

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2019-532947

(P2019-532947A)

(43) 公表日 令和1年11月14日 (2019. 11. 14)

(51) Int. Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 K 31/13 (2006. 01)	A 6 1 K 31/13	4 C 0 7 6
A 6 1 K 47/32 (2006. 01)	A 6 1 K 47/32	4 C 2 0 6
A 6 1 K 47/34 (2017. 01)	A 6 1 K 47/34	
A 6 1 P 25/00 (2006. 01)	A 6 1 P 25/00	
A 6 1 P 25/28 (2006. 01)	A 6 1 P 25/28	
審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 170 頁) 最終頁に続く		

(21) 出願番号	特願2019-516937 (P2019-516937)	(71) 出願人	518137726
(86) (22) 出願日	平成29年9月29日 (2017. 9. 29)		リンドラ, インコーポレイティド
(85) 翻訳文提出日	令和1年5月17日 (2019. 5. 17)		アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02
(86) 国際出願番号	PCT/US2017/054608		472, ウォータータウン, グローブ ス
(87) 国際公開番号	W02018/064630		トリート 65, スイート 301
(87) 国際公開日	平成30年4月5日 (2018. 4. 5)	(74) 代理人	100099759
(31) 優先権主張番号	62/517, 718		弁理士 青木 篤
(32) 優先日	平成29年6月9日 (2017. 6. 9)	(74) 代理人	100123582
(33) 優先権主張国・地域又は機関			弁理士 三橋 真二
	米国 (US)	(74) 代理人	100117019
(31) 優先権主張番号	62/490, 466		弁理士 渡辺 陽一
(32) 優先日	平成29年4月26日 (2017. 4. 26)	(74) 代理人	100141977
(33) 優先権主張国・地域又は機関			弁理士 中島 勝
	米国 (US)	(74) 代理人	100150810
			弁理士 武居 良太郎
		最終頁に続く	

(54) 【発明の名称】 アダマンタン系薬物の持続的送達のための胃内滞留システム

(57) 【要約】

本発明は、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩、例えばメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を投与するための胃内滞留システム、ならびにそのようなシステムを製造及び使用方法を提供する。このシステムは薬物の持続放出を提供し、薬物が患者に投与されるべき頻度を低減する。胃内滞留システム、又は胃内滞留システムのセグメント若しくは細長部材などの胃内滞留システムの成分は、胃内滞留システム内に存在するアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の放出に対して良好な制御を提供する放出速度調節フィルムを有し得る。このフィルムのいくつかの例は、アルコールへの曝露時にアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩のバースト放出に対する耐性を提供することができる。

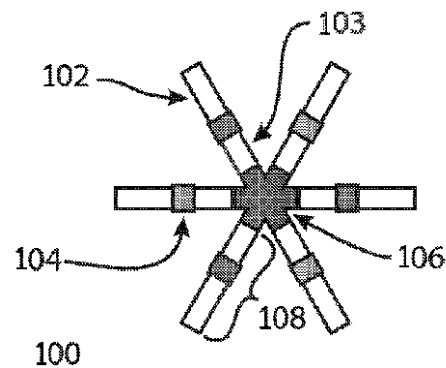


FIG. 1A

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む胃内滞留システムであって、ここで

前記胃内滞留システムは、圧縮形状及び非圧縮形状を有し、

前記胃内滞留システムは、中心エラストマーに固定された複数の細長部材を含み、

ここで少なくとも 1 つの細長部材は、

担体ポリマー、

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩、及び

少なくとも 1 つの細長部材の表面にコーティングされた放出速度調節ポリマーフィルムとを含み、

ここで前記胃内滞留システムは、前記アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を特定の胃内滞留期間にわたって放出するように構成されている、上記システム。

【請求項 2】

前記細長部材は、リンカーを介して前記中心エラストマーに固定されており、前記リンカーは、特定の胃内滞留期間後に胃内滞留システムが幽門を通過することを可能にするように、弱化又は劣化するように構成されている、請求項 1 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 3】

少なくとも 1 つの細長部材は、リンカーによって結合された少なくとも 2 つのセグメントを含み、前記リンカーは、特定の胃内滞留期間後に胃内滞留システムが幽門を通過することを可能にするように、弱化又は劣化するように構成されている、請求項 1 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 4】

前記アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、メマンチン、アマンタジン、アダプロミン、ニトロメマンチン、リマンタジン、プロマンタン、トロマンタジン、及びネラメキサン、ならびにメマンチン、アマンタジン、アダプロミン、ニトロメマンチン、リマンタジン、プロマンタン、トロマンタジン、及びネラメキサンのいずれか 1 つの医薬的に許容し得る塩から成る群から選択される、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 5】

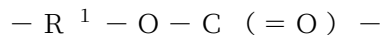
前記アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、メマンチン及びメマンチンの医薬的に許容し得る塩からなる群から選択される、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 6】

前記放出速度調節ポリマーフィルムが 1 つ又はそれ以上のポリエステル物質を含む、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 7】

前記ポリマーフィルムが、式：



(式中、 R^1 は、 C_{12} アルキレン基、2～12 個の炭素原子を含有するエーテル、及び 3～12 個の炭素原子を含有するポリエーテルからなる群から選択される) の繰り返し単位を有するポリエステルを含む、請求項 6 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 8】

前記ポリマーフィルムがポリカプロラク톤を含む、請求項 7 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 9】

前記ポリマーフィルムがポロゲンをさらに含む、請求項 7 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 10】

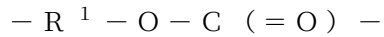
前記ポロゲンが、ポビドン、コポビドン、及びポリオキシヒマシ油からなる群から選択される、請求項 9 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 1 1】

前記放出速度調節ポリマーフィルムが1つ又はそれ以上のポリエステル物質を含む、請求項 1～5 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 1 2】

前記ポリマーフィルムが、式：



(式中、 R^1 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン基、2～12 個の炭素原子を含有するエーテル、及び 3～12 個の炭素原子を含有するポリエーテルからなる群から選択される) の繰り返し単位を有するポリエステルを含む、請求項 1 1 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 1 3】

前記ポリマーフィルムがポリカプロラクトン又はポリジオキサノンを含む、請求項 1 2 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 1 4】

前記ポリマーフィルムが約 10,000～約 150,000 Mn のポリカプロラクトンを含む、請求項 1 3 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 1 5】

前記ポリマーフィルムが約 80,000 Mn～約 110,000 Mn のポリカプロラクトンを含む、請求項 1 3 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 1 6】

前記ポリマーフィルムが約 90,000 Mn のポリカプロラクトンを含む、請求項 1 3 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 1 7】

前記ポリマーフィルムが約 1.5 dL/g～約 2.1 dL/g の固有粘度を有するポリカプロラクトンを含む、請求項 1 3 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 1 8】

前記ポリマーフィルムがポロゲンをさらに含む、請求項 1～17 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 1 9】

前記ポロゲンが、水溶性ポリマー、水溶性小分子、無機塩、又は有機塩を含む、請求項 1 8 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 2 0】

前記ポロゲンが約 5 重量%～約 30 重量%の前記フィルムを含む、請求項 1 8 又は 1 9 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 2 1】

請求項 1 8～20 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システムであって、前記ポロゲンが、アルカリ金属塩、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、硝酸カリウムなど、アルカリ土類金属塩、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、遷移金属塩、塩化第 2 鉄、硫酸第 1 鉄、硫酸亜鉛、塩化第 2 銅、サッカライド、糖類、例えばスクロース、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトース、アルドヘキソース、アルトロース、タロース、ラクトース、セルロース、単糖類、二糖類、水溶性多糖類、ソルビトール、マンニトール、有機脂肪族及び芳香族油、ジオール及びポリオールを、多価アルコール、ポリ(アルキレングリコール)、ポリグリコール、アルキレングリコール、ポリ(a, m)アルキレンジオールエステル、アルキレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、水溶性ポリマー材料、ポロキサマー、ヒプロメロース(HPMC)、コリフォルRH40、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル(PVAc)、ポリエチレングリコール(PEG)、ソルプルス(ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、及びポリエチレングリコールのコポリマー)、コポビドン、オイドラギット(E、RS、RL)、ポリ(メチルビニルエーテル-alt-無水マレイン酸)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリソルベート、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリデキストロ

10

20

30

40

50

ース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリアクリル酸（カルボポール）、架橋PVP（クロスポビドン）、架橋セルロース（クロスカルメロース）、ケイ酸カルシウム、キサンタンガム、ジェランガムから成る群から選択される、上記システム。

【請求項22】

前記ポロゲンが、ポビドン、コポビドン、及びポリオキシヒマシ油からなる群から選択される、請求項18～20のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項23】

前記ポリマーフィルムが可塑剤をさらに含む、請求項1～22のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項24】

