、40、35、30、25、20、15或10%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的96小时后释放共挤出药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约5-30%。在一些实施方案中,包括与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的96小时后释放大于或等于共挤出药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约5、10、15、20或25%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的96小时后释放小于或等于共挤出药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约30、25、20、15或10%。在一些实施方案中,包括与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的120小时后释放共挤出药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约5-20%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的120小时后释放大于或等于共挤出药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约5、10或15%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的120小时后释放小于或等于共挤出药物洗脱区段的总丁丙诺啡含量的约20、15或10%。

[0331] 在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时内释放共挤出药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约5-约90%。在一些实施方案中,包括与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时内释放头挤出药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80或85%。在一些实施方式中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区

段可以在驻留的最先的24小时内释放小于或等于共挤出药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15或10%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时后释放共挤出药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约5-约90%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的24小时后释放共挤出药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60、65、70、75、80或85%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段在驻留的最先的24小时后可释放小于或等于共挤出药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约90、85、80、75、70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15或10%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的48小时后释放共挤出药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约5-约70%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的48小时后释放大于或等于共挤出药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约5、10、15、20、25、30、35、40、45、50、55、60或65%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的48小时后释放小于或等于共挤出药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约70、65、60、55、50、45、40、35、30、25、20、15或10%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段在驻留的最先的72小时后可释放共挤出的药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约5-约50%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的72小时后释放大于或等于共挤出药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约5、10、15、20、25、30、35、40或45%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的72小时后释放小于或等于共挤出药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约50、45、40、35、30、25、20、15或10%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的96小时之后释放共挤出药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约5-约30%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的96小时之后释放大于或等于共挤出药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约5、10、15、20或25%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的96小时后释放小于或等于共挤出药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约30、25、20、15或10%。在一些实施方案中,包括与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的120小时后释放共挤出药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约5-约20%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的120小时后释放大于或等于共挤出药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约5、10或15%。在一些实施方案中,包含与仅纳洛酮制剂共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的共挤出药物洗脱区段可以在驻留的最先的120小时后释放小于或等于共挤出的药物洗脱区段的总纳洛酮含量的约20、15或10%。

[0332] 速率调节聚合物薄膜

[0333] 可以将调节释放速率的聚合物薄膜涂覆在释放活性剂例如药物的胃驻留系统的组件上。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜控制药物洗脱区段的活性成分的突释,并使活性成分的释放线性化。用本文公开的调节释放速率的聚合物薄膜涂覆的组件在暴露于热之前和之后具有基本上相同的释放速率性质,所述热在胃驻留系统的热辅助组装期间发生。调节释放速率的聚合物薄膜的组成、参数、优点、特征、应用和释放特性公开在国际专利申请PCT/US2020/059541中,其全部内容并入本文。在一些实施方案中,复合臂的一个或多个区段(例如包括药物洗脱区段的复合臂或不包含药物洗脱区段的复合臂)上涂覆有调节释放速率的薄膜。在一些实施方案中,药物洗脱区段上涂覆有调节释放速率的薄膜。

[0334] 各种聚合物可以用于形成调节释放速率的聚合物薄膜,包括PCL。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含约70wt% - 约80wt% PCL。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含约73wt% - 约77wt% PCL。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含约73.5wt% PCL。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含小于或等于约80、79、78、77、76、75、74、73、72或71wt%的PCL。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含大于或等于70、71、72、73、74、75、76、77、78或79wt%的PCL。

[0335] 可以向载体聚合物中加入其它赋形剂以调节活性剂的释放,例如共聚维酮(VA 64)。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含约20wt% - 约30wt%的VA64。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含约23wt% - 约27wt%的VA64。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含约24.5wt%的VA64。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含小于或等于30、29、28、27、26、25、24、23、22或21wt%的VA64。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含大于或等于20、21、22、23、24、25、26、27、28或29wt%的VA64。

[0336] 在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含1-5wt%的硬脂酸镁。在一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含小于或等于5、4、3%或2wt%的硬脂酸镁。在一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含大于或等于1、2、3或4wt%的硬脂酸镁。

[0337] 胃驻留时间

[0338] 系统的胃驻留时间通过胃驻留系统中时间依赖性聚合物接头的降解或弱化或断裂速率来控制。时间依赖性聚合物接头的更快降解或弱化或断裂导致系统从胃更快通过。将胃驻留系统的驻留时间定义为将系统施用于胃和系统离开胃之间的时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约24小时或至多约24小时的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约48小时或至多约48小时的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约72小时或至多约72小时的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约96小时或至多约96小时的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约5天或至多约5天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约6天或至多约6天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约7天(约一周)或至多约7天(约一周)的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约10天或至多约10天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约14天(约两周)或至多约14天(约两周)的驻留时间。

[0339] 在一个实施方案中,胃驻留系统具有约24小时 - 约7天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约48小时 - 约7天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约

72小时-约7天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约96小时-约7天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约5天-约7天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约6天-约7天的驻留时间。

[0340] 在一个实施方案中,胃驻留系统具有约24小时-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约48小时-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约72小时-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约96小时-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约5天-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约6天-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约7天-约10天的驻留时间。

[0341] 在一个实施方案中,胃驻留系统具有约24小时-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约48小时-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约72小时-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约96小时-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约5天-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约6天-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约7天-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约10天-约14天的驻留时间。

[0342] 胃驻留系统在系统驻留在胃中的至少一部分驻留时间或驻留期间释放治疗有效量的活性剂(或其盐)。在一个实施方案中,该系统在至少约25%的驻留时间期间释放治疗有效量的活性剂(或其盐)。在一个实施方案中,该系统在至少约50%的驻留时间期间释放治疗有效量的活性剂(或其盐)。在一个实施方案中,该系统在至少约60%的驻留时间期间释放治疗有效量的活性剂(或其盐)。在一个实施方案中,该系统在至少约70%的驻留时间期间释放治疗有效量的活性剂(或其盐)。在一个实施方案中,该系统在至少约75%的驻留时间期间释放治疗有效量的活性剂(或其盐)。在一个实施方案中,该系统在至少约80%的驻留时间期间释放治疗有效量的活性剂(或其盐)。在一个实施方案中,该系统在至少约85%的驻留时间期间释放治疗有效量的活性剂(或其盐)。在一个实施方案中,该系统在至少约90%的驻留时间期间释放治疗有效量的活性剂(或其盐)。在一个实施方案中,该系统在至少约95%的驻留时间期间释放治疗有效量的活性剂(或其盐)。在一个实施方案中,该系统在至少约98%的驻留时间期间释放治疗有效量的活性剂(或其盐)。在一个实施方案中,该系统在至少约99%的驻留时间期间释放治疗有效量的活性剂(或其盐)。

[0343] 包含丁丙诺啡和纳洛酮的胃驻留系统

[0344] 在一些实施方案中,用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的星状剂型可以包含臂,所述臂又包含1) 载体聚合物-活性剂臂区段;2) 一个或多个肠溶性接头;3) 一个或多个时间依赖性接头;4) 无活性区段;和/或5) 其他任选的间隔区。所述臂以星状装置布置连接至弹性体核。典型地,六个臂用于星状剂型。在其中六个臂用于星状剂型的一些实施方案中,1、2、3、4、5或6个臂中的任一个包含载体聚合物-活性剂臂区段。在其中六个臂用于星状剂型的一些实施方案中,3个臂包含载体聚合物-活性剂臂区段。在一些实施方案中,其中六个臂用于星状剂型,6个臂包含载体聚合物-活性剂臂区段。在一些实施方案中,其中六个臂用于星状剂型,2个臂包含载体聚合物-活性剂臂区段。在一些实施方案中,其中六个臂用于星状剂型,4个臂包含载体聚合物-活性剂臂区段。

[0345] 丁丙诺啡和纳洛酮剂型的载体聚合物-活性剂臂区段可以包含丁丙诺啡(或其药

学上可接受的盐)、纳洛酮(或其药学上可接受的盐)、聚己内酯、聚环氧乙烷(PEO100K)、泊洛沙姆407(P407)、二氧化硅(SiO_2)和维生素E琥珀酸酯(vitE)。在一些实施方案中,典型地,六个臂用于星状剂型,并且1、2、3、4、5或6个臂包含载体聚合物-活性剂臂区段。在一些实施方案中,3个臂包含载体聚合物-活性剂臂区段。在一些实施方案中,6个臂包含载体聚合物-活性剂臂区段。在一些实施方案中,2个臂可以包含载体聚合物-活性剂臂区段。在一些实施方案中,4个臂可以包含载体聚合物-活性剂臂区段。在一些实施方案中,不包含载体试剂-聚合物区段的臂包含无活性区段。在一些实施方案中,剂型中所含的活性剂的总量是单臂中所含的活性剂的量的1、2、3、4、5或6倍。在一些实施方案中,剂型中所含活性剂的总量是单臂中所含活性剂量的3倍。在一些实施方案中,剂型中所含活性剂的总量是单臂中所含活性剂量的6倍。在一些实施方案中,剂型中所含活性剂的总量是单臂中所含活性剂量的4倍。星状剂型中的丁丙诺啡、丁丙诺啡的药学上可接受的盐或丁丙诺啡的盐的重量总量可以在10mg-约150mg的丁丙诺啡的范围内。在一些实施方案中,用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的剂型包含胃驻留系统,该胃驻留系统包含约40mg-约115mg的丁丙诺啡。在一些实施方案中,用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的剂型包含胃驻留系统,该胃驻留系统包含小于或等于约150、约140、约130、约120、约110、约100、约90、约80、约70、约60、约50、约40、约30或约20mg的丁丙诺啡。在一些实施方案中,用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的剂型包含胃驻留系统,该胃驻留系统包含大于或等于约10、约20、约30、约40、约50、约60、约70、约80、约90、约100、约110、约120、约130或约140mg丁丙诺啡。星状剂型中纳洛酮、纳洛酮的药学上可接受的盐或纳洛酮的盐的重量总量可以在约1mg-约60mg纳洛酮的范围内。在一些实施方案中,用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的剂型包含胃驻留系统,该胃驻留系统包含约3.5mg-约10mg纳洛酮。在一些实施方案中,用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的剂型包含胃驻留系统,该胃驻留系统包含小于或等于约60、约55、约50、约45、约40、约35、约30、约25、约20、约15、约10或约5mg纳洛酮。在一些实施方案中,用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的剂型包含胃驻留系统,该胃驻留系统包含大于或等于约1、约5、约10、约15、约20、约25、约30、约35、约40、约45、约50或约55mg纳洛酮。

[0346] 剂型的无活性臂区段可一包含聚己内酯(PCL)、不透射线物质和任选的着色剂。所使用的聚己内酯的粘度可以约为1.5dl/g-约1.9dl/g,例如约1.7dl/g。不透射线物质可以为 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。可以使用任何药学上可接受的着色剂。可以使用的着色的实例包括FD&C蓝#5。

[0347] 剂型的肠溶崩解基质可以包含聚己内酯(PCL)、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)、泊洛沙姆407(P407)和任选的着色剂。所用的聚己内酯的粘度可以约为1.5dl/g-约1.9dl/g,例如约1.7dl/g。所用的HPMCAS可以是MG级(M级:约7-11%乙酰基含量、约10-14%琥珀酰基含量、约21-25%甲氧基含量、约5-9%羟基丙氧基含量;G级:颗粒)。可以使用任何药学上可接受的着色剂。可以使用的着色的实例包括四氧化三铁。

[0348] 丁丙诺啡-纳洛酮剂型的时间依赖性崩解基质可以包含聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、聚环氧乙烷(PEO)和聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)和任选的着色剂。聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)可以约为75:25的丙交酯:乙交酯摩尔比,粘度范围约为0.32-0.44dl/g。所用的聚环氧乙烷可以约为60,000MW-约125,000MW,例如约90,000MW-110,000MW,或约100,000MW。

[0349] 丁丙诺啡-纳洛酮剂型的中心弹性体可以具有约40A-约60A硬度,例如约45A-约

55A硬度,或约50A硬度。中心弹性体可以由液态硅酮橡胶制成;例如,中心弹性体可以包含固化的液态硅酮橡胶。

[0350] 在一些实施方案中,丁丙诺啡-纳洛酮胃驻留剂型的组装臂可以在聚合物接头区段处与中心弹性体连接。聚合物接头区段可以用作组装的臂和中心弹性体之间的连接点。在一些实施方案中,聚合物接头区段可以将中心弹性体连接至臂的时间依赖性崩解基质区段。在一些实施方案中,聚合物接头包含聚己内酯,例如粘度中点在约1.5dl/g-约2.1dl/g之间的PCL,例如Corbion PC 17。在一些实施方案中,聚合物接头与中心弹性体相邻。

[0351] 在一些实施方案中,胃驻留系统还包含调节释放速率的薄膜,其包含约73.5wt%的聚己内酯(PCL),例如粘度中点约为1.5dl/g-约2.1dl/g的PCL,例如Corbion PC17。在一些实施方案中,调节释放速率的薄膜还包含约24.5wt%的共聚维酮,例如VA64。在一些实施方案中,调节释放速率的薄膜还包含约2.0wt%的硬脂酸镁。

[0352] 剂型的各种成分的示例性量在下表中提供。量以近似重量百分比给出,应理解,当提供范围时,选择量以总计达100%。

[0353]	载体聚合物-臂区段	制剂1	制剂2	制剂3
	丁丙诺啡(或药学上可接受的盐)	35-50	40-45	42
	纳洛酮(或药学上可接受的盐)	1-7	2-6	3.7
	PCL	35-50	40-45	43.3
	PEO _{100K}	1-15	5-10	7.0
	P407	1-5	2-4	3.0
	Vit E	0.1-1	0.2-0.8	0.5
	SiO ₂	0.1-1	0.2-0.8	0.5
[0354]	无活性间隔区	制剂1	制剂2	制剂3
	PCL	61-71	64-69	66.45
	VA64	27-37	30-34	32
	P407	0.2-4	0.5-2.5	1.5
	着色剂(任选)	0.005-0.2	0.01-0.1	0.05(例如蓝#1)
[0355]	肠溶崩解基质	制剂1	制剂2	制剂3
	PCL	30-40	32-37	33.95
	HPMCAS	60-70	62-66	63.95
	P407	0.5-5	1-3	2
	着色剂(任选)	0.01-0.5	0.05-0.15	0.1(例如E172)
[0356]	时间依赖性崩解基质	制剂1	制剂2	制剂3
	PCL	40-50	43-47	44.95
	PDLG5004A	30-40	33-37	35
	PDLG5004	10-25	15-20	18
	PEO(100k)	0.5-5	1-3	2
	着色剂(任选)	0.005-0.2	0.01-0.1	0.05(例如E172)
[0357]	ODMTEP崩解基质	制剂1	制剂2	制剂3

PCL	25-35	28-32	30
HPMCAS	60-70	63-67	64.9
硬脂酸	1-5	2-3	2.5
丙二醇	1-5	2-3	2.5

[0358] 组装的臂可以包含1) 聚合物接头区段; 2) 第一崩解基质区段; 3) 第二崩解基质区段; 4) 药物洗脱区段, 其中药物洗脱区段包含载体聚合物、丁丙诺啡或其盐和纳洛酮或其盐; 5) 第三崩解区段, 其可以按照不同次序排列。一种这样的次序为, 从连接至中心弹性体的近端开始, 并前进至远端: (聚合物接头区段) (第一崩解基质区段) (第二崩解基质区段) (药物洗脱区段) (第三崩解基质区段)。

[0359] 在一些实施方案中, 胃驻留系统的一个或多个臂可以不包含药物洗脱区段。例如, 没有药物洗脱区段的组装臂可以包含1) 聚合物接头区段; 2) 第一崩解基质区段; 3) 第二崩解基质区段; 4) 第一无活性区段; 和5) 第三崩解基质区段, 其可以以各不同次序排列。一种这样的次序为, 从连接至中心弹性体的近端开始, 并前进至远端: (聚合物接头区段) (第一崩解基质区段) (第二崩解基质区段) (第一惰性区段) (第三崩解基质区段)。

[0360] 下面提供了每个臂上的区段的长度的近似尺寸。任选的约0.2-2mm宽 (例如约0.5mm宽) 的rPCL间隔件 (惰性区段) 可以插入下方的任何两个组件之间, 或添加到组装臂的外尖端, 或在组装臂的内尖端和弹性体芯之间。应当理解, 组装臂的该实施方案缺少药物洗脱区段, 并且可以在期望使用一个或多个非药物洗脱臂用于剂型时使用。

[0361]	组件	尺寸维度1	尺寸维度2	尺寸维度3
	载体聚合物-活性剂区段	5-12mm	8-9mm	8.4mm
	无活性区段	5-12mm	8-9mm	8.4mm
	定时崩解基质 (第一崩解区段)	0.25-5mm	0.5-2mm	1.0mm
	肠溶崩解基质 (第二天崩解区段)	0.5-5mm	1-3mm	1.85mm
	第三崩解区段	1-6mm	3-5mm	4mm
	聚合物接头区段	0.5-2.5mm	1-1.5mm	1.25mm

[0362] 示例性胃驻留系统

[0363] 以下胃驻留系统是示例性的, 以更好地示例本文所述系统的某些实施方案。由于这些实例仅是示例性的, 因此它们不旨在限制本文所述的胃驻留系统。鉴于所提供的公开内容, 本领域技术人员能够考虑胃驻留系统的另外的构造。

[0364] 在一些实施方案中, 胃驻留系统包含至少一个包含药物洗脱区段的臂, 其中该臂包含: (a) 上述任何实施方案中所述的聚合物接头区段; (b) 如上述任何实施方案中所述的定时崩解基质, (c) 如上述惰性区段的任何实施方案中所述的第一惰性区段, (d) 如上述任何实施方案中所述的肠溶性崩解基质, (e) 如上述惰性区段的任何实施方案中所述的第二惰性区段, (f) 如上述任何实施方案中所述的药物洗脱区段, (g) 如上述惰性区段的任何实施方案中所述的第三惰性区段, 和 (h) 如上述任何实施方案中所述的第三崩解基质。聚合物接头区段可以连接至中心弹性体。

[0365] 在一些实施方案中, 胃驻留系统包含至少一个包含药物洗脱区段的臂, 其中该臂可以连接至中心弹性体, 并且该臂包含以下的一种或多种: (a) 聚合物接头区段; (b) 定时崩解基质, (c) 第一惰性区段, (d) 肠溶崩解基质, (e) 第二惰性区段, (f) 药物洗脱区段, (g) 第

三惰性区段,和(h)第三崩解基质,其中:

[0366] 所述中心弹性体包含具有约40-约65硬度计的硬度的液态硅酮橡胶(LSR);

[0367] (a) 聚合物接头区段包含100wt % PCL;

[0368] (b) 第三崩解基质包含约40wt % -约50wt % PCL、约30wt % -约40wt %的具有约0.4dl/g粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端的共聚物、约10wt % -约25wt %的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物、约0.5wt % -约5wt %的聚乙二醇100k和约0.005wt % -约0.2wt %的颜色吸收染料E172;

[0369] (c) 第一惰性区段包含约65wt % -约75wt % PCL和约25wt % -约35wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;

[0370] (d) 肠溶崩解基质包含约60wt % -约70wt % HPMCAS、约30wt % -约40wt % PCL和约0.5wt % -约5wt %的泊洛沙姆(例如P407)和任选的约0.01wt % -约0.5wt %的氧化铁(例如E172);

[0371] (e) 第二惰性区段包含约65wt % -约75wt % PCL和约25wt % -约35wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;

[0372] (f) 药物洗脱区段包含约35wt % -约50wt %的丁丙诺啡、约1wt % -约7wt %的纳洛酮、约35wt % -约50wt %的PCL、约1wt % -约15wt %的PEO100K、约1wt % -约5wt % of P407、约0.1wt % -约1wt %的维生素E琥珀酸酯和约0.1wt % -约1wt %的 SiO_2 ;

[0373] (g) 第三惰性区段包含约65wt % -约75wt % PCL和约25wt % -约35wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;和/或

[0374] (h) 第三崩解基质包含约60wt % -约70wt % HPMCAS、约25wt % -约35wt % PCL、约1wt % -约5wt %的丙二醇和约1wt % -约5wt %硬脂酸和任选的约0.01wt % -约0.5wt %的氧化铁。

[0375] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含至少一个包括药物洗脱区段的臂,其中该臂可以连接至中心弹性体,并且该臂包含以下的一种或多种:(a) 聚合物接头区段;(b) 定时崩解基质,(c) 第一惰性区段,(d) 肠溶崩解基质,(e) 第二惰性区段,(f) 药物洗脱区段,(g) 第三惰性区段,和(h) 第三崩解基质,其中:

[0376] 所述中心弹性体包含具有约40-约55硬度计的硬度的液态硅酮橡胶(LSR);

[0377] (a) 聚合物接头区段包含100wt % PCL;

[0378] (b) 时间依赖性崩解基质包含约43wt % -约47wt % PCL、约33wt % -约37wt %的具有约0.4dl/g粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端的共聚物、约15wt % -约20wt %的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物、约1wt % -约3wt %的聚乙二醇100k和约0.01wt % -约0.1wt %的颜色吸收染料E172;

[0379] (c) 第一惰性区段包含约68wt % -约72wt % PCL和约28wt % -约32wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;

[0380] (d) 肠溶崩解基质包含约62wt % -约66wt % HPMCAS、约32wt % -约37wt % PCL和约1wt % -约3wt %的泊洛沙姆(例如P407)和任选的约0.05wt % -约0.15wt %的氧化铁(例如E172);

[0381] (e) 第二惰性区段包含约68wt % -约72wt % PCL和约28wt % -约32wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;

[0382] (f) 药物洗脱区段包含约40wt % -约45wt %的丁丙诺啡、约2wt % -约6wt %的纳洛酮、约40wt % -约45wt %的PCL、约5wt % -约10wt % PEO100K、约2wt % -约4wt %的P407、约0.2wt % -约0.8wt %的维生素E琥珀酸酯和约0.2wt % -约0.8wt %的 SiO_2 ;

[0383] (g) 第三惰性区段包含约68wt % -约72wt % PCL和约28wt % -约32wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;

和/或

[0384] (h) 第三崩解基质包含约63wt% - 约67wt% HPMCAS、约28wt% - 约32wt% PCL、约2wt% - 约3wt%的丙二醇和约2wt% - 约3wt%硬脂酸。

[0385] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含至少一个包括药物洗脱区段的臂,其中该臂可以连接至中心弹性体,并且该臂包含以下的一种或多种:(a) 聚合物接头区段;(b) 定时崩解基质;(c) 第一惰性区段;(d) 肠溶崩解基质;(e) 第二惰性区段;(f) 药物洗脱区段;(g) 第三惰性区段;和(h) 第三崩解基质,其中:

[0386] 所述中心弹性体包含具有约50硬度计硬度的液态硅酮橡胶 (LSR);

[0387] (a) 聚合物接头区段包含100wt% PCL;

[0388] (b) 时间依赖性崩解基质,所述时间依赖性崩解基质包含约44.95wt% PCL、约35wt%的粘度中点约为0.4dl/g的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、约18wt%的粘度中点约为0.4dl/g的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物、约2wt%的聚乙二醇100k和约0.05wt%的颜色吸收染料E172;

[0389] (c) 第一惰性区段包含约70wt% PCL和约30wt% $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;

[0390] (d) 肠溶崩解基质包含约63.95wt% HPMCAS、约33.95wt% PCL和约2wt%的泊洛沙姆(例如P407)和约0.1wt%的氧化铁(例如E172);

[0391] (e) 第二惰性区段包含约70wt% PCL和约30wt% $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;

[0392] (f) 药物洗脱区段包含约42wt%的丁丙诺啡、约3.7wt%的纳洛酮;约7wt% PE0100K;约43.3wt%的PCL、约3.0wt%的P407、约0.5wt%的维生素E琥珀酸酯和约0.5wt%的 SiO_2 ;

[0393] (g) 第三惰性区段包含约70wt% PCL和约30wt% $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;和/或

[0394] (h) 第三崩解基质包含64.9wt% HPMCAS、约30wt% PCL、约2.5wt%的丙二醇和约2.5wt%硬脂酸和任选的约0.1wt%氧化铁,例如约0.025%四氧化三铁和约0.075%FD&C红40。

[0395] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含至少一个排除药物洗脱区段的臂,其中该臂可以连接至中心弹性体,并且该臂包含以下的一种或多种:(a) 聚合物接头区段;(b) 定时崩解基质;(c) 第一惰性区段;(d) 肠溶崩解基质;(e) 第二惰性区段;(f) 第三惰性区段;(g) 第三惰性区段;和(h) 第三崩解基质,其中:

[0396] 所述中心弹性体包含具有约40-约65硬度计硬度的液态硅酮橡胶 (LSR);

[0397] (a) 聚合物接头区段包含100wt% PCL;

[0398] (b) 定时崩解基质包含约40wt% - 约50wt% PCL、约30wt% - 约40wt%的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、约10wt% - 约25wt%的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物、约0.5wt% - 约5wt%的聚乙二醇100k和约0.005wt% - 约0.2wt%的颜色吸收染料E172;

[0399] (c) 第一惰性区段包含约65wt% - 约75wt% PCL和约25wt% - 约35wt% $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;

[0400] (d) 肠溶崩解基质包含约60wt% - 约70wt% HPMCAS、约30wt% - 约40wt% PCL和约0.5wt% - 约5wt%的泊洛沙姆(例如P407)和任选的约0.01wt% - 约0.5wt%的氧化铁(例如E172);

[0401] (e) 第二惰性区段包含约65wt% - 约75wt% PCL和约25wt% - 约35wt% $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;

[0402] (f) 第三惰性区段包含约61wt % - 约71wt %的PCL、约27wt % - 约37wt %的VA64、约0.2wt % - 约4wt %的P407和约0.005wt % - 约0.2wt %的色素或着色剂;

[0403] (g) 第四惰性区段包含约65wt % - 约75wt % PCL和约25wt % - 约35wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$; 和/或

[0404] (h) 第三崩解基质包含约60wt % - 约70wt % HPMCAS、约25wt % - 约35wt % PCL、约1wt % - 约5wt %的丙二醇和约1wt % - 约5wt %硬脂酸和任选的约0.01wt % - 约0.5wt %的氧化铁。

[0405] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含至少一个排除药物洗脱区段的臂,其中该臂可以连接至中心弹性体,并且该臂包含以下的一种或多种:(a) 聚合物接头区段;(b) 定时崩解基质,(c) 第一惰性区段,(d) 肠溶崩解基质,(e) 第二惰性区段,(f) 第三惰性区段,(g) 第三惰性区段,和(h) 第三崩解基质,其中:

[0406] 所述中心弹性体包含具有约45-约55硬度计硬度的液态硅酮橡胶 (LSR) ;

[0407] (a) 聚合物接头区段包含100wt % PCL;

[0408] (b) 时间依赖性崩解基质包含约43wt % - 约47wt % PCL、约33wt % - 约37wt %的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯 (50/50摩尔比) 的酸封端共聚物、约15wt % - 约20wt %的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯 (50/50摩尔比) 的共聚物、约1wt % - 约3wt %的聚乙二醇100k和约0.01wt % - 约0.1wt %的颜色吸收染料E172;

[0409] (c) 第一惰性区段包含约68wt % - 约72wt % PCL和约28wt % - 约32wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;

[0410] (d) 肠溶崩解基质包含约62wt % - 约66wt % HPMCAS、约32wt % - 约37wt % PCL和约1wt % - 约3wt %的泊洛沙姆 (例如P407) 和任选的约0.05wt % - 约0.15wt %的氧化铁 (例如E172) ;

[0411] (e) 第二惰性区段包含约68wt % - 约72wt % PCL和约28wt % - 约32wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;

[0412] (f) 第三惰性区段包含约64wt % - 约69wt %的PCL、约30wt % - 约34wt %的VA64、约0.5wt % - 约2.5wt %的P407和约0.01wt % - 约0.1wt %的色素或着色剂;

[0413] (g) 第四惰性区段包含约68wt % - 约72wt % PCL和约28wt % - 约32wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$; 和/或

[0414] (h) 第三崩解基质包含约63wt % - 约67wt % HPMCAS、约28wt % - 约32wt % PCL、约2wt % - 约3wt %的丙二醇和约2wt % - 约3wt %硬脂酸。