前記可塑剤が、クエン酸トリエチル、トリアセチン、PEG、ポロキサマー、クエン酸トリブチル、又はセバシン酸ジブチルを含む、請求項23に記載の胃内滞留システム。

【請求項25】

前記可塑剤が、約5重量%～約30重量%のフィルムを含む、請求項23又は請求項24に記載の胃内滞留システム。

【請求項26】

前記ポリマーフィルムが粘着防止剤をさらに含む、請求項1～25のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項27】

前記粘着防止剤が、ステアリン酸マグネシウム、タルク、及びモノステアリン酸グリセロールからなる群から選択される、請求項26に記載の胃内滞留システム。

【請求項28】

前記担体ポリマーがポリラクトンを含む、請求項1～27のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項29】

ポリラクトンがポリカプロラクトンを含む、請求項28に記載の胃内滞留システム。

【請求項30】

ポリカプロラクトンが約60,000～約100,000の平均Mnを有する、請求項29に記載の胃内滞留システム。

【請求項31】

ポリカプロラクトンが約75,000～約85,000の平均Mnを有する、請求項29に記載の胃内滞留システム。

【請求項32】

ポリカプロラクトンが約80,000の平均Mnを有する、請求項29に記載の胃内滞留システム。

【請求項33】

前記細長部材が、少なくとも1種の賦形剤をさらに含む、請求項1～32のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項34】

前記少なくとも1種の賦形剤がポリアルキレングリコールを含む、請求項33に記載の胃内滞留システム。

【請求項35】

前記ポリアルキレングリコールが、ポリエチレングリコール（PEG）、ポリプロピレングリコール（PPG）、及びPEGとPPGとのブロックコポリマーからなる群から選択される、請求項34に記載の胃内滞留システム。

【請求項36】

前記ポリアルキレングリコールがPEGとPPGとのブロックコポリマーを含む、請求項34に記載の胃内滞留システム。

【請求項37】

前記 PEG と PPG とのブロックコポリマーが、 $\text{H}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_x-(\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_y-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_z-\text{OH}$ を含み、 x 及び z は約 101 であり、 y は約 56 である、請求項 34 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 38】

前記細長部材が酸化防止剤をさらに含む、請求項 1～37 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 39】

前記細長部材がシリカをさらに含む、請求項 1～38 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 40】

前記中心エラストマーがシリコーンゴムを含む、請求項 1～39 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 41】

前記複数の細長部材が少なくとも 3 つの細長部材を含む、請求項 1～40 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 42】

前記複数の細長部材が 6 つの細長部材である、請求項 1～40 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 43】

前記システムが、ヒト患者に投与された場合、約 4 日～約 8 日の胃内滞留期間を有する、請求項 1～42 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 44】

前記システムが、ヒト患者に投与された場合、約 7 日～約 10 日の胃内滞留期間を有する、請求項 1～42 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 45】

前記システムが、水性環境において最初の 24 時間の間に、前記システム内に存在するアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の初期量の約 10%～20% が溶解することを特徴とする溶解プロファイルを有するように構成されている、請求項 1～44 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 46】

前記システムが、水性環境において最初の 48 時間の間に、前記システム内に存在するアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の初期量の約 20%～40% が溶解することを特徴とする溶解プロファイルを有するように構成されている、請求項 1～44 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 47】

前記システムが、水性環境において最初の 2 日間に、1 日当たり約 20 mg～約 36 mg のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を溶出するように構成されている、請求項 1～44 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 48】

前記アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、メマンチン又はメマンチンの医薬的に許容し得る塩である、請求項 45～47 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 49】

前記水性環境が哺乳動物の胃である、請求項 45～48 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 50】

前記水性環境がヒト患者の胃である、請求項 45～48 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 51】

前記水性環境が、模擬胃液、絶食状態模擬胃液、又は摂食状態模擬胃液である、請求項

10

20

30

40

50

45～48のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項52】

請求項1～51のいずれか1項に記載の胃内滞留システムであって、

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の t_{max} が、約25時間±15時間であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の C_{max}/D （ D は、前記胃内滞留システム内のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩のミリグラム単位の総質量である）が、約 $1\text{ ng/mL/mg} \pm 0.5\text{ ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

10

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の C_{max}/D' （ D' は、胃内滞留期間中に胃内滞留システムから放出されたアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩のミリグラム単位の総質量である）が、約 $1\text{ ng/mL/mg} \pm 0.5\text{ ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後0～72時間のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の AUC/D が、約 $55\text{ 時間} \cdot \text{ng/mL/mg} \pm 25\text{ 時間} \cdot \text{ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

20

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後0～72時間のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の AUC/D' が約 $55\text{ 時間} \cdot \text{ng/mL/mg} \pm 25\text{ 時間} \cdot \text{ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容される塩の C_{max} が、約 $30\text{ ng/mL} \pm 15\text{ ng/mL}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後0～72時間のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の AUC が約 $1500\text{ 時間} \cdot \text{ng/mL} \pm 750\text{ 時間} \cdot \text{ng/mL}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

30

前記胃内滞留システムは、定常状態のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容される塩の変動 F が約 $40\% \pm 35\%$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{max,ss}$ が約 $140\text{ ng/mL} \pm 50\text{ ng/mL}$ であることを特徴とする、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{min,ss}$ が約 $90\text{ ng/mL} \pm 40\text{ ng/mL}$ である（但し、 $C_{min,ss}$ は $C_{max,ss}$ より小さい）ことを特徴とする、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

40

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{ave,ss}$ が約 $115\text{ ng/mL} \pm 15\text{ ng/mL}$ である（但し、 $C_{ave,ss}$ は $C_{min,ss}$ より大きく、 $C_{ave,ss}$ は $C_{max,ss}$ より小さい）ことを特徴とする、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の AUC_{τ} が約 $2750\text{ 時間} \cdot \text{ng/mL} \pm 750\text{ 時間} \cdot \text{ng/mL}$ であることを特徴とする、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成される、上記システム。

50

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{max, ss}$ が約 $140 \text{ ng/mL} \pm 50 \text{ ng/mL}$ である、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成され、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{min, ss}$ が約 $90 \text{ ng/mL} \pm 40 \text{ ng/mL}$ である、定常状態でヒトのインビボ血漿プロファイルを提供するように構成され（但し、その $C_{min, ss}$ は $C_{max, ss}$ よりも小さい）、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{ave, ss}$ が約 $115 \text{ ng/mL} \pm 15 \text{ ng/mL}$ である、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成され（但し、 $C_{ave, ss}$ は $C_{min, ss}$ より大きく、 $C_{ave, ss}$ は $C_{max, ss}$ より小さい）、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の AUC_{τ} が約 $2750 \text{ 時間} \cdot \text{ng/mL} \pm 750 \text{ 時間} \cdot \text{ng/mL}$ である、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成される、上記システム。

【請求項 53】

前記アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む、請求項 1～52 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 54】

前記システムが、約 80 mg ～約 260 mg のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む、請求項 1～53 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 55】

前記胃内滞留システムが、約 140 mg ～約 420 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む、請求項 1～53 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 56】

前記胃内滞留システムが、約 140 mg ～約 280 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む、請求項 1～53 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 57】

前記胃内滞留システムが、約 196 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む、請求項 1～53 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 58】

担体ポリマー、

アダマンタン系薬物又はその塩を含む、胃内滞留システムであって、

ここで、模擬胃液内のシステムの 7 日間のインキュベーションにわたって、5 日目にシステムから放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量は、2 日目に放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量の少なくとも約 40% であり、及び

ここで、前記システム内のアダマンタン系薬物の総量の少なくとも約 7% は 2 日目に放出され、アダマンタン系薬物の総量の少なくとも約 7% は 5 日目に放出される、上記システム。

【請求項 59】

担体ポリマー、

アダマンタン系薬物又はその塩を含む、胃内滞留システムであって、

ここで、模擬胃液内のシステムの 7 日間のインキュベーションにわたって、7 日目にシステムから放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量は、1 日目に放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量の少なくとも約 20% であり、及び

ここで、システム内のアダマンタン系薬物の総量の少なくとも約 4% は 1 日目に放出され、アダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約 4% は 7 日目に放出される、上記システム。

【請求項 60】

担体ポリマー、

アダマンタン系薬物又はその塩を含む、胃内滞留システムであって、

ここで、放出速度調節ポリマーフィルムは、1時間にわたる40%エタノール/60%模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、1時間にわたる100%模擬胃液内の同等のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出と比較して、約40%高いか又はそれ以下であるように構成されている、上記システム。

【請求項61】

前記アダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムをさらに含む、請求項58～60のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項62】