[0415] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含至少一个排除药物洗脱区段的臂,其中该臂可以连接至中心弹性体,并且该臂包含以下的一种或多种:(a) 聚合物区段;(b) 定时崩解基质,(c) 第一惰性区段;(d) 肠溶崩解基质;(e) 第二惰性区段;(f) 第三惰性区段;(g) 第三惰性区段;和(h) 第三崩解基质,其中:

[0416] 所述中心弹性体包含具有约50硬度计硬度的液态硅酮橡胶 (LSR) ;

[0417] (a) 聚合物接头区段包含100wt % PCL;

[0418] (b) 时间依赖性崩解基质,所述时间依赖性崩解基质包含约44.95wt % PCL、约35wt %的粘度中点约0.4dl/g的DL-丙交酯和乙交酯 (50/50摩尔比) 的酸封端共聚物、约18wt %的粘度中点约0.4dl/g的DL-丙交酯和乙交酯 (50/50摩尔比) 的共聚物、约2wt %的聚乙二醇100k和约0.05wt %的颜色吸收染料E172;

[0419] (c) 第一惰性区段包含约70wt % PCL和约30wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;

[0420] (d) 肠溶崩解基质包含约63.95wt %HPMCAS、约33.95wt %PCL和约2wt %的泊洛沙姆(例如P407)和约0.1wt %的氧化铁(例如E172)；

[0421] (e) 第二惰性区段包含约70wt %PCL和约30wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ ；

[0422] (f) 第三惰性区段包含约6.45wt %的PCL、约32wt %的VA64、约1.5wt %的P407和约0.05wt %的色素或着色剂；

[0423] (g) 第四惰性区段包含约70wt %PCL和约30wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ ；和/或

[0424] (h) 第三崩解基质包含64.9wt %HPMCAS、约30wt %PCL、约2.5wt %的丙二醇和约2.5wt %硬脂酸和任选的约0.1wt %的氧化铁，例如约0.025%四氧化三铁和约0.075%FD&C红40。

[0425] 在任何上述实施方案中，所述臂可以在聚合物接头区段处连接至中心弹性体。也就是说，聚合物接头区段是臂的近端。

[0426] 在一些实施方案中，用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的剂型包含胃驻留系统，其中该胃驻留系统包含1-5个无活性区段(例如，每个臂一个，总计1-5个臂包含无活性区段)。在一些实施方案中，胃驻留系统包含第一无活性区段，其包含约66.45wt %的聚己内酯(PCL)，例如具有约1.5dl/g-约2.1dl/g粘度中点的PCL，例如Corbion PC 17。在一些实施方案中，胃驻留系统包含第一无活性区段，其包含约32.0wt %的共聚维酮，例如VA64。在一些实施方案中，胃驻留系统包含第一无活性区段，其包含约1.5wt %的聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)聚合物，例如H-(OCH₂CH₂)_x-(O-CH(CH₃)CH₂)_y-(OCH₂CH₂)_z-OH，其中x和z约为101，且y约为56，例如泊洛沙姆407(P407)。在一些实施方案中，胃驻留系统包含第一无活性区段，其包含约0.005wt %的氧化铁，例如E172。

[0427] 在一些实施方案中，用于施用一种或多种活性剂的胃驻留系统剂型可以包含不透射线的区段，其中该区段包含约70wt %的聚己内酯(PCL)，例如具有约1.5dl/g-约2.1dl/g粘度中点的PCL，例如Corbion PC 17。在一些实施方案中，胃驻留系统包含包含约30重量%的 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 的不透射线区段。其中在一些实施方案中，胃驻留系统包含不透射线区段，其包含约30wt %的 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。在一些实施方案中，胃驻留系统包含不透射线区段，其包含约70wt %的Corbion PC17和约30wt %的 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0428] 在一些实施方案中，用于施用丁丙诺啡和纳洛酮的胃驻留系统剂型包含中心弹性体和包含约20mg丁丙诺啡和约1.75mg纳洛酮的药物洗脱区段。在一些实施方案中，胃驻留系统还包含调节释放速率的薄膜，其包含约73.5wt %的聚己内酯(PCL)，例如具有约1.5dl/g-约2.1dl/g粘度中点的PCL，例如Corbion PC 17。在一些实施方案中，调节释放速率的薄膜还包含约24.5wt %的共聚维酮，例如VA64。在一些实施方案中，调节释放速率的薄膜还包含约2wt %的硬脂酸镁。在一些实施方案中，胃驻留系统还包含时间依赖性崩解基质，其包含约44.95wt %的聚己内酯(PCL)，例如粘度中点约1.5dl/g-约2.1dl/g的PCL，例如Corbion PC 17。在一些实施方案中，时间依赖性崩解基质还包含约35.0wt %的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物，其粘度中点约为0.32dl/g-约0.48dl/g(例如约0.4dl/g)，例如PDLG 5004A。在一些实施方案中，时间依赖性崩解基质还包含约18.0wt %的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物，所述共聚物具有约0.32dl/g-约0.48dl/g(例如约0.4dl/g)的粘度中点，例如PDLG 5004。在一些实施方案中，时间依赖性崩解基质还包含约2.0wt %的聚乙二醇，例如平均分子量为100,000的聚乙二醇，例如PEO_{100K}。在一些实施方案

中,时间依赖性崩解基质还包含约0.05wt %的氧化铁,例如E172。在一些实施方案中,胃驻留系统还包含pH依赖性崩解基质,其包含约33.95wt %的聚己内酯(PCL),例如具有约1.5dl/g-约2.1dl/g粘度中点的PCL,例如Corbion PC 17。在一些实施方案中,pH依赖性崩解基质还包含约63.95wt %的乙酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯,例如HPMCAS-MG。在一些实施方案中,pH依赖性崩解基质还包含约2.0重量%的聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)聚合物,例如H-(OCH₂CH₂)_x-(O-CH(CH₃)CH₂)_y-(OCH₂CH₂)_z-OH。其中x和z为约101且y为约56,诸如泊洛沙姆407(P407)。在一些实施方案中,pH依赖性崩解基质还包含约0.1wt %的氧化铁,例如E172。在一些实施方案中,胃驻留系统还包含一个或多个无活性区段。在一些实施方案中,胃驻留系统还包含不透射线区段,其包含约70wt %的聚己内酯(PCL),例如具有约1.5dl/g-约2.1dl/g粘度中点的PCL,例如Corbion PC 17。在一些实施方案中,不透射线区段包含约30重量%的(BIO)₂CO₃。在一些实施方案中,胃驻留系统还包含一个或多个聚合物连接体区段,其包含约100重量%的聚己内酯(PCL)。在一些实施方案中,聚合物连接体区段位于臂的近端,紧邻中心弹性体。

[0429] 在一些实施方案中,胃驻留系统具有一个包含药物洗脱区段的臂和五个不包含药物洗脱区段的臂。在一些实施方案中,胃驻留系统具有两个包含药物洗脱区段的臂和四个不包含药物洗脱区段的臂。在一些实施方案中,胃驻留系统具有三个包含药物洗脱区段的臂和三个不包含药物洗脱区段的臂。在一些实施方案中,胃驻留系统具有四个包含药物洗脱区段的臂和两个不包含药物洗脱区段的臂。在一些实施方案中,胃驻留系统具有五个包含药物洗脱区段的臂和一个不包含药物洗脱区段的臂。在一些实施方案中,胃驻留系统具有六个包含药物洗脱区段的臂。

[0430] 中心弹性体

[0431] 中心弹性体为胃驻留系统提供了压实成压缩构型的能力,其可以置于胶囊或其它合适的容纳结构中以施用于受试者。

[0432] 在一些实施方案中,用于施用一种或多种活性剂的剂型包含胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含包含液态硅酮橡胶(LSR)的中心弹性体。在一些实施方案中,LSR具有约45-约60硬度计硬度。

[0433] 在一些实施方案中,用于施用一种或多种活性剂的剂型包含胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含包含液态硅酮橡胶(LSR)的中心弹性体。在一些实施方式中,LSR具有约45-约55硬度计硬度。

[0434] 在一些实施方案中,用于施用一种或多种活性剂的剂型包含胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含包含液态硅酮橡胶(LSR)的中心弹性体。在一些实施方案中,LSR具有约50硬度计硬度。

实施例

[0435] 通过下列非限制性实施例进一步示例本公开。

[0436] 实施例1:丁丙诺啡-纳洛酮剂型(延长释放胃驻留系统)

[0437] 在本实施例中,本发明的剂型包括胃驻留系统,将该胃驻留系统配制成包括丁丙诺啡和纳洛酮。

[0438] 胃驻留系统包括中心弹性体,其为胃驻留系统提供压实成压缩构型的能力。本实

施例中所示的胃驻留系统是“星形”构造的另一种不同布置。在丁丙诺啡-纳洛酮配制的胃驻留系统的一个实施例中,星状物包含6个臂,每个臂包含药物洗脱区段。

[0439] 图3A被标记以显示该配置的各种元件。系统300编号具有六个短分支的“星号”形状的中心弹性体芯310。臂的区段380连接到一个短星号分支。区段380之后依次是区段360、第一区段370、区段350、第二区段370、区段340和第三区段370。每个臂的远端具有区段320。

[0440] 胃驻留系统具有约46mm的平均尺寸,每个区段具有约0.5mm-约8.4mm的长度。下表提供了胃驻留系统中活性臂(即,包含药物洗脱区段的臂)的每个区段的长度的列表。下面的每个范围或数值可以被视为“约”所指示的范围或数值,或恰好是所指示的范围或数值。

[0441]

区段	长度
320	4mm
340	8.4mm
350	1.85mm
360	1.0mm
370	0.5mm
380	1-1.5mm

[0442] 中心弹性体芯310具有50硬度计硬度的液态硅酮橡胶(LSR)。

[0443] 在本实施例中,本文提供的剂型包含6个臂,每个臂包含药物洗脱区段,其中所述剂型包含约115mg丁丙诺啡和约10mg纳洛酮用于施用。丁丙诺啡和纳洛酮包括在载体聚合物-活性剂区段340(例如,药物洗脱区段)中。药物洗脱区段包含约45wt%的丁丙诺啡、约4.5wt%纳洛酮、约39.5wt%的Corbion PC17、约3.0wt%的P407、约7wt%PEO_{100K}、约0.5wt%的维生素E琥珀酸酯和约0.5wt%的SiO₂。本申请还考虑了这种剂型的变型,其具有增加的药物洗脱区段的数量和/或长度,以实现药物(例如丁丙诺啡和/或纳洛酮)的更高剂量。

[0444] 胃驻留系统还包括称作区段360的时间依赖性崩解基质或接头,以及称作区段350的pH依赖性崩解基质或接头。此外,胃驻留系统包含结构区段370和聚合物接头区段380。

[0445] 时间依赖性崩解基质(区段360)包含约44.95wt%Corbion PC17、约35wt%的DL-丙交酯和乙交酯的酸封端共聚物(PDLG 5004A)、约18wt%的DL-丙交酯和乙交酯的共聚物(PDLG 5004)、约2wt%的聚乙二醇100k和约0.05wt%的颜色吸收染料E172。pH-依赖性崩解基质(区段350)包含约63.95wt%HPMCAS、约33.95wt%Corbion PC17、约2wt%P407和约0.1wt%的颜色吸收染料E172。结构区段370可以为不透射线的-PCL区段,其包含约70wt%PCL和约30wt%(BiO)₂CO₃。

[0446] 在每个臂的远端处的区段320是第三崩解基质,细丝也任选地连接到其上,其中细丝由此周向地连接臂。第三崩解基质(区段320)包含约64.9wt%HPMCAS、约30wt%PCL、约2.5wt%丙二醇、约2.5wt%硬脂酸和约0.1wt%的氧化铁(例如约0.025%四氧化三铁和约0.075%FD&C红40)。

[0447] 在每个臂的近端的区段380是包含约100wt%PCL的聚合物接头区段。

[0448] 在一些实施方案中,用调节释放速率的薄膜涂覆每个药物臂。具体地,涂层包含约73.5wt%的Corbion PC17、约24.5wt%的VA64和约2%的硬脂酸镁,并且以区段的预涂层重量的约1%的量涂布。

[0449] 如国际专利申请PCT/US2020/059541的实施例1中所述,组装胃驻留系统,然后将其置于合适尺寸的胶囊中。本文所述的剂型不同于先前在国际专利申请号PCT/US2020/059541中描述的胃驻留系统和先前称为LYN-005的其他胃驻留系统。

[0450] 在丁丙诺啡-纳洛酮配制的胃驻留系统的另一个实例中,星状物包含4个臂,每个臂包含药物洗脱区段,和2个不包含药物洗脱区段的臂。在本申请中还考虑了包含6个臂的其他胃驻留系统,其中1、2、3、4、5至6个臂包含药物洗脱区段。

[0451] 图3B被标记以显示该配置的各种元件。系统400编号具有六个短分支的“星号”形状的中心弹性体芯410。

[0452] 对于包含药物洗脱区段的臂,臂的区段480连接至一个短星号分支。区段480之后依次是区段460、第一区段470、区段450、第二区段470、区段440和第三区段470。每个包含药物的臂的远端具有区段420。

[0453] 对于不包含药物洗脱区段的臂,臂的区段480连接至一个短星号分支。区段480之后是区段460、第一区段470、区段450、第二区段470、区段430和第三区段470。每个不含药物的臂的远端具有区段420。

[0454] 胃驻留系统具有约46mm的平均尺寸,每个区段具有约0.5mm-约8.4mm的长度。下表提供了胃驻留系统中每个区段的长度的列表。下面的每个范围或数值可以被视为“约”所指示的范围或数值,或恰好是所指示的范围数值。

[0455]	区段	长度
	420	4mm
	430	8.4mm
	440	8.4mm
	450	1.85mm
	460	1.0mm
	470	0.5mm
	480	1-1.5mm

[0456] 中心弹性体芯410编号具有50硬度计硬度的液态硅酮橡胶(LSR)。

[0457] 在本实施例中,本文提供的剂型包含6个臂,其中4个臂包含药物洗脱区段,其中该剂型包含约80mg丁丙诺啡和约7mg纳洛酮用于施用。丁丙诺啡和纳洛酮包括在载体聚合物-活性剂区段440(例如,药物洗脱区段)中。药物洗脱区段包含约45wt%的丁丙诺啡、约4.5mg纳洛酮、约39.5wt%的Corbion PC17、约7wt%PEO100K、约3wt%的P407、约0.5wt%的维生素E琥珀酸酯和约0.5wt%的SiO₂。本申请还考虑了这种剂型的变型,其具有增加的药物洗脱区段的数量和/或长度,以实现药物(例如丁丙诺啡和/或纳洛酮)的更高剂量。

[0458] 不含药物的两个臂包括无活性区段(区段430)。无活性区段430各自包含约66.45wt%的Corbion PC17、约32.0wt%的VA 64、约1.5wt%的P407和约0.05wt%的FD&C蓝1铝色淀。

[0459] 胃驻留系统还包括时间依赖性崩解基质或接头,称作区段460,以及pH依赖性崩解基质或接头,称作区段450。此外,胃驻留系统包括结构区段470。

[0460] 时间依赖性崩解基质(区段460)包含约44.95wt%Corbion PC17、约35wt%的DL-丙交酯和乙交酯的酸封端共聚物(PDLG 5004A)、约18wt%的DL-丙交酯和乙交酯的共聚物

(PDLG 5004)、约2wt%的聚乙二醇100k和约0.05wt%的颜色吸收染料E172。pH依赖性崩解基质(区段450)包含约63.95wt%HPMCAS、约33.95wt%Corbion PC17、约2wt%P407和约0.1wt%的颜色吸收染料E172。结构区段470可以为不透射线的PCL区段,其包含约70wt%的PCL和约30wt%的 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0461] 在每个臂的远端处的区段420是第三崩解基质,细丝也任选地连接到其上,其中细丝由此周向地连接臂。第三崩解基质(区段420)包含约64.9wt%HPMCAS、约30wt%PCL、约2.5wt%丙二醇、约2.5wt%硬脂酸和约0.1wt%的氧化铁(例如约0.025%四氧化三铁和约0.075%FD&C红40)。

[0462] 在每个臂近端的区段480是包含约100wt%PCL的聚合物接头区段。

[0463] 在一些实施方案中,用释放速率调节薄膜涂覆每个药物臂。具体地,涂层包含约73.5wt%的Corbion PC17、约24.5wt%的VA64和约2%的硬脂酸镁,并且以区段的预涂层重量的约1%的量涂布。

[0464] 如国际专利申请PCT/US2020/059541的实施例1中所述,组装胃驻留系统,然后将其置于合适尺寸的胶囊中。本文所述的剂型不同于先前在国际专利申请号PCT/US2020/059541中描述的胃驻留系统和先前称为LYN-005的其他胃驻留系统。

[0465] 在丁丙诺啡-纳洛酮配制的胃驻留系统的另一个实例中,星状物包含2个臂,每个臂包含药物洗脱区段,和4个不包含药物洗脱区段的臂。在本申请中还考虑了包含6个臂的其他胃驻留系统,其中1、2、3、4、5至6个臂包含药物洗脱区段。

[0466] 图3C被标记以示出该配置的各种元件。系统500包含具有六个短分支的“星号”形状的中心弹性体芯510。

[0467] 对于包含药物洗脱区段的臂,臂的区段580连接至一个短星号分支。区段580之后依次是区段560、第一区段570、区段550、第二区段570、区段540和第三区段570。每个包含药物的臂的远端具有区段520。

[0468] 对于不含药物洗脱区段的臂,臂的区段580连接至一个短星号分支。区段580之后依次是区段560、第一区段570、区段550、第二区段570、区段540和第三区段570。每个不含药物的臂的远端具有区段520。

[0469] 胃驻留系统具有约46mm的平均尺寸,每个区段具有约0.5mm-约8.4mm的长度。下表提供了胃驻留系统中每个区段的长度的列表。下面的每个范围或数值可以被视为“约”所指示的范围或数值,或恰好是所指示的范围或数值。

[0470]	区段	长度
	520	4mm
	530	8.4mm
	540	8.4mm
	550	1.85mm
	560	1.0mm
	570	0.5mm
	580	1-1.5mm

[0471] 中心弹性体芯510包含具有50硬度计硬度的液态硅酮橡胶(LSR)。

[0472] 在本实施例中,本文提供的剂型包含6个臂,其中两个臂包含药物洗脱区段,其中

该剂型包含约40mg丁丙诺啡和约3.5mg纳洛酮用于施用。丁丙诺啡和纳洛酮包括在载体聚合物-活性剂区段540(例如,药物洗脱区段)中。药物洗脱区段包含约45wt%的丁丙诺啡、约4.5mg纳洛酮、约39.5wt%的Corbion PC17、约7wt%的PEO100K、约3wt%的P407、约0.5wt%的维生素E琥珀酸酯和约0.5wt%的SiO₂。本申请还考虑了这种剂型的变型,其具有增加的洗脱区段的数量和/或长度,以实现药物(例如丁丙诺啡和/或纳洛酮)的更高剂量。

[0473] 不含药物的两个臂包括无活性区段(区段530)。无活性区段530各自包含约66.45wt%的Corbion PC17、约32.0wt%的VA 64、约1.5wt%的P407和约0.05wt%的FD&C蓝1铝色淀。

[0474] 胃驻留系统还包括称作区段560的时间依赖性崩解基质或接头,以及称作区段550的pH依赖性崩解基质或接头。此外,胃驻留系统包括结构区段570。

[0475] 时间依赖性崩解基质(区段560)包含约44.95wt%Corbion PC 17、约35wt%的DL-丙交酯和乙交酯的酸封端共聚物(PDLG 5004A)、约18wt%的DL-丙交酯和乙交酯的共聚物(PDLG5004)、约2wt%的聚乙二醇100k和约0.05wt%的颜色吸收染料E172。pH-依赖性崩解基质(区段550)包含约63.95wt%HPMCAS、约33.95wt%Corbion PC17、约2wt%P407和约0.1wt%的颜色吸收染料E172。结构区段570可以为不透射线的-PCL区段,其包含约70wt%PCL和约30wt%(BiO)₂CO₃。

[0476] 在每个臂的远端处的区段520是第三崩解基质,细丝也任选地连接到其上,其中细丝由此周向地连接臂。第三崩解基质(区段520)包含约64.9wt%HPMCAS、约30wt%PCL、约2.5wt%丙二醇、约2.5wt%硬脂酸和约0.1wt%的氧化铁(例如约0.025%四氧化三铁和约0.075%FD&C红40)。

[0477] 在每个臂的近端的区段580是包含约100wt%PCL的聚合物接头区段。

[0478] 在一些实施方案中,用调节释放速率的薄膜涂覆每个药物臂。具体地,涂层包含约73.5wt%的Corbion PC17、约24.5wt%的VA64和约2%的硬脂酸镁,并且以区段的预涂层重量的约1%的量涂布。

[0479] 如国际专利申请PCT/US2020/059541的实施例1中所述,组装胃驻留系统,然后将其置于合适尺寸的胶囊中。本文所述的剂型不同于先前在国际专利申请号PCT/US2020/059541中描述的胃驻留系统和先前称为LYN-005的其他胃驻留系统。

[0480] 实施例2:评估涂覆和未涂覆剂型的BUP释放

[0481] 图4A和4B显示包含含有丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂的药物洗脱区段的剂型的BUP释放曲线和NAL释放曲线。具体地,在剂型中使用的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂如下:

[0482]

成分	Wt. %
BUP	45
NAL	4.5
PCL	39.5
P407	3
PEO100K	7
维生素E	0.5
二氧化硅	0.5

[0483] 用于本试验的胃驻留剂型包含6个臂,每个臂包含药物洗脱区段。每种剂型包含

170mg BUP。该剂型包含50A硅酮的中心弹性体。每个臂依次包含聚合物接头区段、时间依赖性崩解基质、肠溶性崩解基质、不透射线的聚己内酯区段、无活性区段、药物洗脱区段和放射性聚己内酯区段(其中聚合物接头区段与中心弹性体偶联)。未压实剂型的总直径为46mm。使用Haake mini-CTW锥形双螺杆配混机制造药物洗脱区段并压缩模制。

[0484] 用1%PCL:VA6475:25涂层给剂型进行涂覆。如图3A中所示,涂覆剂型可以控制突释并使药物洗脱区段的组合制剂的BUP释放线性化。图3B显示一天后NAL从组合制剂中完全释放。

[0485] 实施例3:比较丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂与仅纳洛酮制剂的释放特性

[0486] 图5A和5B显示丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂(图5A)与仅纳洛酮制剂(图5B)相比的释放曲线。如所示的,图5A显示从丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂释放的BUP和NAL的释放曲线。NAL仅在一天后完全释放。BUP在七天内完全释放。图5B显示,从仅纳洛酮制剂中,纳洛酮在7天后几乎完全释放。丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂和仅纳洛酮制剂的制剂如下:

[0487]	成分	Wt. %
	BUP	45
	NAL	4.5
	PCL	39.5
	P407	3
	PEO100K	7
	维生素E	0.5
	二氧化硅	0.5
[0488]	成分	Wt. %
	NAL	40
	PCL	56
	P407	3
	维生素E	0.5
	二氧化硅	0.5

[0489] 实施例4:具有丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂和仅纳洛酮制剂的共挤出的药物洗脱区段

[0490] 如本文所述,一些胃驻留剂型包含与丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂和仅纳洛酮制剂共挤出的药物洗脱区段。图6A和6B分别显示在摄取后前七天的过程中来自共挤出的药物洗脱区段的BUP和NAL的释放曲线,以及来自共挤出的相关联的药物洗脱区段的质量比。

[0491] 具体地,图6A显示以4:1比例共挤出的丁丙诺啡-纳洛酮组合制剂和仅纳洛酮制剂的共挤出药物洗脱区段的预测释放曲线。虚线表示从头挤出药物洗脱区段的预测纳洛酮释放,并且实线显示从共挤出药物洗脱区段的预测丁丙诺啡释放。丁丙诺啡-纳洛酮制剂和仅纳洛酮制剂与上述实施例3中提供的那些相同。如所示的,共挤出的药物洗脱区段在7天驻留期内实现丁丙诺啡和纳洛酮两者的类似释放曲线。

[0492] 图6B显示如图6A所示的来自共挤出的药物洗脱区段的丁丙诺啡和纳洛酮的预测释放速率可以实现6B所示的丁丙诺啡和纳洛酮质量比。(在预测口服剂型(舒倍生))的情况下,当通过静脉内注射时,用4:1BUP:NAL质量比观察到最强烈的戒断作用)。

[0493] 实施例5:在比哥犬中的药物释放研究

[0494] 将舌下施用BUP和NAL的释放与使用本文所述的胃驻留剂型施用BUP和NAL的释放进行比较。将结果提供在图7A-7C中。

[0495] 从测试设施的发起人指定的动物群体中选择总共四只雌性比哥犬(在给药时约7-12kg)。所有动物在剂量1和剂量2之前禁食过夜。在剂量1后从麻醉恢复后至少1小时将食物返回给动物。对于剂量2,在给药前~30(±5)分钟给予动物少量犬科动物食物,并且在给药后1小时将食物返回给动物。最终研究设计呈现于下表中。

组	雌性比哥犬的数量	剂量	测试制品	剂量* (mg/动物)	途径	给药后追逐
[0496] 1	4	1	丁丙诺啡 HCL	1 mL	舌下	N/A
		2	LYN-013 (胃驻留剂型)	1 粒胶囊	口服	湿食追逐

[0497] * 表示所施用的测试材料的标称量和每只动物的最大潜在总暴露量;预期延长释放剂量为2.4mg/kg/天丁丙诺啡和0.2mg/kg/天纳洛酮,持续7天。

[0498] 在第1天,每只动物用右美托咪定 (16.8mcg/kg, IV) 镇静。镇静后,定位每只动物的头部,并将剂量1(丁丙诺啡HCL)施用到舌下空间中,暴露时间为10分钟。在暴露期后,冲洗剂量1并从舌下空间擦拭,并且每只动物接受阿替美唑 (200mcg/kg, IM) 以逆转镇静作用。剂量2测试制品LYN-013以即用形式从发起人处接收。LYN-013包含50A中心弹性体,其具有肠溶崩解基质、时间依赖性崩解和6 x BUP/Nal药物臂,最终直径为~46mm(与上文关于图3A和下表中所述的剂型一致)。

组	狗#	剂型#	折叠力(N)*	轴向刚度*	直径(mm)	药物剂量(mg)
[0499] 1 (剂量2)	1509	211-02-01			46	171 BUP/15.5 Nal
	1510	211-02-02				
	1511	211-02-03				
	1512	211-02-04				

[0500] * 未评估折叠力和轴向刚度。

[0501] 注意:“NB”和“PG”在单个胶囊包装上的批号中缺失,因此批号显示为211-02-0X而不是NB211-PG02-0X。这两个版本都是正确和等同的。

[0502] 单个胶囊标记为1-4。

[0503] 每只动物在第16天通过手动口服施用接受包含如上表中详述的剂型的胶囊剂量。给药后立即向每只动物提供少量罐装食品,松散地包装成大约1英寸大小的球,以辅助吞咽胶囊。

[0504] 所有给药均在没有事件的情况下完成。包括动物体重的剂量施用数据呈现于下表中。

[0505]

给药日	测试制品	组编号	动物编号	给药日	性别	USDA 编号	剂量途径	动物体重(kg)	施用制剂 (mg/动物 ^a)
1	丁丙诺啡 HCL ^b	1	1509	14-08-2019	F	3745695	舌下输注	8.6	0.3
1	丁丙诺啡 HCL ^b	1	1510	14-08-2019	F	3754546	舌下输注	9.3	0.3
1	丁丙诺啡 HCL ^b	1	1511	14-08-2019	F	3739912	舌下输注	8.5	0.3
1	丁丙诺啡 HCL ^b	1	1512	14-08-2019	F	3750249	舌下输注	8.6	0.3
16	LYN-013	1	1509	29-08-2019	F	3745695	口服胶囊	8.8	171 BUP/15.5 Nal
16	LYN-013	1	1510	29-08-2019	F	3754546	口服胶囊	8	171 BUP/15.5 Nal
16	LYN-013	1	1511	29-08-2019	F	3739912	口服	8.7	171

[0506]

							胶囊		BUP/15.5 Nal
16	LYN-013	1	1512	29-08-2019	F	3750249	口服胶囊	8.6	171 BUP/15.5 Nal