担体ポリマー、

アダマンタン系薬物又はその塩、及び

アダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムであって、

ここで前記放出速度調節ポリマーフィルムは、1時間にわたる40%エタノール/60%模擬胃液内の前記システムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、1時間にわたる40%エタノール/60%模擬胃液内の第2のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出よりも少なくとも約40%低くなるように構成され、前記第2のシステムは、担体ポリマーとアダマンタン系薬物又はその塩の同じ組合せを含むが、放出速度調節ポリマーフィルムを欠いている、上記システム。

【請求項63】

担体ポリマー、

アダマンタン系薬物又はその塩、及び

アダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムであって、

ここで前記放出速度調節ポリマーフィルムは、最初の6時間にわたる模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、最初の6時間にわたる模擬胃液内の第2のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出よりも少なくとも約40%低くなるように構成され、この第2のシステムは、担体ポリマーとアダマンタン系薬物又はその塩の同じ組合せを含むが、放出速度調節ポリマーフィルムを欠いており、及び、

ここで7日間にわたる模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、システム内に最初に存在するアダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約60%である、上記システム。

【請求項64】

7日間にわたる模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、システム内に最初に存在するアダマンタン系薬物又はその塩の総量の放出の少なくとも約70%である、請求項63に記載の胃内滞留システム。

【請求項65】

7日間にわたる模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、システム内に最初に存在するアダマンタン系薬物又はその塩の総量の放出の少なくとも約80%である、実施態様A63の胃内滞留システム。

【請求項66】

担体ポリマー、

アダマンタン系薬物又はその塩、及び

放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムであって、

ここで前記ポリマーフィルムは、模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出速度の最良適合線形回帰モデルが、最初の7日間にわたって少なくとも約0.8の決定係数 R^2 を有するように、アダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成され、及び

ここで前記システムは、7日間のうちの約40%～約60%の期間内に、アダマンタン系薬物又はその塩の約40%～約60%を放出する、上記システム。

10

20

30

40

50

【請求項 67】

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と担体ポリマーとを含む複数の細長部材と、

少なくとも1つの細長部材をコーティングする放出速度調節ポリマーフィルムとを含む、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムであって、

ここで、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、前記薬物又はその塩が細長部材全体に分布されるように担体ポリマーと混合され、及び

ここで、複数の細長部材は中心エラストマーに結合されており、及び

ここで、前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出を提供する、上記システム。

10

【請求項 68】

前記細長部材が、賦形剤及び酸化防止剤からなる群から選択される1つ又はそれ以上の追加の成分をさらに含み、

ここで、前記1つ又はそれ以上の追加の成分は、薬物又はその塩及び1つ又はそれ以上の追加の成分が細長部材全体に分布されるように、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩及び担体ポリマーと混合される、請求項67に記載の胃内滞留システム。

【請求項 69】

担体ポリマーと、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、存在する場合は1つ又はそれ以上の追加の成分とを溶融し及び一緒に混合することによって、担体ポリマーが、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩、及び存在する場合は1つ又はそれ以上の追加の成分と混合される、請求項67又は請求項68に記載の胃内滞留システム。

20

【請求項 70】

前記細長部材はリンカーを介して前記中心エラストマーに結合され、前記リンカーは弱化又は劣化して、特定の胃内滞留期間の後、胃内滞留システムが幽門を通過することを可能にするように構成される、実施態様A 67～69のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 71】

少なくとも1つの細長部材がリンカーによって結合された少なくとも2つのセグメントを含み、前記リンカーは弱化又は劣化して、特定の胃内滞留期間の後、胃内滞留システムが幽門を通過することを可能にするように構成される、請求項67～69のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

30

【請求項 72】

前記細長部材をポリマーフィルム配合物の溶液でコーティングしてフィルムコーティングされた細長部材を製造し、

フィルムコーティングされた細長部材を乾燥することにより、

前記放出速度調節ポリマーフィルムが前記細長部材上にコーティングされる、請求項70に記載の胃内滞留システム。

【請求項 73】

前記セグメントをポリマーフィルム配合物の溶液でコーティングしてフィルムコーティングされたセグメントを製造し、

フィルムコーティングされたセグメントを乾燥することにより、

前記放出速度調節ポリマーフィルムが前記セグメント上にコーティングされる、請求項71に記載の胃内滞留システム。

40

【請求項 74】

前記コーティングがディップコーティングによって行われる、請求項72又は請求項73に記載の胃内滞留システム。

【請求項 75】

前記コーティングがパンコーティングによって行われる、請求項72又は請求項73に記載の胃内滞留システム。

50

【請求項 76】

前記コーティングが噴霧コーティングによって行われる、請求項 72 又は請求項 73 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 77】

前記コーティングが流動床コーティングによって行われる、請求項 72 又は請求項 73 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 78】

ポリマーフィルム配合物の溶液に使用される前記溶媒が有機溶媒を含む、請求項 72 ～ 77 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 79】

ポリマーフィルム配合物に使用される前記溶媒が、酢酸エチル、ジクロロメタン、アセトン、イソプロピルアルコール、又はこれらの任意の組み合わせを含む、請求項 78 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 80】

ポリマーフィルムと、担体ポリマー及びアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の混合物とを同時押出ししてセグメント又は細長部材を形成することによって調製される、放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムのセグメント、又は放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムの細長部材。

【請求項 81】

ポリマーフィルムと、担体ポリマー及びアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の混合物とを同時押出ししてセグメント又は細長部材を形成することを含む、

放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムのセグメント又は放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムの細長部材の、製造方法。

【請求項 82】

胃内滞留システムの製造方法であって、

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む薬剤を担体ポリマーと混合して、担体ポリマー—薬物混合物又は担体ポリマー—薬物塩混合物を形成して、薬剤又はその塩が担体ポリマー—薬物混合物又は担体ポリマー—薬物塩混合物全体に分布されるようにする工程と、

担体ポリマー—薬物混合物又は担体ポリマー—薬物塩混合物から複数の細長部材を形成する工程（前記薬剤又はその塩は細長部材全体に分布される）と、

複数の細長部材を放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングする工程と、

複数の細長部材を中心エラストマーに結合させる工程とを含む、上記方法。

【請求項 83】

少なくとも 1 つの細長部材が、リンカーによって結合された少なくとも 2 つのセグメントを含み、前記リンカーは、これらが、特定の胃内滞留期間後に各細長部材の少なくとも 2 つのセグメントにもはや結合しないように構成されている、請求項 82 に記載の方法。

【請求項 84】

胃内滞留システムの製造方法であって、

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む薬剤を担体ポリマーと混合して、担体ポリマー—薬物混合物又は担体ポリマー—薬物塩混合物を形成して、薬剤又はその塩が担体ポリマー—薬物混合物又は担体ポリマー—薬物塩混合物全体に分布されるようにする工程と、

担体ポリマー—薬物混合物又は担体ポリマー—薬物塩混合物から複数のセグメントを形成する工程（前記薬剤又はその塩はセグメント全体に分布される）と、

セグメントを放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングする工程と、

リンカーにより少なくとも 2 つのセグメントと一緒に結合させて細長部材を作製することにより、複数の細長部材を形成する工程と、

10

20

30

40

50

複数の細長部材を中心エラストマーに結合させる工程とを含む、上記方法。

【請求項 8 5】

賦形剤及び酸化防止剤からなる群から選択される 1 つ又はそれ以上の追加の成分を、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩及び担体ポリマーと混合して、前記薬物又はその塩及び 1 つ又はそれ以上の追加の成分が、担体ポリマー-薬物混合物又は担体ポリマー-薬物塩混合物全体に分布されるようにする工程をさらに含む、請求項 8 2～8 4 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 6】

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、存在する場合は 1 つ又はそれ以上の追加の成分との混合が、担体ポリマーと、薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、存在する場合は 1 つ又はそれ以上の追加の成分とを、一緒に溶融及び混合することを含む、請求項 8 2～8 5 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 7】

細長部材がリンカーを介して中心エラストマーに結合され、リンカーが、特定の胃内滞留期間後にもはや細長部材を中心エラストマーに結合しないように構成される、請求項 8 2～8 6 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 8】

細長部材又はセグメント上への放出速度調節ポリマーフィルムのコーティングが、ポリマーフィルム配合物の溶液で細長部材又はセグメントをコーティングして、フィルムコーティングされた細長部材又はフィルムコーティングされたセグメントを製造する工程と、

フィルムコーティングされた細長部材又はフィルムコーティングされたセグメントを乾燥する工程とを含む、請求項 8 2～8 7 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 8 9】

前記コーティングがディップコーティングを含む、請求項 8 2～8 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 0】

前記コーティングがパンコーティングを含む、請求項 8 2～8 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 1】

前記コーティングが噴霧コーティングを含む、請求項 8 2～8 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 2】

前記コーティングが流動床コーティングを含む、請求項 8 2～8 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 3】

ポリマーフィルム配合物の溶液に使用される溶媒が有機溶媒を含む、請求項 8 8～9 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 9 4】