[0507] a标称重。

[0508] b在剂量1之前,所有动物接受右美托咪定 (16.8mg/kg.IV) 用于镇静。在剂量1后,所有动物接受阿替美唑 (200mcg/kg.IM) 以逆转镇静作用。

[0509] X-射线显示胃和肠以确定剂型在胃肠系统内的定位。在第16天剂量施用后30分钟进行射线照相,以确认胶囊溶出。

[0510] 另外,每天拍摄x-射线直至第8天、第10天,然后每周3次,或视情况而定,直至剂型全部通过身体,如通过成像确认。

[0511] 通过外周静脉的静脉穿刺收集所有血样。在每个时间点将1mL体积的全血收集到包含K3EDTA抗凝剂的管中。在处理血浆之前,将具有K3EDTA的全血样品保持在湿冰上。将样品在5℃±3℃下以2200x g离心10分钟以分离血浆。将血浆样品转移到96-孔板形式的各个聚丙烯管中,并立即置于干冰上直至在运输前在标称-80℃下储存。实际血液采集时间如下所示。

[0512]	组数量/ 采集信息	研究 日	用于血浆的全血
	1	1 (剂 量 1)	给药前和给药结束后 5、15、30、45 分钟(分别为 0.083、0.25、0.5 和 0.75 小时)、1、2、4、6、8、12、24 小时
	1	16 (剂 量 2)	给药前、给药后 2、4、6、8、24、48、72、96、120、144、168、192、216 和 240 小时*
	抗凝剂	K ₃ EDTA	
	体积/时 间点	1 mL 全血	

[0513] * 在研究完成之前通过射线照相证实剂型通过动物仅继续血液采集另外48小时。

[0514] 收集的样品通过当天快递运送到Charles River Laboratories, Worcester, MA。通过LCMS使用适当的分析方法分析血浆样品的丁丙诺啡、去甲丁丙诺啡和纳洛酮(监测丁丙诺啡-3-葡萄糖苷酸和去甲丁丙诺啡-3-葡萄糖苷酸)的浓度。

[0515] 图7A显示舌下给予BUP-HCL后狗血浆中BUP的平均血浆浓度。图7B显示在胃驻留剂型(LYN-013)中给药BUP后狗血浆中BUP的平均血浆浓度。图7C示出了在胃驻留剂型(LYN-013)中给药BUP后去甲丁丙诺啡(丁丙诺啡的主要活性代谢物)的平均血浆浓度。本研究证明了在施用单个口服胶囊后超过一周的大于约1ng/mL的延长的BUP血浆水平。

[0516] 实施例6:短尾猴中的BUP/NAL释放研究

[0517] 本报告包括两个单剂量药代动力学研究(LYN-190-BUP, LYN-213-BUP)。

[0518] 在每个研究中,使猴子在剂量施用前禁食过夜。在研究LYN-190-BUP中,向4只猴施用0.03mg/kg静脉内推注剂量的丁丙诺啡HCL,并在给药后0.083、0.25、0.5、1、2、4、6、8和24小时收集血浆样品。在研究LYN-213-BUP中,向4只猴口服施用LYN-013的172/17.2mg丁丙诺啡/纳洛酮胶囊,并在给药前、给药后2、4、6、8、10、12、24、48、72、96、120、144和216小时收集血浆样品。

[0519] 对于每个研究,通过从血浆中沉淀蛋白质制备样品提取物,并使用LC/MS/MS测量丁丙诺啡、去甲丁丙诺啡(活性代谢物)和纳洛酮(滥用阻止剂)浓度。通过非房室分析计算丁丙诺啡和去甲丁丙诺啡(在可能的情况下)的药代动力学参数。

[0520] 在对猴子静脉内剂量0.03mg/kg丁丙诺啡HCL后,外推的初始血浆浓度(C₀)为17.3ng/mL。从时间零到最后样品的时间的浓度-时间曲线下面积(AUC_{最后})为24.7hr * ng/mL,并且终末期半衰期(t_{1/2})为1.62hr。

[0521] 在单次172/17.2mg丁丙诺啡/纳洛酮给药后,LYN-013在给药后至多9天具有可测量的血浆丁丙诺啡浓度,而去甲丁丙诺啡的水平在5天内是可测量的,并且在所有样品(除1个样品外)中纳洛酮为bq1。丁丙诺啡具有中值72hr T_{max}和4.85ng/mL的C_{max}。丁丙诺啡的AUC_{最后}为350hr * ng/mL, t_{1/2}为26.4hr。绝对口服生物利用度(F)为1.1%。去甲丁丙诺啡在60hr时达到T_{max},并具有较低的C_{max}和AUC_{最后}(分别为2.72ng/mL和151hr * ng/mL)。

[0522] 下表显示iv BUP-HCL和LYN-013(丁丙诺啡和去甲丁丙诺啡)的单体和平均血浆PK参数。

[0523]

剂量	分析物	ROA	动物	Tmax [†] (hr)	T _{最后} [^] (hr)	Cmax [†] (ng/mL)	半衰期 (hr)	AUC _{最后} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	AUC ₂₄ (hr*ng/mL)	AUC ₁₆₈ (hr*ng/mL)	F (%)
0.03 mg/kg	丁丙诺啡 HCL	iv	1002	0.083	8	15.6	1.82	20.9	21.5	-	-	
			1003	0.250	8	15.0	1.47	28.0	28.7	-	-	
			1004	0.083	8	15.0	1.64	27.3	28.0	-	-	
			1101	0.083	8	23.5	1.57	22.5	23.6	-	-	
			平均值	0.083	8	17.3	1.62	24.7	25.4	-	-	
			SD	-	-	4.16	0.15	3.47	3.45	-	-	
			CV %	-	-	24.0	9.21	14.1	13.6	-	-	
172 mg	丁丙诺啡	LYN-013	1001	72	144	4.37	23.0	277	284	63.5	280	
			1002	120	144	5.8	-	396	-	43.0	-	
			1101	72	216	6.48	35.4	576	590	72.5	549	
			1102	24	96	2.76	20.9	151	162	44.2	162	
			平均值	72	144	4.85	26.4	350	345	55.8	330	1.1
			SD	-	-	1.65	7.88	181	220	14.5	198	
			CV %	-	-	34	29.8	51.7	63.8	26	60	
	去甲丁丙诺啡	LYN-013	1001	72	72	2.77	-	126	-	28.9	-	
			1002	48	48	1.85	-	57	-	21.1	-	
			1101	72	120	4.28	-	345	-	38.3	-	
			1102	12	48	1.98	-	74.5	-	35.2	-	
			平均值	60	60	2.72	-	151	-	30.9	-	
			SD	-	-	1.12	-	133	-	7.59	-	
			CV %	-	-	41.1	-	88.1	-	24.6	-	

[0524] 图8A-8C显示单次口服剂量的BUP-HCL (iv) (图8A) 和LYN-013 (图8B&8C) 的血浆浓度与时间的关系。

[0525] 实施方案

[0526] 实施方案1. 胃驻留系统, 包含: 至少一个共挤出的药物洗脱组件, 其包含载体聚合物、丁丙诺啡或其盐和纳洛酮或其盐; 和速率调节释放薄膜, 该薄膜涂覆所述至少一个共挤出的药物洗脱组件, 其中所述胃驻留系统被配置为在人体胃内维持至少48小时并释放丁丙诺啡至少48小时, 并且所述至少一个与所述调速释放薄膜共挤出的药物洗脱组件被配置为在胃内驻留的最先的24小时后释放至少10%的丁丙诺啡或其盐, 并且在胃内滞留的最先的

24小时后释放至少10%的纳洛酮或其盐。

[0527] 实施方案2.实施方案1的胃驻留系统,其中速率调节释放薄膜包含聚己内酯和共聚维酮。

[0528] 实施方案3.实施方案2的胃驻留系统,其中速率调节释放薄膜包含60-90wt%的聚己内酯。

[0529] 实施方案4.实施方案2或3的胃驻留系统,其中速率调节释放薄膜包含10-40wt%的共聚维酮。

[0530] 实施方案5.实施方案1-4任一项的胃驻留系统,其中至少一个共挤出药物洗脱组件包含含有纳洛酮的第一共挤出部分和含有丁丙诺啡和纳洛酮的第二共挤出部分。

[0531] 实施方案6.实施方案5的胃驻留系统,其中第一共挤出部分包埋在第二共挤出部分中。

[0532] 实施方案7.实施方案5或6的胃驻留系统,其中第一共挤出部分包含包埋在第二共挤出部分内的一条或多条股线。

[0533] 实施方案8.实施方案5的胃驻留系统,其中第一共挤出部分层叠在第二共挤出部分上。

[0534] 实施方案9.实施方案5-8任一项的胃驻留系统,其中第一共挤出部分与第二共挤出部分以4:1的比例存在。

[0535] 实施方案10.实施方案5-9任一项的胃驻留系统,其中第一共挤出部分包含35-50wt%的丁丙诺啡。

[0536] 实施方案11.实施方案5-10任一项的胃驻留系统,其中第一共挤出部分包含2-7wt%的纳洛酮。

[0537] 实施方案12.实施方案5-11任一项的胃驻留系统,其中第一共挤出部分包含35-50wt%的聚己内酯。

[0538] 实施方案13.实施方案5-12任一项的胃驻留系统,其中第一共挤出部分包含聚乙二醇和泊洛沙姆。

[0539] 实施方案14.实施方案5-13任一项的胃驻留系统,其中第二共挤出部分包含30-50wt%的纳洛酮。

[0540] 实施方案15.实施方案5-14任一项的胃驻留系统,其中第二共挤出部分包含50-60wt%的聚己内酯。

[0541] 实施方案16.实施方案5-15任一项的胃驻留系统,其中第二共挤出部分包含泊洛沙姆。

[0542] 实施方案17.实施方案1-16任一项的胃驻留系统,其中至少一个共挤出的药物洗脱组件包含30mg-40mg的丁丙诺啡或其盐。

[0543] 实施方案18.实施方案1-17任一项的胃驻留系统,其中至少一个共挤出的药物洗脱组件包含8mg-15mg的纳洛酮或其盐。

[0544] 实施方案19.实施方案1-18任一项的胃驻留系统,其中胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂,所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端,其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸,并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个共挤出的药物洗脱组件。

- [0545] 实施方案20.实施方案19的胃驻留系统,其中多个臂包含六个臂。
- [0546] 实施方案21.实施方案19或20的胃驻留系统,其中多个臂中的至少两个臂包含至少一个共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。
- [0547] 实施方案22.实施方案19或20的胃驻留系统,其中多个臂中的至少三个臂包含至少一个共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。
- [0548] 实施方案23.实施方案19或20的胃驻留系统,其中多个臂中的六个臂包含至少一个共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。
- [0549] 实施方案24.实施方案19-23任一项的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段,该聚合物接头区段包含聚己内酯。
- [0550] 实施方案25.实施方案24的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段,该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙烷。
- [0551] 实施方案26.实施方案25的胃驻留系统,其中多个臂中的每个臂包含与第一崩解基质区段连接的第一惰性区段,该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。
- [0552] 实施方案27.实施方案26的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段,该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。
- [0553] 实施方案28.实施方案27的胃驻留系统,其中多个臂中的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的第二惰性区段,该第二惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。
- [0554] 实施方案29.实施方案28的胃驻留系统,其中多个臂中的第一臂包含连接至第二惰性区段的至少一个共挤出药物洗脱组件的共挤出药物洗脱组件。
- [0555] 实施方案30.实施方案28的胃驻留系统,其中多个臂中的第二臂包含与第二惰性区段连接的无活性区段,该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。
- [0556] 实施方案31.实施方案29或30的胃驻留系统,其中多个臂中的每个臂包含与共挤出的药物洗脱组件或无活性区段之一连接的第三惰性区段,该第三惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。
- [0557] 实施方案32.实施方案31的胃驻留系统,其中多个臂中的每个臂包含与第三惰性区段连接的第三崩解基质区段,该第三崩解基质包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);硬脂酸;和聚丙二醇。
- [0558] 实施方案33.实施方案32的胃驻留系统,包含周向连接每个臂的细丝,其中周向细丝与每个臂的第三崩解基质区段连接。
- [0559] 实施方案34.治疗个体中阿片样物质滥用障碍的方法,包括将实施方案1-33任一项的胃驻留系统施用于该个体。
- [0560] 实施方案35.治疗个体疼痛的方法,包括将实施方案1-33任一项的胃驻留系统施用于该个体。
- [0561] 实施方案36.胃驻留系统,包含:至少一个药物洗脱组件,其包含载体聚合物、丁丙诺啡或其盐和纳洛酮或其盐;和速率调节释放薄膜,所述速率调节释放薄膜涂覆所述至少一个药物洗脱组件,其中所述胃驻留系统被配置为在人体胃内维持至少48小时并释放丁丙

诺啡至少48小时,并且具有速率调节释放薄膜的所述至少一个药物洗脱组件被构造成在胃内驻留的最先的24小时后释放至少10%的丁丙诺啡或其盐,并且在胃内驻留的最先的24小时内释放至少10%的纳洛酮或其盐。

[0562] 实施方案37.实施方案36的胃驻留系统,其中速率调节释放薄膜包含聚己内酯和共聚维酮。

[0563] 实施方案38.实施方案37的胃驻留系统,其中速率调节释放薄膜包含60-90wt%的聚己内酯。

[0564] 实施方案39.实施方案36或37的胃驻留系统,其中速率调节释放薄膜包含10-40wt%的共聚维酮。

[0565] 实施方案40.实施方案36-39任一项的胃驻留系统,其中至少一个药物洗脱组件包含35-50wt%的丁丙诺啡。

[0566] 实施方案41.实施方案36-40任一项的胃驻留系统,其中至少一个药物洗脱组件包含2-7wt%的纳洛酮。

[0567] 实施方案42.实施方案36-41任一项的胃驻留系统,其中至少一个药物洗脱组件包含35-50wt%的聚己内酯。

[0568] 实施方案43.实施方案36-42任一项的胃驻留系统,其中至少一个药物洗脱组件包含聚乙二醇和泊洛沙姆。

[0569] 实施方案44.实施方案36-43任一项的胃驻留系统,其中至少一个药物洗脱组件包含10mg-30mg的丁丙诺啡或其盐。

[0570] 实施方案45.实施方案36-44任一项的胃驻留系统,其中至少一个药物洗脱组件包含1mg-3mg的纳洛酮或其盐。

[0571] 实施方案46.实施方案36-45任一项的胃驻留系统,其中胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂,所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端,其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸,并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个药物洗脱组件。