ポリマーフィルム配合物に使用される溶媒が、酢酸エチル、ジクロロメタン、アセトン、イソプロピルアルコール、又はこれらの任意の組み合わせを含む、請求項 9 3 に記載の方法。

【請求項 9 5】

請求項 8 2～9 4 の方法のいずれかによって作製された胃内滞留システム。

【請求項 9 6】

ポリマーフィルムと、担体ポリマー及びアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の混合物とを同時押出しして、セグメント又は細長部材を形成する工程を含む、

放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムのセグメント又は放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムの細長部材を作製する方法。

【請求項 97】

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、水性環境において薬物又はその塩の持続放出を提供するように改変された成分とを含む、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムであって、

水性環境において最初の 24 時間の間にシステム内に存在する薬物の初期量の約 10 % ~ 20 % が溶解することを特徴とする溶解プロフィールを有する、上記システム。

【請求項 98】

前記システムが、水性環境において最初の 48 時間の間にシステム内に存在する薬物の初期量の約 20 % ~ 40 % が溶解することを特徴とする溶出プロフィールを有する、請求項 97 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 99】

前記システムが、水性環境において 1 日当たり約 20 mg ~ 約 36 mg の薬物を溶出する、請求項 97 又は請求項 98 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 100】

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩がメマンチン又はメマンチンの医薬的に許容し得る塩である、請求項 97 ~ 99 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 101】

水性環境がヒト患者の胃である、請求項 97 ~ 100 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 102】

水性環境が模擬胃液である、請求項 97 ~ 100 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 103】

前記システムが、ヒト患者に投与された場合、少なくとも約 4 日間の胃内滞留期間を有する、請求項 97 ~ 101 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 104】

前記システムが約 7 日間の胃内滞留期間を有する、請求項 103 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 105】

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、薬物又はその塩の持続放出を提供するように改変された成分と混合されている、請求項 97 ~ 104 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 106】

薬物又はその塩の持続放出を提供するように改変された成分が、担体ポリマー及び少なくとも 1 種の賦形剤を含む、請求項 105 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 107】

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、水性環境においてアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出を提供するように改変された成分とを含む、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムであって、

水性環境において最初の 24 時間の間に、システム内に存在するアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の初期量の約 10 % ~ 20 % が溶解することを特徴とする溶解プロフィールを有する、上記システム。

【請求項 108】

セグメントが、

担体ポリマー、

アダマンタン系薬物又はその塩、及び

アダマンタン系薬物の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムのセグメントであって、

模擬胃液内でのセグメントの 7 日間のインキュベーションにわたって、5 日目にセグメント放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量は、2 日目に放出されるアダマンタン

10

20

30

40

50

系薬物又はその塩の量の少なくとも約40%であり、及び、

セグメント内のアダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約7%は2日目に放出され、アダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約7%は5日目に放出される、上記セグメント。

【請求項109】

複数の細長部材を含む、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムであって、少なくとも1つの細長部材が治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩及び担体ポリマーを含み、

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、前記薬物又はその塩が少なくとも1つの細長部材全体に分布されるように、担体ポリマーと混合され、

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、少なくとも1つの細長部材の約40重量%～約60重量%を占め、

複数の細長部材は中心エラストマーに結合され、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出を提供する、上記システム。

【請求項110】

少なくとも1つの細長部材が治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩及び担体ポリマーを含む複数の細長部材と、

少なくとも1つの細長部材をコーティングする放出速度調節ポリマーフィルムとを含む、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムであって、ここで

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、前記薬物又はその塩が少なくとも1つの細長部材全体に分布されるように担体ポリマーと混合され、

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、少なくとも1つの細長部材の約40重量%～約60重量%を占め、

複数の細長部材は中心エラストマーに結合され、そして

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出を提供する、上記システム。

【請求項111】

請求項1～57、67～79、95、97～107、109、若しくは110のいずれか1つの胃内滞留システム、又は請求項80若しくは請求項108のセグメントであって

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、請求項1～57、67～79、95、97～107、109、若しくは110の少なくとも1つの細長部材の約40重量%～約60重量%、又は請求項80又は請求項108のセグメントの約40重量%～約60重量%を占めるが、但し少なくとも1つの細長部材又はセグメントに結合された任意のエラストマー又はリンカーの重量は除かれる、上記システム又はセグメント。

【請求項112】

請求項1～57、67～79、95、97～107、109、若しくは110のいずれか1つの胃内滞留システム、又は請求項80若しくは請求項108のセグメントであって、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、請求項1～57、67～79、95、97～107、109、若しくは110の少なくとも1つの細長部材の約51重量%～約60重量%、又は請求項80若しくは請求項108のセグメントの約51重量%～約60重量%を占める、上記システム又はセグメント。

【請求項113】

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、担体ポリマーの重量の約67重量%～約150重量%の量で存在する、請求項58～66のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項114】

請求項1～79、95、97～107、109、110、又は113のいずれか1項に記載の胃内滞留システムを被験体に投与することを含む、障害の治療を必要とする被験体

10

20

30

40

50

における神経障害又は精神障害を治療する方法。

【請求項 1 1 5】

神経障害又は精神障害が中枢神経系障害である、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 6】

神経障害又は精神障害がアルツハイマー病である、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 7】

神経障害又は精神障害が認知症である、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 8】

神経障害又は精神障害が、レビー小体型認知症、H I V 関連認知症、血管性認知症、器質性脳症候群、痙縮、脳卒中又は脳卒中の結果として生じる影響、自閉症スペクトラム障害、パーキンソン病、神経因性疼痛、注意欠陥／多動性障害（A D H D）、強迫性障害（O C D）、又は大うつ病である、請求項 1 1 4 に記載の方法。

【請求項 1 1 9】

胃内滞留システムが、少なくとも約 1 ヶ月の期間にわたってほぼ 1 週間に 1 回の頻度で患者に投与される、請求項 1 1 4 ～ 1 1 8 のいずれか 1 項に記載の方法。

【請求項 1 2 0】

請求項 1 ～ 7 9、9 5、1 0 9、1 1 0、又は 1 1 3 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システムを被験体に投与することを含む、そのような治療を必要とする被験体における緑内障を治療する方法。

【請求項 1 2 1】

請求項 1 ～ 7 9、9 5、1 0 9、1 1 0、又は 1 1 3 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システムを被験体に投与することを含む、そのような治療を必要とする被験体におけるウイルス感染症を治療する方法。

【請求項 1 2 2】

ウイルス感染症がインフルエンザである、請求項 1 2 1 に記載の方法。

【請求項 1 2 3】

被験体がヒトである、請求項 1 1 4 ～ 1 2 2 のいずれか 1 項に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

発明の分野

本発明は、アダマンタン系医薬品の持続的放出のために長期間胃内に留まるシステム、及びその使用方法に関する。

【背景技術】

【0 0 0 2】

関連出願への相互参照

本出願は、2 0 1 6 年 9 月 3 0 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 4 0 2 , 9 4 7 号、2 0 1 7 年 4 月 2 6 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 4 9 0 , 4 6 6 号、及び 2 0 1 7 年 6 月 9 日に出願された米国仮特許出願第 6 2 / 5 1 7 , 7 1 8 号の優先権を主張する。これらの出願の全内容は、参照により本明細書に組み込まれる。

【0 0 0 3】

発明の背景

薬物メマンチンはアルツハイマー病を治療するために使用され、典型的には 1 日 1 回又は 2 回投与される。アルツハイマー病による認知機能低下、及びアルツハイマー病患者の介護者に対する大きな負担を考慮すると、服用を忘れるリスクを減らすために、3 日に 1 回、週に 1 回などの投与頻度の低い剤形が必要とされている。

【0 0 0 4】

胃内滞留システムは、数日間、1 週間、又は 2 週間などの期間にわたって胃内に留まる治療薬の送達システムであり、その間に薬物又は他の薬剤は消化管での吸収のためにシステムから溶出することができる。そのようなシステムの例は、国際公開出願第 2 0 1 5 /

10

20

30

40

50

191920号及び国際公開第2015/191925号、ならびに米国特許出願第62/245,789号、62/264,795号、62/245,797号、62/264,799号、62/264,806号、62/264,811号、62/342,798号、及び62/342,815号に記載されている。胃内滞留システムは、1日に数回薬を服用する必要性を排除することができ、認知障害を有する患者及びそれらの患者の介護者にとって非常に有用であり得る。

【0005】

胃内滞留システムは、典型的には飲み込むか又は代替の投与方法（例えば栄養管又は胃管）によって胃の中に導入されるカプセルの形で、患者の胃に投与されるように設計されている。カプセルが胃の中で溶解すると、このシステムは拡張又は展開されて、胃の中に残り所望の滞留期間（例えば、3日、7日、又は2週間）にわたって幽門括約筋を通過するのに抵抗する大きさになる。これには、所望の滞留期間にわたる機械的安定性を必要とする。胃内滞留システムの一部は、1つ又はそれ以上の薬剤又は薬物と混合された担体物質を含み得る。担体物質／薬剤を胃の環境に暴露すると、システムは胃に留まっている間、薬剤を放出する。薬剤は好ましくは最小のバースト放出で放出される。薬剤用の担体物質は、所望の放出プロファイルを得るために慎重に選択しなければならない。胃に滞留している間、システムは食物又は他の胃内容物の通常の通過を妨げてはならない。システムは、所望の滞留時間の最後に胃から出て、患者から容易に排除されなければならない。システムが時期尚早に胃から小腸に通過しても、腸閉塞を引き起こしてはならず、再度、患者から容易に排除されなければならない。これらの特徴は、システムを構成する様々な物質、システムの大きさ及び配置の慎重な選択を必要とする。

【0006】

本発明は、薬物メマンチン及び類似の薬物を投与するための胃内滞留システムの設計及び製造における進歩を説明する。胃内滞留システムはまた、即時放出製剤によって提供される放出よりもより一定の経時的な薬物放出を提供し、それは薬物の血清血漿レベルの変動を小さくする。

【発明の概要】

【0007】

本発明は、メマンチンを含むアダマンタン系薬物の持続放出、又はメマンチンの医薬的に許容し得る塩などのアダマンタン系薬物の医薬的に許容し得る塩の持続放出のための胃内滞留システムを提供する。

【0008】

本明細書に開示される任意の実施態様において、薬剤又はその塩への言及は、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩、例えばメマンチン、アマンタジン、アダプロミン、ニトロメマンチン、リマンタジン、プロマンタン、トロマンタジン、若しくはネラメキサン、又はメマンチン、アマンタジン、アダプロミン、ニトロメマンチン、リマンタジン、プロマンタン、トロマンタジン、若しくはネラメキサンの医薬的に許容し得る塩を指し得る。

【0009】

本明細書に記載の胃内滞留システムの任意の実施態様において、胃内滞留システムは、放出速度制御ポリマーフィルムを有するか又はそれによって覆われる少なくとも1つのセグメントを含むことができる。

【0010】

本明細書に記載の任意の実施態様において本発明は、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムを提供する。胃内滞留システムは、治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩、例えばメマンチン又はメマンチンの医薬的に許容し得る塩、ならびに水性環境において薬物又はその塩の持続放出を提供するように改変された成分を含み得る。胃内滞留システムは、水性環境において最初の24時間の間に、システム内に存在する薬物の初期量の約10%～20%が溶解することを特徴とする溶解プロファイルを有することができる。胃内滞留システムは、水性環境において最初の48時間の間にシス

テム内に存在する薬物の初期量の約20%～40%が溶解することを特徴とする溶解プロフィールを有することができる。胃内滞留システムは、水性環境において1日当たり約20mg～約36mgのアダマンタン系薬物、アダマンタン系薬物の医薬的に許容し得る塩、メマンチン、又はメマンチンの医薬的に許容し得る塩を溶出することができる。胃内滞留システムは、水性環境において最初の2日間に1日当たり約20mg～約36mgのアダマンタン系薬物、アダマンタン系薬物の医薬的に許容し得る塩、メマンチン、又はメマンチンの医薬的に許容し得る塩を溶出することができる。胃内滞留システムは、水性環境において最初の3日間に1日当たり約20mg～約36mgのアダマンタン系薬物、アダマンタン系薬物の医薬的に許容し得る塩、メマンチン、又はメマンチンの医薬的に許容し得る塩を溶出することができる。胃内滞留システムは、水性環境において最初の4日間に1日当たり約20mg～約36mgのアダマンタン系薬物、アダマンタン系薬物の医薬的に許容し得る塩、メマンチン、又はメマンチンの医薬的に許容し得る塩を溶出することができる。

10

【0011】

本明細書に記載の任意の実施態様において、胃内滞留システムは、水性環境において24時間～72時間の間の24時間当たり約20mg～約36mgのアダマンタン系薬物、アダマンタン系薬物の医薬的に許容し得る塩、メマンチン、又はメマンチンの医薬的に許容し得る塩を溶出することができる。胃内滞留システムは、水性環境において24時間～96時間の間の24時間当たり約20mg～約36mgのアダマンタン系薬物、アダマンタン系薬物の医薬的に許容し得る塩、メマンチン、又はメマンチンの医薬的に許容し得る塩を溶出することができる。胃内滞留システムは、水性環境において48時間～96時間の間の24時間当たり約20mg～約36mgのアダマンタン系薬物、アダマンタン系薬物の医薬的に許容し得る塩、メマンチン、又はメマンチンの医薬的に許容し得る塩を溶出することができる。水性環境はヒト患者の胃であり得る。水性環境は哺乳動物の胃であり得る。水性環境はブタ、イヌ、又はネコの胃であり得る。水性環境は模擬胃液であり得る。水性環境は絶食状態模擬胃液であり得る。水性環境は摂食状態模擬胃液であり得る。水性環境は0.1N塩酸であり得る。

20

【0012】

本明細書に記載の任意の実施態様において、本明細書に開示される胃内滞留システムは、ヒト患者に投与された場合、約4日又は少なくとも約4日の胃内滞留期間を有することができる。いくつかの実施態様において、本明細書に開示される胃内滞留システムは、ヒト患者に投与された場合、約4日～約8日の胃内滞留期間を有することができる。いくつかの実施態様において、本明細書に開示される胃内滞留システムは、ヒト患者に投与された場合、約4日～約10日の胃内滞留期間を有することができる。いくつかの実施態様において、本明細書に開示される胃内滞留システムは、ヒト患者に投与された場合、約7日又は少なくとも約7日間の胃内滞留期間を有することができる。いくつかの実施態様において、本明細書に開示される胃内滞留システムは、ヒト患者に投与された場合約7日～約10日の胃内滞留期間を有することができる。

30

【0013】

本明細書に記載の胃内滞留システムの任意の実施態様において、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の放出は、40%エタノール/60%0.1N塩酸中では、0.1N塩酸中の同じ時間での放出に対して、約40%以下であり、又は40%エタノール/60%模擬胃液内では、模擬胃液内の同じ時間での放出に対して約40%以下であり、又は40%エタノール/60%絶食状態模擬胃液内では、絶食状態模擬胃液内の同じ時間での放出に対して約40%以下であり、又は40%エタノール/60%摂食状態模擬胃液内では、摂食状態模擬胃液内の同じ時間での放出に対して約40%以下である。この時間は、約15分、約30分、約45分、約60分、約90分、又は約120分でもよい。

40

【0014】

本明細書に開示される任意の胃内滞留システムは、薬物又はその塩の持続放出を提供するように改変された成分と混合されたアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩

50

を含むことができる。薬物又はその塩の持続放出をもたらすように改変された成分は、担体ポリマー及び少なくとも１種の追加の賦形剤を含み得る。

【００１５】

いくつかの実施態様において本発明は、治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む胃内滞留システムを提供し、ここで胃内滞留システムは以下の特徴のうちの１つ又はそれ以上によって特徴付けられる：a) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後の薬物の t_{max} が約 25 時間 ± 15 時間であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；b) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後の C_{max}/D が約 $1\text{ ng/mL/mg} \pm 0.5\text{ ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供し、ここで D は胃内滞留システム内の薬物のミリグラム単位の総質量である；c) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後の C_{max}/D' が約 $1\text{ ng/mL/mg} \pm 0.5\text{ ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供し、ここで D' は胃内滞留期間中に胃内滞留システムから放出された薬物のミリグラム単位の総質量である；d) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後の 0～72 時間の薬物 AUC/D が約 55 時間 $\text{ng/mL/mg} \pm 25\text{ 時間-ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；又は e) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後 0～72 時間の薬物 AUC/D' が約 55 時間 $\text{ng/mL/mg} \pm 25\text{ 時間-ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する。

10

20

【００１６】

いくつかの実施態様において本発明は、治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む胃内滞留システムを提供し、ここで胃内滞留システムは、変動 F が約 40% ± 35% であることを特徴とする、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供する。

【００１７】

本明細書に開示される任意の実施態様において、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、メマンチン又はメマンチンの医薬的に許容し得る塩を含むことができ、例えば約 25 mg～約 40 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩、約 28 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含み得る。