[0572] 实施方案47.实施方案46的胃驻留系统,其中多个臂包含六个臂。

[0573] 实施方案48.实施方案46或47的胃驻留系统,其中多个臂中的至少两个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0574] 实施方案49.实施方案46或47的胃驻留系统,其中多个臂中的至少三个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0575] 实施方案50.实施方案46或47的胃驻留系统,其中多个臂中的六个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0576] 实施方案51.实施方案46-50任一项的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段,该聚合物接头区段包含聚己内酯。

[0577] 实施方案52.实施方案51的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段,该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙烷。

[0578] 实施方案53.实施方案52的胃驻留系统,其中多个臂中的每个臂包含与第一崩解

基质区段连接的第一惰性区段,该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0579] 实施方案54.实施方案53的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段,该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。

[0580] 实施方案55.实施方案54的胃驻留系统,其中多个臂中的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的第二惰性区段,该第二惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0581] 实施方案56.实施方案55的胃驻留系统,其中多个臂的第一臂包含连接至第二惰性区段的至少一个药物洗脱组件的药物洗脱组件。

[0582] 实施方案57.实施方案55的胃驻留系统,其中多个臂中的第二臂包含与第二惰性区段连接的无活性区段,该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。

[0583] 实施方案58.实施方案56或57的胃驻留系统,其中多个臂中的每个臂包含与药物洗脱组件或无活性区段之一连接的第三惰性区段,该第三惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0584] 实施方案59.实施方案58的胃驻留系统,其中多个臂中的每个臂包含与第三惰性区段连接的第三崩解基质区段,该第三崩解基质包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);硬脂酸;和聚丙二醇。

[0585] 实施方案60.实施方案59的胃驻留系统,包含周向连接每个臂的细丝,其中周向细丝与每个臂的第三崩解基质区段连接。

[0586] 实施方案61.治疗个体中阿片样物质滥用障碍的方法,包括将实施方案36-60任一项的胃驻留系统施用于该个体。

[0587] 实施方案62.治疗个体疼痛的方法,包括将实施方案36-60任一项的胃驻留系统施用于该个体。

[0588] 实施方案63.胃驻留系统,包含:连接至中心弹性体的多个臂,其中至少一个臂包含药物洗脱组件;每个臂包括近侧端部、远侧端部和在近侧端部与远侧端部之间的外表面;其中每个臂的近端连接至所述弹性体组件并且从所述弹性体组件径向突出,每个臂的远端未连接至所述弹性体组件并且位于比所述近端距所述弹性体组件更大的径向距离处;其中包含药物洗脱组件的所述至少一个臂包含:聚合物接头区段;与所述聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段;与所述第一崩解基质区段连接的第一惰性区段;与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段;与所述第二崩解基质区段连接的第二惰性区段;所述药物洗脱部件连接至所述第二惰性区段,其中所述药物洗脱组件包含载体聚合物、丁丙诺啡或其盐、以及纳洛酮或其盐,并且其中所述药物洗脱组件还包含涂层,所述涂层包含调节释放速率的聚合物薄膜;连接至所述药物洗脱组件的第三惰性区段;与所述第三惰性区段连接的第三崩解基质区段;以及周向地连接每个臂的细丝。

[0589] 实施方案64.制备胃驻留系统的方法,包含:共挤出至少一个药物洗脱组件,所述药物洗脱组件包含载体聚合物、丁丙诺啡或其盐和纳洛酮或其盐;和将速率调节释放薄膜涂布于所述至少一个共挤出药物洗脱组件,其中所述胃驻留系统配置为在人体胃内维持至少48小时并释放丁丙诺啡至少48小时,并且所述至少一个与所述调速释放薄膜共挤出的药物洗脱组件被配置为在胃内滞留的最先的24小时后释放至少10%的丁丙诺啡或其盐,并且在胃内滞留的最先的24小时后释放至少10%的纳洛酮或其盐。

- [0590] 实施方案65.实施方案64的方法,其中速率调节释放薄膜包含聚己内酯和共聚维酮。
- [0591] 实施方案66.实施方案65的方法,其中速率调节释放薄膜包含60-90wt %的聚己内酯。
- [0592] 实施方案67.实施方案65或66的方法,其中速率调节释放薄膜包含10-40wt %的共聚维酮。
- [0593] 实施方案68.实施方案64-67任一项的方法,其中至少一个共挤出药物洗脱组件包含含有纳洛酮的第一共挤出部分和含有丁丙诺啡和纳洛酮的第二共挤出部分。
- [0594] 实施方案69.实施方案68的方法,其中共挤出所述至少一个药物洗脱组件包含共挤出包埋在所述第二共挤出部分中的所述第一共挤出部分。
- [0595] 实施方案70.实施方案68或69的方法,其中共挤出所述至少一个药物洗脱组件包含共挤出包埋在所述第二共挤出部分内的所述第一共挤出部分的股线。
- [0596] 实施方案71.实施方案68的方法,其中共挤出所述至少一个药物洗脱组件包含共挤出层叠在所述第二共挤出部分上的所述第一共挤出部分。
- [0597] 实施方案72.实施方案68-71任一项的方法,其中第一共挤出部分与第二共挤出部分以4:1的比例存在。
- [0598] 实施方案73.实施方案68-72任一项的方法,其中第一共挤出部分包含35-50wt %的丁丙诺啡。
- [0599] 实施方案74.实施方案68-73任一项的方法,其中第一共挤出部分包含2-7wt %的纳洛酮。
- [0600] 实施方案75.实施方案68-74任一项的方法,其中第一共挤出部分包含35-50wt %的聚己内酯。
- [0601] 实施方案76.实施方案68-75任一项的方法,其中第一共挤出部分包含聚乙二醇和泊洛沙姆。
- [0602] 实施方案77.实施方案68-76任一项的方法,其中第二共挤出部分包含30-50wt %的纳洛酮。
- [0603] 实施方案78.实施方案68-77任一项的方法,其中第二共挤出部分包含50-60wt %的聚己内酯。
- [0604] 实施方案79.实施方案68-78任一项的方法,其中第二共挤出部分包含泊洛沙姆。
- [0605] 实施方案80.实施方案64-79任一项的方法,其中至少一个共挤出的药物洗脱组件包含30mg-40mg的丁丙诺啡或其盐。
- [0606] 实施方案81.实施方案64-80任一项的方法,其中至少一个共挤出的药物洗脱组件包含8mg-15mg的纳洛酮或其盐。
- [0607] 实施方案82.实施方案64-81任一项的方法,其中胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂,所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端,其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸,并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个共挤出的药物洗脱组件。
- [0608] 实施方案83.实施方案82的方法,其中多个臂包含六个臂。
- [0609] 实施方案84.实施方案82或83的方法,其中多个臂中的至少两个臂包含至少一个

共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。

[0610] 实施方案85.实施方案82或83的方法,其中多个臂中的至少三个臂包含至少一个共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。

[0611] 实施方案86.实施方案82或83的方法,其中多个臂中的六个臂包含至少一个共挤出药物洗脱组件中的共挤出药物洗脱组件。

[0612] 实施方案87.实施方案82-86任一项的方法,其中多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段,该聚合物接头区段包含聚己内酯。

[0613] 实施方案88.实施方案87的方法,其中多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段,该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙烷。

[0614] 实施方案89.实施方案88的方法,其中多个臂中的每个臂包含与第一崩解基质区段连接的第一惰性区段,该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0615] 实施方案90.实施方案89的方法,其中多个臂的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段,该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。

[0616] 实施方案91.实施方案90的方法,其中多个臂中的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的第二惰性区段,该第二惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0617] 实施方案92.实施方案91的方法,其中多个臂中的第一臂包含连接至第二惰性区段的至少一个共挤出药物洗脱组件的共挤出药物洗脱组件。

[0618] 实施方案93.实施方案91的方法,其中多个臂中的第二臂包含与第二惰性区段连接的无活性区段,该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。

[0619] 实施方案94.实施方案92或93的方法,其中多个臂中的每个臂包含与共挤出的药物洗脱组件或无活性区段之一连接的第三惰性区段,该第三惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0620] 实施方案95.实施方案94的方法,其中多个臂中的每个臂包含与第三惰性区段连接的第三崩解基质区段,该第三崩解基质包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);硬脂酸;和聚丙二醇。

[0621] 实施方案96.实施方案95的方法,包含周向连接每个臂的细丝,其中所述周向细丝连接到每个臂的第三崩解基质区段。

[0622] 实施方案97.制备胃驻留系统的方法,包含:挤出至少一个药物洗脱组件,其包含载体聚合物、丁丙诺啡或其盐和纳洛酮或其盐;和将速率调节释放薄膜涂布于所述至少一个药物洗脱组件,其中所述胃驻留系统被配置为在人体胃内维持至少48小时并释放丁丙诺啡至少48小时,并且具有速率调节释放薄膜的所述至少一个药物洗脱组件被构造成在胃内驻留的最先的24小时后释放至少10%的丁丙诺啡或其盐,并且在胃内驻留的最先的24小时内释放至少10%的纳洛酮或其盐。

[0623] 实施方案98.实施方案97的方法,其中速率调节释放薄膜包含聚己内酯和共聚维酮。

[0624] 实施方案99.实施方案98的方法,其中速率调节释放薄膜包含60-90wt%的聚己内酯。

[0625] 实施方案100.实施方案98或99的方法,其中速率调节释放薄膜包含10-40wt %的共聚维酮。

[0626] 实施方案101.实施方案97-100任一项的方法,其中至少一个药物洗脱组件包含35-50wt %的丁丙诺啡。

[0627] 实施方案102.实施方案97-101任一项的方法,其中至少一个药物洗脱组件包含2-7wt %的纳洛酮。

[0628] 实施方案103.实施方案97-102任一项的方法,其中至少一个药物洗脱组件包含35-50wt %的聚己内酯。

[0629] 实施方案104.实施方案97-103任一项的方法,其中至少一个药物洗脱组件包含聚乙二醇和泊洛沙姆。

[0630] 实施方案105.实施方案97-104任一项的方法,其中至少一个药物洗脱组件包含10mg-30mg的丁丙诺啡或其盐。

[0631] 实施方案106.实施方案97-105任一项的方法,其中至少一个药物洗脱组件包含1mg-3mg的纳洛酮或其盐。

[0632] 实施方案107.实施方案97-106任一项的方法,其中胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂,所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端,其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸,并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个药物洗脱组件。

[0633] 实施方案108.实施方案107的方法,其中多个臂包含六个臂。

[0634] 实施方案109.实施方案107或108的方法,其中多个臂中的至少两个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0635] 实施方案110.实施方案107或108的方法,其中多个臂中的至少三个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0636] 实施方案111.实施方案107或108的方法,其中多个臂中的六个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0637] 实施方案112.实施方案107-111任一项的方法,其中多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段,该聚合物接头区段包含聚己内酯。

[0638] 实施方案113.实施方案112的方法,其中多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段,该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙烷。

[0639] 实施方案114.实施方案113的方法,其中多个臂中的每个臂包含与第一崩解基质区段连接的第一惰性区段,该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0640] 实施方案115.实施方案114的方法,其中多个臂的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段,该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。

[0641] 实施方案116.实施方案115的方法,其中多个臂中的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的第二惰性区段,该第二惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0642] 实施方案117.实施方案116的方法,其中多个臂的第一臂包含连接至第二惰性区段的至少一个药物洗脱组件的药物洗脱组件。

[0643] 实施方案118.实施方案117的方法,其中多个臂中的第二臂包含与第二惰性区段连接的无活性区段,该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。

[0644] 实施方案119.实施方案117或118的方法,其中多个臂中的每个臂包含与药物洗脱组件或无活性区段之一连接的第三惰性区段,该第三惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0645] 实施方案120.实施方案119的方法,其中多个臂中的每个臂包含与第三惰性区段连接的第三崩解基质区段,该第三崩解基质包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS);硬脂酸;和聚丙二醇。

[0646] 实施方案121.实施方案120的方法,包含周向连接每个臂的细丝,其中所述周向细丝连接到每个臂的第三崩解基质区段。

[0647] 前述说明书阐述了示例性系统、方法、技术、参数等。然而,应当认识到,这样的描述不旨在作为对本公开的范围的限制,而是作为示例性实施方案的描述提供。

[0648] 尽管本文的说明书使用术语第一、第二等来描述各种要素,但是这些要素不应受术语的限制。这些术语仅用于将一个要素与另一个要素区分开。

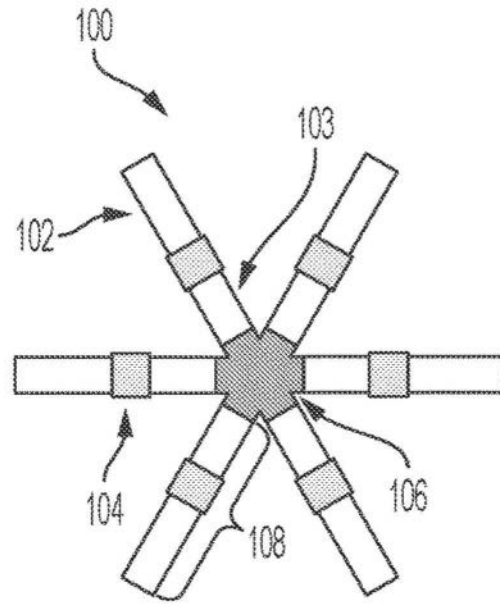


图1A

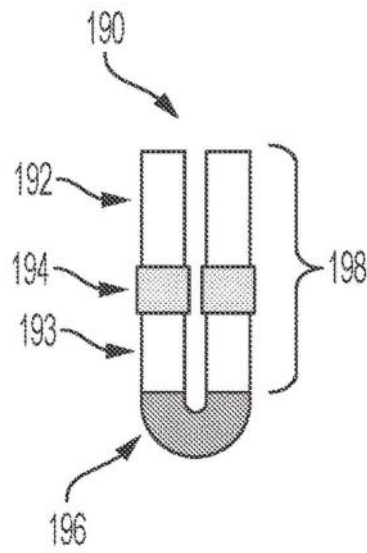


图1B

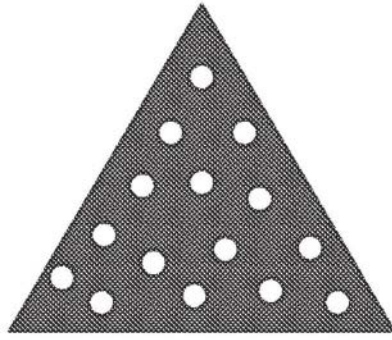


图2A

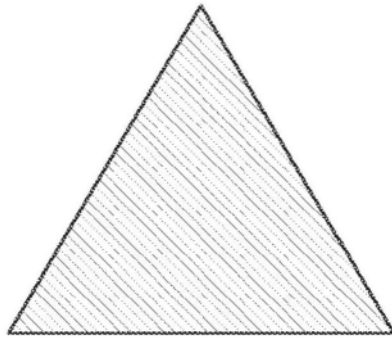


图2B

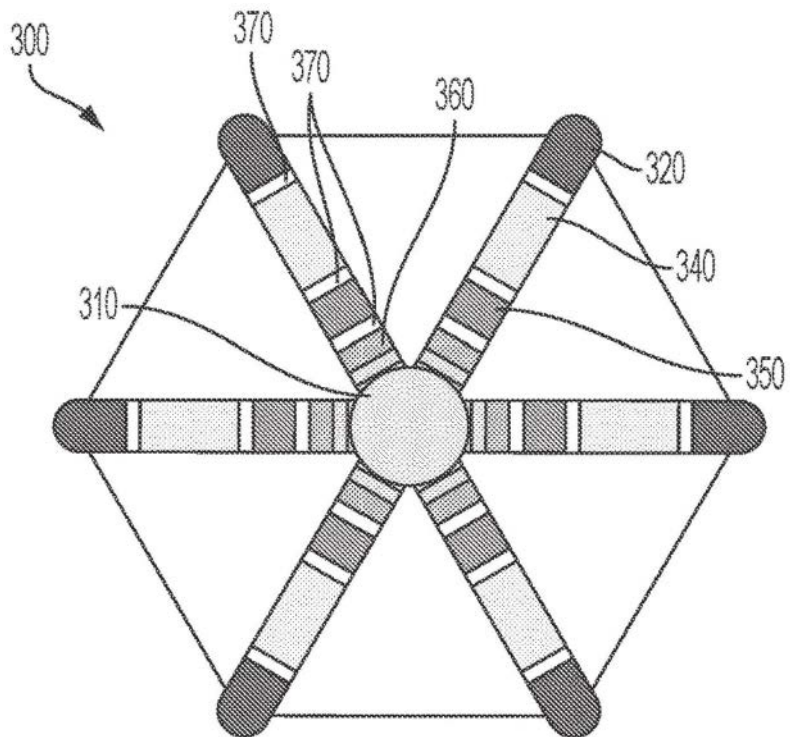


图3A

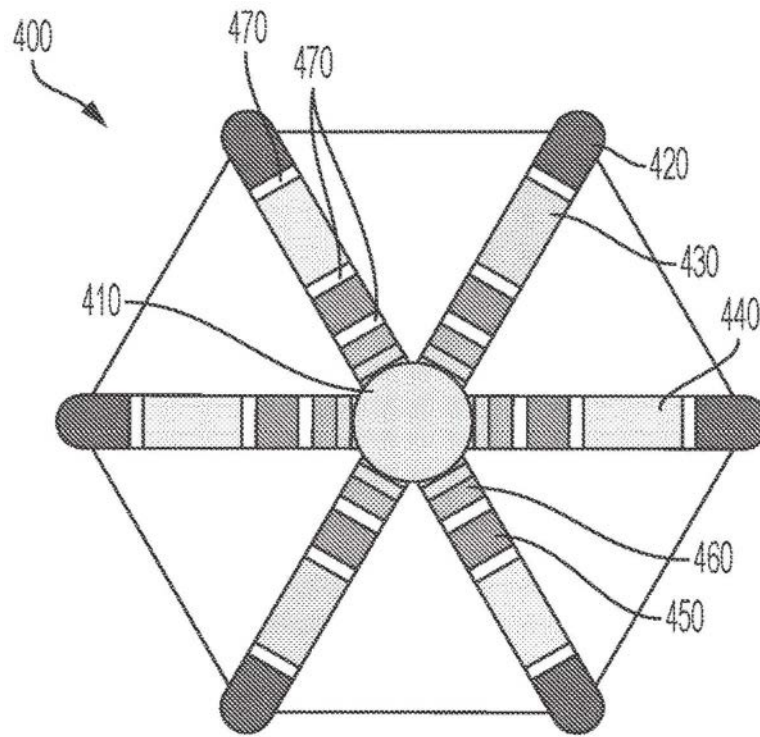


图3B

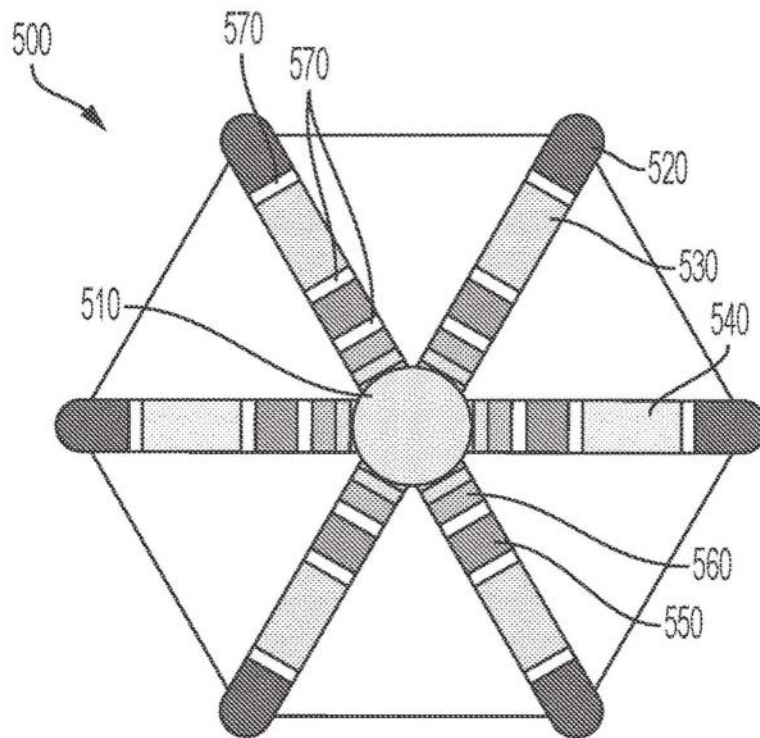


图3C

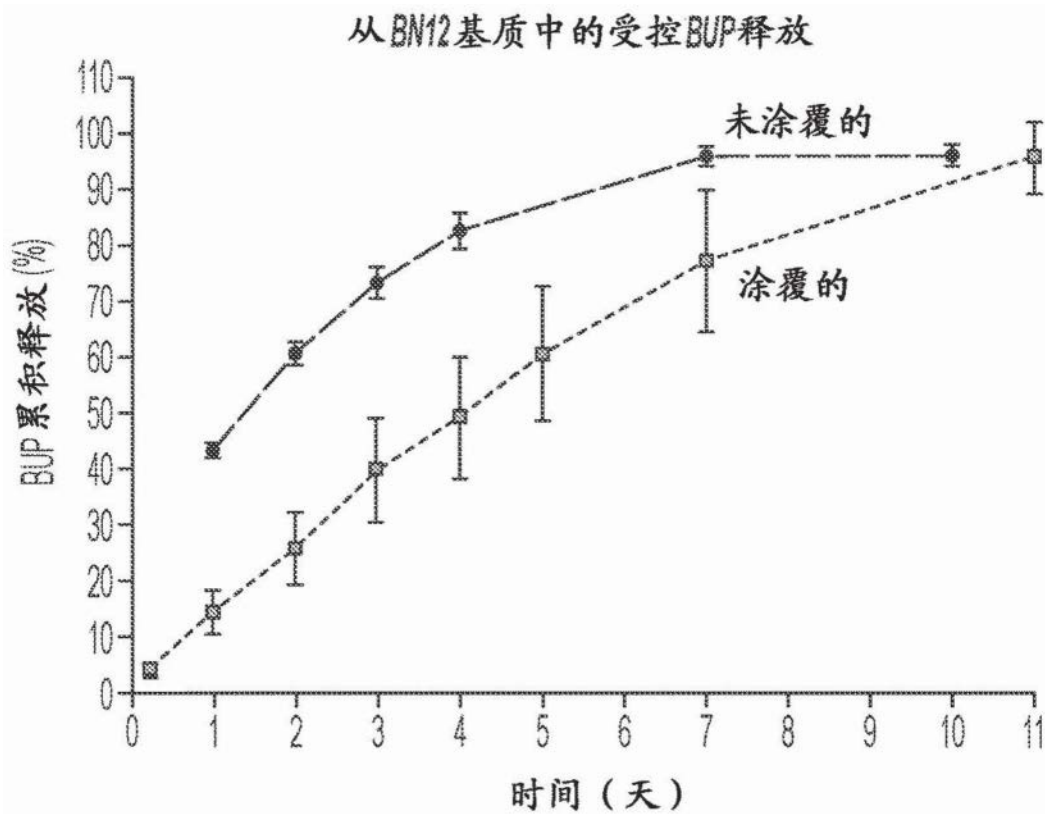


图4A

1天内从未涂覆和涂覆的BN12基质中的NAL完全释放