30

【００１８】

いくつかの実施態様において本発明は、メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む胃内滞留システムを提供し、ここで胃内滞留システムは、以下の特徴のうちの１つ又はそれ以上によって特徴付けられる：a) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後の薬物の t_{max} が約 25 時間 ± 15 時間であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；b) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後の C_{max}/D が約 $1\text{ ng/mL/mg} \pm 0.5\text{ ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供し、ここで D は胃内滞留システム内の薬物のミリグラム単位の総質量である；c) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後の、 C_{max}/D' が約 $1\text{ ng/mL/mg} \pm 0.5\text{ ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供し、ここで D' は胃内滞留期間中に胃内滞留システムから放出された薬物のミリグラム単位の総質量である；d) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後 0～72 時間の、薬物 AUC/D が約 55 時間 $\text{ng/mL/mg} \pm 25\text{ 時間-ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；又は e) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後 0～72 時間の、薬物 AUC/D' が約 55 時間 $\text{ng/mL/mg} \pm 25\text{ 時間-ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；f) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後の、 C_{max} が約 $30\text{ ng/mL} \pm 15\text{ ng/mL}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；g

40

50

）胃内滞留システムは、単一の胃内滞留システムの投与後0～72時間の、薬物AUCが約1500時間・ng/mL±750時間・ng/mLであることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する。いくつかの実施態様において本発明は、メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む胃内滞留システムを提供し、ここで胃内滞留システムは、以下の特徴のうちの1つ又はそれ以上によって特徴付けられる：a) 胃内滞留システムは、 $C_{max, ss}$ が約140ng/mL±50ng/mLである定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；b) 胃内滞留システムは、 $C_{min, ss}$ が約90ng/mL±40ng/mLである定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するが、但し $C_{min, ss}$ は $C_{max, ss}$ より小さい；c) 胃内滞留システムは、 $C_{ave, ss}$ が約115ng/mL±約15ng/mLである定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するが、但し $C_{ave, ss}$ は $C_{min, ss}$ より大きく、 $C_{ave, ss}$ は $C_{max, ss}$ より小さい；そしてd) 胃内滞留システムは、 AUC_{τ} が約2750時間・ng/mL±750時間・ng/mLである定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供し、ここで τ （タウ）は投与間隔である；投与間隔は、約4日間、約5日間、約6日間、約7日間、約8日間、約9日間、又は約10日間、好ましくは7日間又は約7日間であり得る。胃内滞留システムは、約140mg～約420mgのメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩、約140mg～約280mgのメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩、又は約196mg又は約200mgのメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含むことができる。胃内滞留システムは、約20mg～約60mgのメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩、約20mg～約40mgのメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩、又は約28mgのメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含み得る。

【0019】

本明細書に記載の任意の実施態様において本発明は、治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む胃内滞留システムを提供することができ、ここで胃内滞留システムは圧縮形状及び非圧縮形状を有し、胃内滞留システムは、中心エラストマーに固定された複数の細長部材を含み、各細長部材はリンカーによって結合された少なくとも2つのセグメントを含み、ここでリンカーは弱化又は劣化して、特定の胃内滞留期間の後、胃内滞留システムが幽門を通過することを可能にするように構成され（例えば、リンカーは軟化して柔軟になることがあるか、又はリンカーは特定の胃内滞留期間後、もはや細長部材の少なくとも2つのセグメントに結合することができなくなることがある）、及び、ここで細長部材のセグメントは、担体ポリマーとアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩とを含むか、又は細長部材のセグメントは、a) 担体ポリマー、b) 少なくとも1種の賦形剤、及びc) アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含み、ここで胃内滞留システムは、特定の胃内滞留期間にわたってアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を放出するように構成される。アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩であり得る。少なくとも1種のリンカーは、腸溶性ポリマーを含み得るか、又は水性環境において時間依存的に分解するポリマーを含み得る。システムの胃内滞留期間は、約4日間、少なくとも約4日間、約7日間、又は少なくとも約7日間であり得る。システムの胃内滞留期間は、約4日間～約10日間、約4日間～約8日間、又は約7日間～約10日間であり得る。

【0020】

本明細書に記載の任意の実施態様において本発明は、治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む胃内滞留システムを提供することができ、ここで胃内滞留システムは圧縮形状及び非圧縮形状を有し、胃内滞留システムは、リンカーにより中心エラストマーに固定された複数の細長部材を含み、ここでリンカーは、特定の胃内滞留期間の後、胃内滞留システムが幽門を通過することを可能にするように弱化又は劣化するように構成される（例えば、リンカーは軟化して柔軟になることがあるか、又はリンカーは特定の胃内滞留期間後、もはや細長部材を中心エラストマーに結合することができなくなることがある）。細長部材は、担体ポリマーとアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩とを含む。別の実施態様において、細長部材は少なくとも1種の賦形剤をさ

らに含む。胃内滞留システムは、特定の胃内滞留期間にわたってアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を放出するように構成される。アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩であり得る。少なくとも1種のリンカーは、腸溶性ポリマーを含み得るか、又は水性環境において時間依存的に分解するポリマーを含み得る。システムの胃内滞留期間は、約4日間、少なくとも約4日間、約7日間、又は少なくとも約7日間であり得る。システムの胃内滞留期間は、約4日間～約10日間、約4日間～約8日間、又は約7日間～約10日間であり得る。

【0021】

本明細書に開示される任意の胃内滞留システムにおいて、担体ポリマーはポリカプロラクトンであり得る。1種又はそれ以上の追加の賦形剤を担体ポリマーと混合することができる。1種又はそれ以上の追加の賦形剤は、可溶性賦形剤、不溶性ウィッキング賦形剤、分解性賦形剤、不溶性膨潤性賦形剤、及び界面活性剤からなる群から選択することができる。1種又はそれ以上の追加の賦形剤は、P407、オイドラギット (Eudragit) E、PEG、ポリビニルピロリドン (PVP)、ポリ酢酸ビニル (PVAc)、ポリビニルアルコール (PVA)、オイドラギット RS、オイドラギット RL、PLA、PLGA、PLA、PLA-PCl、ポリジオキサノン、クロスボビドン、クロスカルメロース、HPMCAS、レシチン、タウロコール酸、SDS、ソルプルス (Soluplus)、脂肪酸、コリフォール (Kolliphor) RH40；及びジオキサノンとエチレングリコールとの線状ブロックコポリマー；ラクチドとエチレングリコールの線状ブロックコポリマー；ラクチド、エチレングリコール、炭酸トリメチル、及びカプロラクトンの線状ブロックコポリマー；ラクチド、グリコリド、及びエチレングリコールの線状ブロックコポリマー；グリコリド、ポリエチレングリコール、及びエチレングリコールの線状ブロックコポリマー；カプロラクトンとグリコリドの線状コポリマー；グリコリド、カプロラクトン、及び炭酸トリメチレンの多軸ブロックコポリマー；グリコリド、炭酸トリメチレン、及びラクチドの多軸ブロックコポリマー；グリコリド、炭酸トリメチレン、及びコハク酸ポリプロピレンの多軸ブロックコポリマー；カプロラクトン、ラクチド、グリコリド、及び炭酸トリメチレンの多軸ブロックコポリマー；グリコリド、炭酸トリメチレン、及びカプロラクトンの多軸ブロックコポリマー；及びラクチド、カプロラクトン、炭酸トリメチレンの線状ブロックコポリマー、例えばジオキサノン (80%) とエチレングリコール (20%) の線状ブロックコポリマー；ラクチド (60%) とエチレングリコール (40%) の線状ブロックコポリマー；ラクチド (68%)、エチレングリコール (20%)、炭酸トリメチレン (10%)、及びカプロラクトン (2%) の線状ブロックコポリマー；ラクチド (88%)、グリコリド (8%)、及びエチレングリコール (4%) の線状ブロックコポリマー；グリコリド (67%)、ポリエチレングリコール (28%)、及びエチレングリコール (5%) の線状ブロックコポリマー；カプロラクトン (95%) とグリコリド (5%) の線状コポリマー；グリコリド (68%)、カプロラクトン (29%)、及び炭酸トリメチレン (3%) の多軸ブロックコポリマー；グリコリド (86%)、炭酸トリメチレン (9%)、及びラクチド (5%) の多軸ブロックコポリマー；グリコリド (70%)、炭酸トリメチレン (27%)、及びコハク酸ポリプロピレン (2%) の多軸ブロックコポリマー；カプロラクトン (35%)、ラクチド (34%)、グリコリド (17%)、及び炭酸トリメチレン (14%) の多軸ブロックコポリマー；グリコリド (55%)、炭酸トリメチレン (25%)、及びカプロラクトン (20%) の多軸ブロックコポリマー；及びラクチド (39%)、カプロラクトン (33%)、及び炭酸トリメチレン (28%) の線状ブロックコポリマーから成る群から選択することができる。

【0022】

本明細書に開示される任意の胃内滞留システムにおいて、少なくとも1種のリンカーが腸溶性ポリマーである場合、腸溶性ポリマーは、ポリ (メタクリル酸-コ-アクリル酸エチル)、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸メチルセルロース、フタル酸エチルヒドロキシセルロース、フタル酸ポリ酢酸ビニル、酢酸ポリ酪酸ビニル、酢酸ビニル-無水マレイン酸コポリマ