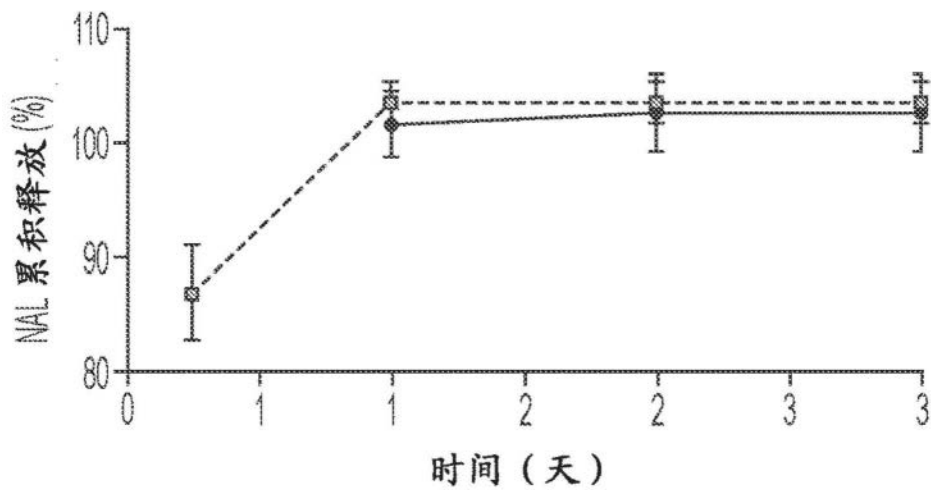


图4B

基质1: 速释具有10:1 BUP:NAL的基于PCL的基质在7天内达到100% BUP释放

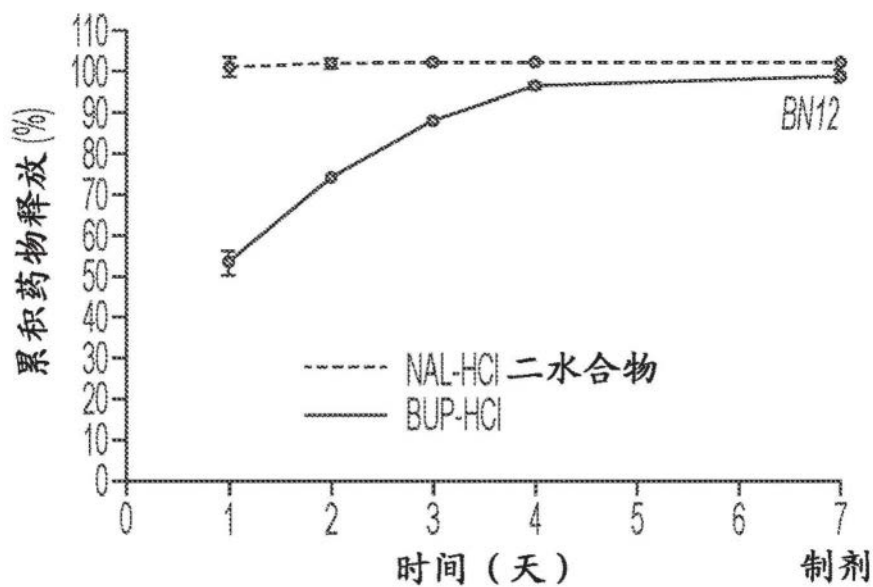


图5A

基质2: 仅具有至多40% NAL(无BUP)的基于PCL的基质控制NAL释放7天

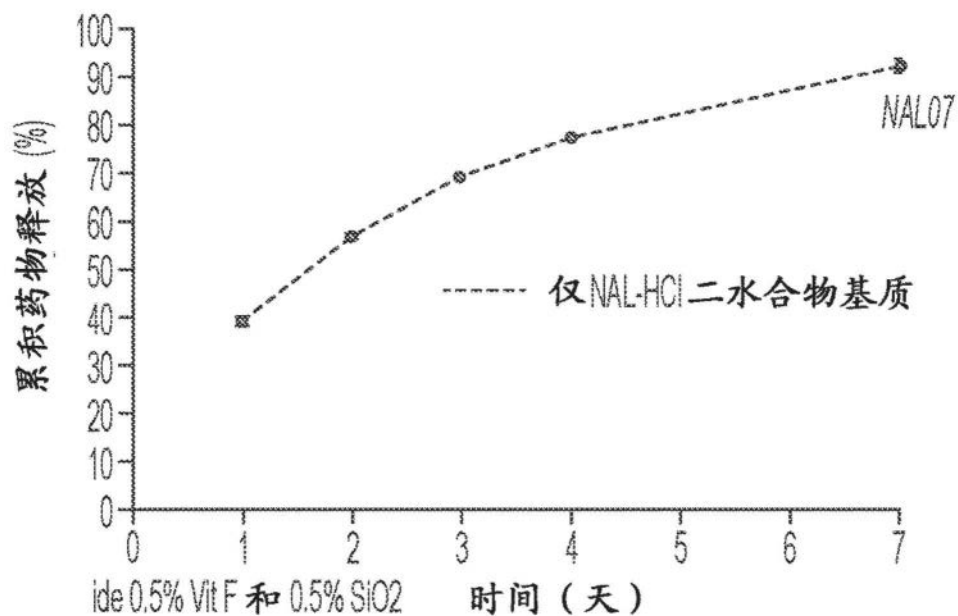


图5B

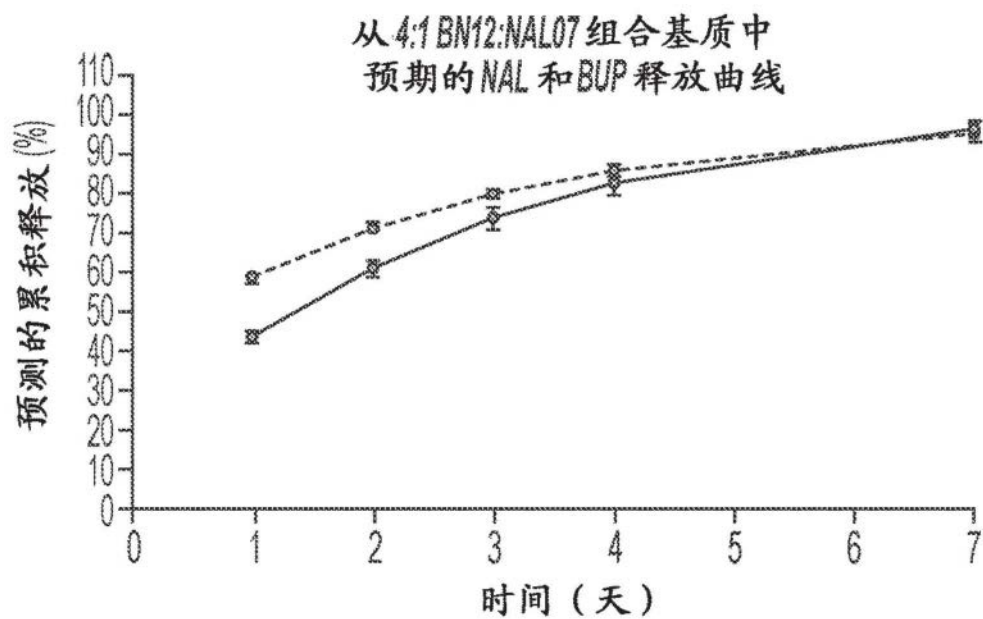
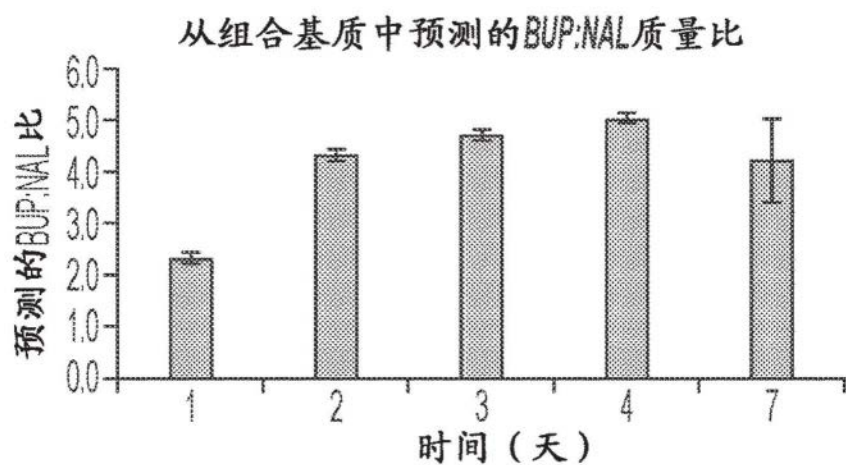


图6A



在预测口服剂型（舒倍生）的情况下通过静脉内
注射时使用4:1 BUP:NAL比的最强戒断效应

图6B

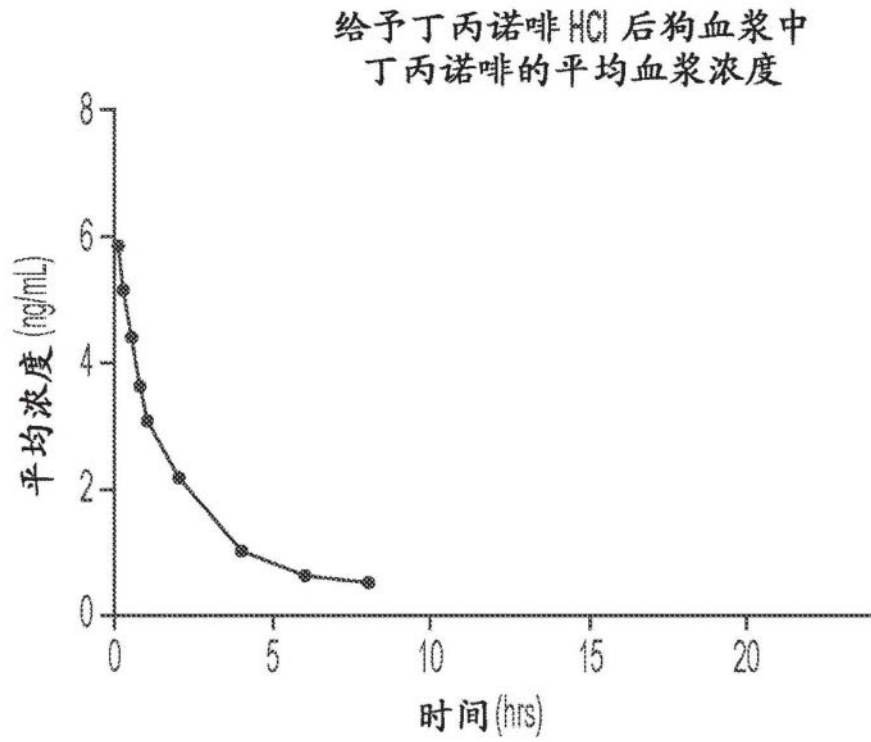


图7A

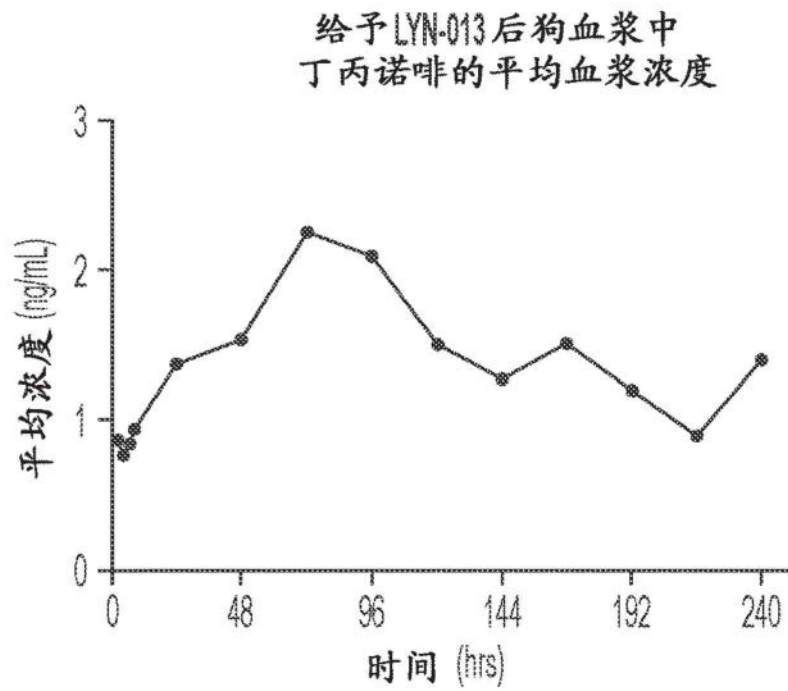


图7B

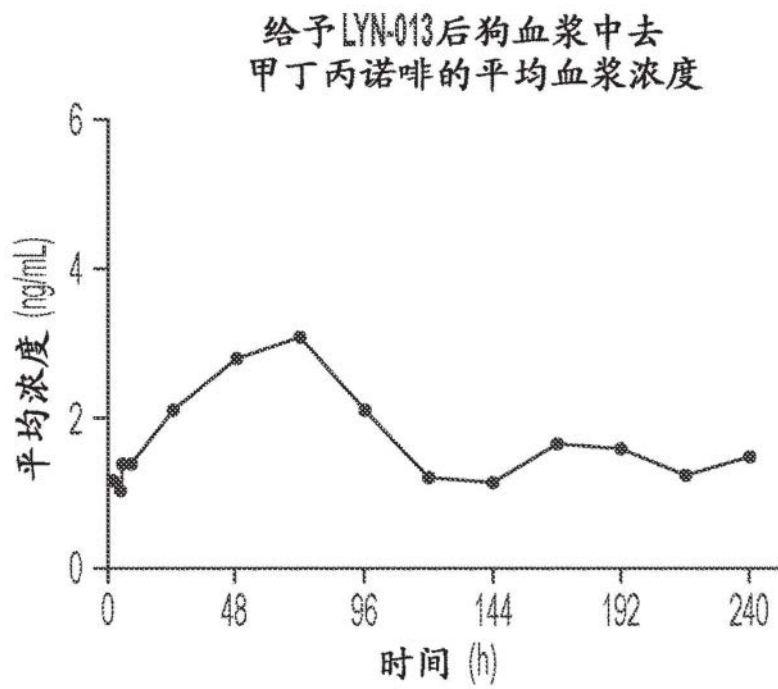


图7C

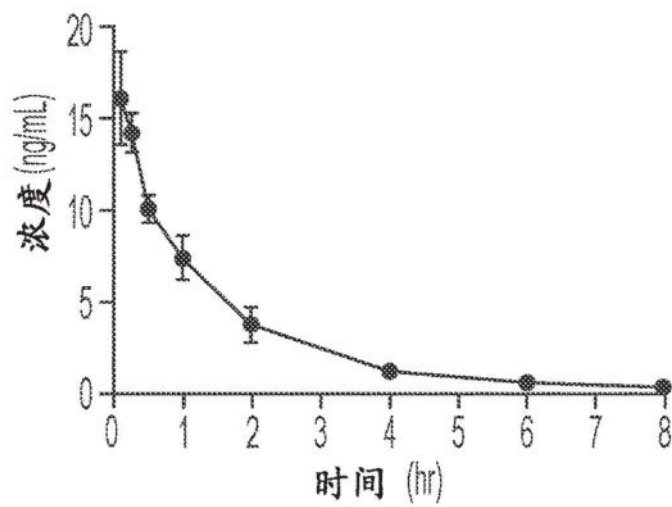


图8A

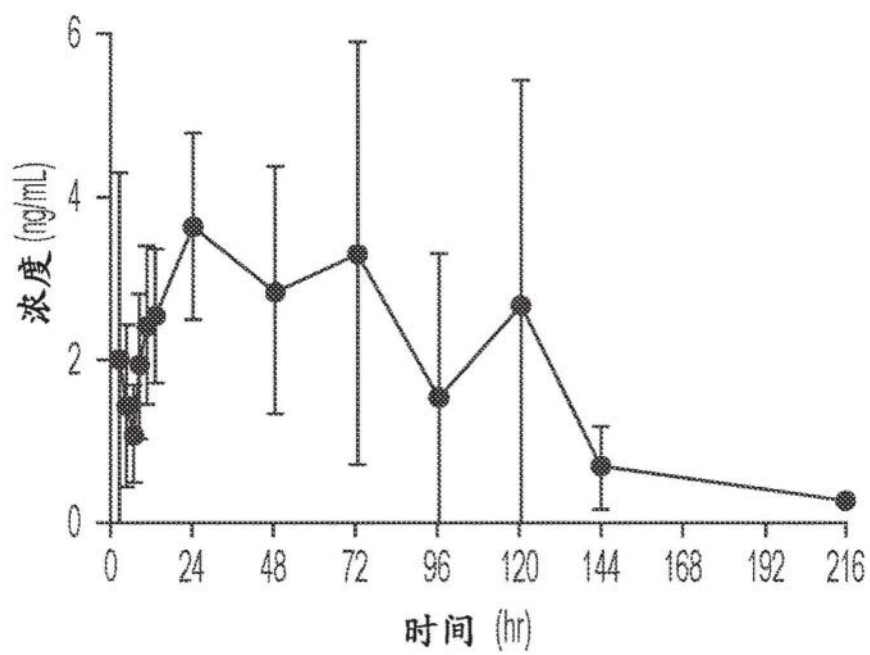


图8B

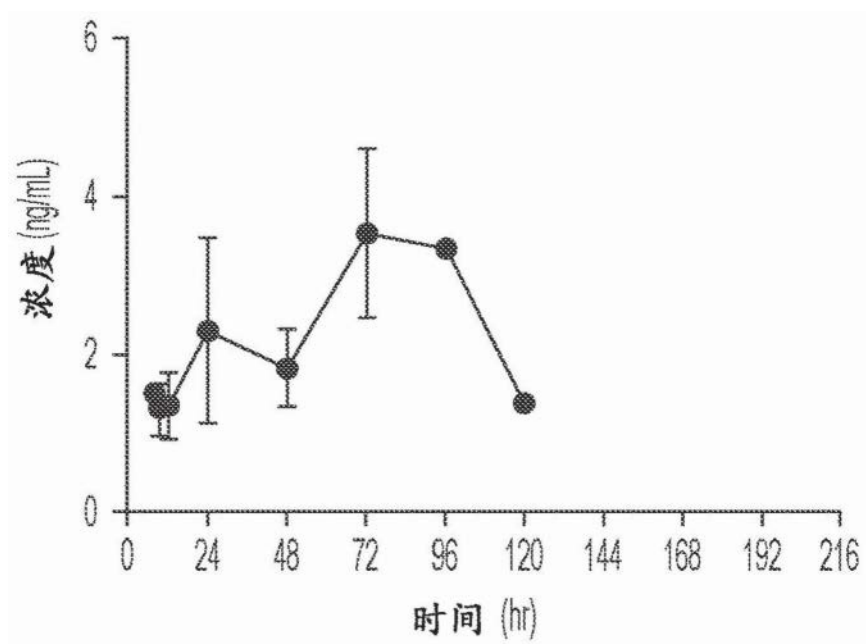


图8C