一、スチレンーマレイン酸モノエステルコポリマー、メタクリル酸メチルメタクリレートコポリマー、アクリル酸メチルーメタクリル酸コポリマー、メタクリレートーメタクリル酸ーアクリル酸オクチルコポリマー、ならびにこれらのコポリマー、混合物 (mixture)、混合物 (blend)、及び組み合わせからなる群から選択することができる。

【0023】

中心エラストマーを有する本明細書に開示される任意の胃内滞留システムにおいて、中心エラストマーはシリコーンゴムを含むことができる。

【0024】

本明細書に開示される任意の胃内滞留システムにおいて、システムは、二酸化ケイ素、親水性ヒュームド二酸化ケイ素、ステアリン酸塩、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、疎水性コロイドシリカ、ヒプロメロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、リン脂質、ステアリン酸ポリオキシエチレン、酢酸亜鉛、アルギン酸、レシチン、脂肪酸、ラウリル硫酸ナトリウム、非毒性金属酸化物、酸化アルミニウム、多孔質無機材料、極性無機材料を含む群から選択される分散剤をさらに含み得る。

【0025】

本明細書に開示される任意の胃内滞留システムにおいて、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩の粒子を担体ポリマー中に配置された粒子の形態で含むことができ、粒子の質量の少なくとも約80%は、直径が約1ミクロン～約50ミクロンのサイズを有する。

【0026】

本明細書に開示される任意の胃内滞留システムにおいて、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩はメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩であり、胃内滞留システムは約150mg～約350mgのメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含み得る。

【0027】

本明細書に記載の任意の実施態様において本発明は、約10%～約30%のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩、約0.1%～約4%のシリカ、約5%～約30%のアクリレートポリマー又はコポリマー、及び約0.2%～約10%のポリアルキレングリコールを含む、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出用製剤を提供し、ここで組成物の残りはポリラクトンを含む。この製剤は、約0.1%～約2%の抗酸化物質をさらに含むことができる。抗酸化物質は、ビタミンE、トコフェロール、ビタミンEエステル、トコフェロールエステル、アスコルビン酸、又は α -トコフェロール、コハク酸ビタミンE、コハク酸 α -トコフェロール、酢酸ビタミンE、酢酸 α -トコフェロール、ニコチン酸ビタミンE、ニコチン酸 α -トコフェロール、リノール酸ビタミンE、リノール酸 α -トコフェロール（ビタミンEは、 α -トコフェロール、 β -トコフェロール、 γ -トコフェロール、 δ -トコフェロール、 α -トコトリエノール、 β -トコトリエノール、 γ -トコトリエノール、又は δ -トコトリエノール、又は前記の任意の2つ又はそれ以上の組合せを指すことができる）からなる群から選択される1種又はそれ以上の化合物を含むことができる。シリカは、親水性ヒュームドシリカ粒子を含むことができる。アクリレートポリマー又はコポリマーは、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、及びメタクリル酸トリメチルアンモニオエチルのコポリマー、例えばアクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、及びメタクリル酸トリメチルアンモニオエチルを約1:2:0.1のモル比で含むコポリマーを含むことができる。ポリアルキレングリコールは、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリプロピレングリコール (PPG)、及びPEGとPPGのブロックコポリマーからなる群から選択することができる。ポリアルキレングリコールがPEGとPPGのブロックコポリマーを含む場合、それは式 $H-(OCH_2CH_2)_x-(O-CH(CH_3)CH_2)_y-(OCH_2CH_2)_z-OH$ のコポリマーを含むことができ、ここでx及びzは約101であり、yは約56である。ポリラクトンは、ポリカプロラクトン、例えば約60,000～約100,000の平均Mn、約75,0

00～約85,000の平均Mn、又は約80,000の平均Mnを有するポリカプロラク톤を含むことができる。前述の実施態様を含む本明細書に開示される任意の実施態様において、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、メマンチン、アマンタジン、アダプロミン、ニトロメマンチン、リマンタジン、プロマンタン、トロマンタジン、及びネラメキサンの医薬的に許容し得る塩からなる群から選択することができる。前述の実施態様を含む本明細書に開示される任意の実施態様において、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩であり得る。前述の実施態様を含む本明細書に開示される任意の実施態様において、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩はメマンチンであり得る。前述の実施態様を含む本明細書に開示される任意の実施態様において、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、メマンチンの医薬的に許容し得る塩であり得る。前述の実施態様を含む本明細書に開示される任意の実施態様において、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、塩酸メマンチンであり得る。

10

【0028】

本明細書に記載の任意の実施態様において本発明は、本明細書に記載のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出用の製剤を含む材料から形成される1つ又はそれ以上の細長部材を提供し得る。いくつかの実施態様において本発明は、本明細書に記載のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出用の製剤を含む材料から形成される1つ又はそれ以上の細長部材を含む胃内滞留システムを提供する。

20

【0029】

さらなる実施態様において本発明は、本明細書に記載のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出のための製剤のいずれかを含む材料から形成される少なくとも3つの細長部材を調製し、前記細長部材を中心エラストマーに結合させて、中心エラストマーから放射状に突出する細長部材を有する胃内滞留システムを形成することを含む、胃内滞留システムの製造方法を提供する。

【0030】

さらなる実施態様において本発明は、本明細書に開示される胃内滞留システムのいずれかを被験体に投与することを含む、障害の治療を必要とする被験体の神経障害又は精神障害を治療する方法を提供する。神経障害又は精神障害は中枢神経系障害であり得る。神経障害又は精神障害はアルツハイマー病であり得る。神経障害又は精神障害は認知症であり得る。神経障害又は精神障害は、レビー小体型認知症であり得る。神経障害又は精神障害は、HIV関連認知症であり得る。神経障害又は精神障害は血管性認知症であり得る。神経障害又は精神障害は器質性脳症候群であり得る。神経障害又は精神障害は痙性であり得る。神経障害又は精神障害は脳卒中又は脳卒中の結果として生じる影響であり得る。神経障害又は精神障害は、自閉症スペクトラム障害であり得る。神経障害又は精神障害はパーキンソン病であり得る。神経障害又は精神障害は神経因性疼痛であり得る。神経障害又は精神障害は、注意欠陥／多動性障害(ADHD)であり得る。神経障害又は精神障害は、強迫性障害(OCD)であり得る。神経障害又は精神障害は、大うつ病であり得る。

30

【0031】

さらなる実施態様において本発明は、本明細書に開示される胃内滞留システムのいずれかを被験体に投与することを含む、緑内障の治療を必要とする被験体の緑内障の治療方法を提供する。

40

【0032】

さらなる実施態様において本発明は、本明細書に開示される胃内滞留システムのいずれかを被験体に投与することを含む、ウイルス感染の治療を必要とする被験体のウイルス感染の治療方法を提供する。ウイルス感染はインフルエンザであり得る。

【0033】

本明細書に開示される治療方法の任意の実施態様において、胃内滞留システムは、少なくとも約1ヶ月、少なくとも約2ヶ月、少なくとも約3ヶ月の期間にわたってほぼ毎週基

50

準で患者に投与され得る。又は無期限に、又は最大約 1 ヶ月、約 2 ヶ月、又は約 3 ヶ月までの期間にわたってほぼ週 1 回の頻度で、患者に投与することができる。

【0034】

本発明はさらに、放出速度調節ポリマーフィルムで覆われたセグメント又は細長部材を有するアダマンタン系薬物又はその塩を投与するための胃内滞留システム、放出速度調節ポリマーフィルムで覆われたセグメントを有するそのような胃内滞留システムの細長部材、そのような胃内滞留システムでの使用に適した放出速度調節ポリマーフィルムで覆われたセグメント、及びそのような胃内滞留システムでの使用に適した放出速度調節ポリマーフィルムで覆われた細長部材を提供する。前記成分、細長部材、及びアダマンタン系薬物及びその塩を含有する胃内滞留システムの製造方法も提供される。アダマンタン系薬物及びその塩を含有する胃内滞留システムの使用方法もまた提供される。

10

【0035】

さらなる実施態様において本発明は、胃内滞留システムのセグメントを提供し、このセグメントは、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及びアダマンタン系薬物の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含み、ここで模擬胃液内でのセグメントの 7 日間のインキュベーションにわたって、5 日目に放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量は、2 日目に放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量の少なくとも約 40 % であり、及びここでセグメント内のアダマンタン系薬物の総量の少なくとも約 7 % は 2 日目に放出され、アダマンタン系薬物の総量の少なくとも約 7 % は 5 日目に放出される。

20

【0036】

さらなる実施態様において本発明は、胃内滞留システムのセグメントを提供し、このセグメントは、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及びアダマンタン系薬物の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含み、ここで模擬胃液内でのセグメントの 7 日間のインキュベーションにわたって、7 日目にセグメントから放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量は、1 日目に放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量の少なくとも約 20 % であり、及びここでセグメント内のアダマンタン系薬物の総量の少なくとも約 4 % は 1 日目に放出され、アダマンタン系薬物の総量の少なくとも約 4 % は 7 日目に放出される。

【0037】

さらなる実施態様において本発明は、胃内滞留システムのセグメントを提供し、このセグメントは、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及びアダマンタン系薬物の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含み、ここで放出速度調節ポリマーフィルムは、1 時間にわたる 40 % エタノール / 60 % 模擬胃液内のセグメントからのアダマンタン系薬物の放出が、1 時間にわたる 100 % 模擬胃液内の同等のセグメントからのアダマンタン系薬物の放出と比較して、約 40 % 高いか又はそれ以下であるように構成されている。

30

【0038】

さらなる実施態様において本発明は、胃内滞留システムのセグメントを提供し、このセグメントは、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及びアダマンタン系薬物の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含み、ここで放出速度調節ポリマーフィルムは、1 時間にわたる 40 % エタノール / 60 % 模擬胃液内の前記セグメントからのアダマンタン系薬物の放出が、1 時間にわたる 40 % エタノール / 60 % 模擬胃液内の第 2 のセグメントからのアダマンタン系薬物の放出よりも少なくとも約 40 % 低くなるように構成され、この第 2 のセグメントは、担体ポリマーとアダマンタン系薬物又はその塩の同じ組合せを含むが、放出速度調節ポリマーフィルムを欠いている。

40

【0039】

さらなる実施態様において本発明は、胃内滞留システムのセグメントを提供し、このセグメントは、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及びアダマンタン系薬物の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含み、ここで放出

50

速度調節ポリマーフィルムは、最初の6時間にわたる模擬胃液内のセグメントからのアダマンタン系薬物の放出が、最初の6時間にわたる模擬胃液内の第2のセグメントからのアダマンタン系薬物の放出よりも少なくとも約40%低くなるように構成され、この第2のセグメントは、担体ポリマーとアダマンタン系薬物又はその塩の同じ組合せを含むが、放出速度調節ポリマーフィルムを欠いており、及びここで7日間にわたる模擬胃液内のセグメントからのアダマンタン系薬物の放出が、セグメント内に最初に存在するアダマンタン系薬物の総量の少なくとも約60%、少なくとも70%、又は少なくとも80%である。

【0040】

さらなる実施態様において本発明は、胃内滞留システムのセグメントを提供し、このセグメントは担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及び放出速度調節ポリマーフィルムを含み、ここで前記ポリマーフィルムは、模擬胃液内のセグメントからのアダマンタン系薬物の放出速度の最良適合線形回帰モデルが、最初の7日間にわたって少なくとも約0.8、少なくとも0.85、又は少なくとも0.9の決定係数 R^2 を有するように、アダマンタン系薬物の放出速度を制御するように構成され、及びここで前記セグメントは、7日間のうちの約40%～約60%の期間内に、アダマンタン系薬物又はその塩の約40%～約60%を放出する。

【0041】

さらなる実施態様において本発明は、胃内滞留システムのセグメントを提供し、このセグメントは担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及び放出速度調節ポリマーフィルムを含み、ここで前記ポリマーフィルムは、7日間の任意の1日にわたるセグメントからの放出速度の変動が、7日間にわたるセグメントからの1日の平均総放出量から約25%以下であるように、7日間にわたる模擬胃液内のセグメントからのアダマンタン系薬物の放出速度を制御するように構成される。

【0042】

本明細書に記載の本発明の任意の実施態様において、放出速度調節ポリマーフィルムは1種以上のポリエステル物質を含むことができる。ポリマーフィルムは、式： $-R^1-O-C(=O)-$ （式中、 R^1 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン基、2～12個の炭素原子を含有するエーテル、及び3～12個の炭素原子を含有するポリエーテルからなる群から選択される）の繰り返し単位を有するポリエステルを含むことができる。ポリマーフィルムは、ポリカプロラクトン又はポリジオキサノン、例えば約10,000～約150,000 Mnのポリカプロラクトン、約80,000～約110,000 Mnのポリカプロラクトン、約90,000 Mnのポリカプロラクトン、又は約1.0 dL/g～約2.5 dL/g又は約1.5 dL/g～約2.1 dL/gの固有粘度を有するポリカプロラクトンを含むことができる。

【0043】

本明細書に記載の本発明の任意の実施態様において、放出速度調節ポリマーフィルムは1種以上のポロゲンを含むことができる。ポロゲンは、水溶性ポリマー、水溶性小分子、無機塩、又は有機塩を含み得る。ポロゲンは、約1重量%～約30重量%のフィルムを含むことができる。ポロゲンは、アルカリ金属塩、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、硝酸カリウム、アルカリ土類金属塩、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、遷移金属塩、塩化第2鉄、硫酸第1鉄、硫酸亜鉛、塩化第2銅、サッカライド、糖類、例えばスクロース、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトース、アルドヘキソース、アルトロース、タロース、ラクトース、セルロース、単糖類、二糖類、水溶性多糖類、ソルビトール、マンニトール、有機脂肪族及び芳香族油、ジオール及びポリオール、多価アルコール、ポリ（アルキレングリコール）、ポリグリコール、アルキレングリコール、ポリ（a, m）アルキレンジオールエステル、アルキレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、水可溶性高分子材料、ポロキサマー、ヒプロメロース（HPMC）、コリフォールRH40、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル（PVAc）、ポリエチレングリコール（PEG）、ソルブルス（ポリビニルカプロラクタ

ム、ポリ酢酸ビニル、及びポリエチレングリコールのコポリマー)、コポビドン、オイドラギット(E、RS、RL)、ポリ(メチルビニルエーテル-alt-無水マレイン酸)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリソルベート、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリデキストロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリアクリル酸(カルボポール)、架橋PVP(クロスビドン)、架橋セルロース(クロスカルメロース)、ケイ酸カルシウム、キサンタンガム、及びジェランガムから成る群から選択することができる。ポロゲンは、ポビドン、コポビドン、及びポリオキシルヒマシ油からなる群から選択することができる。

【0044】

さらなる実施態様において本発明は、胃内滞留システムのセグメントを提供し、このセグメントは、アダマンタン系薬物又はその塩、及び放出速度調節ポリマーフィルムを含み、ここで前記ポリマーフィルムは、ポリカプロラクトン、酢酸セルロース、及びエチルセルロースからなる群から選択される材料を含む。

10

【0045】

本明細書に開示される任意の実施態様において、放出速度調節ポリマーフィルムは、セグメントの総重量の約0.1%~約10%、セグメントの総重量の約0.1%~約5%、セグメントの総重量の約0.5%~約5%、セグメントの総重量の約0.5%~約2%、又はセグメントの総重量の約1%~約2%を含むことができる。

【0046】

本明細書に開示される任意の実施態様において、放出速度調節ポリマーフィルムは、約1ミクロン~約20ミクロン、例えば約5ミクロン~約15ミクロンの厚さを有することができる。

20

【0047】

本明細書に開示される任意の実施態様において、放出速度調節ポリマーフィルムは可塑剤をさらに含むことができる。可塑剤は、フィルムの約1~約40重量%、例えば約1~約30重量%、又は約1~約20重量%、又は約1~約15重量%、又は好ましくは約5~約20重量%、又はより好ましくは約10%~約20%を含むことができる。可塑剤は、フタル酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アジピン酸塩、セバシン酸塩、スルホンアミド、コハク酸塩、グリコール酸塩、グリセロレート、安息香酸塩、ミリスチン酸塩、ハロゲン化フェニル、トリアセチン、クエン酸トリエチル、PEG、及びポロキサマーからなる群から選択することができる。可塑剤は、クエン酸トリエチル及びトリアセチンからなる群から選択することができる。

30

【0048】

本明細書に開示される任意の実施態様において、放出速度調節ポリマーフィルムは、アダマンタン系薬物又はその塩に対して透過性でありかつ水に対して透過性である、透過性成分をさらに含むことができる。透過性成分は、ポリマー又は膨潤性材料であり得る。透過性成分は、フィルムの約1重量%~約30重量%を占めることができる。透過性成分は、SSG、クロスビドン、クロスカルメロース、及びカルボポール(PAA)からなる群から選択することができる。

【0049】

本発明はさらに、本明細書に開示されるセグメント実施態様のいずれかの少なくとも1つのセグメントを含む、患者に投与するための胃内滞留システムを提供する。

40

【0050】

本発明はさらに、エラストマー成分と、エラストマー成分に結合した少なくとも3つの細長部材とを含む、患者に投与するための胃内滞留システムを提供し、ここで各細長部材は、近位端、遠位端、その間の外面を含み、各細長部材の近位端はエラストマー成分に結合され、エラストマー成分から放射状に突き出し、各細長部材はその遠位端がエラストマー成分に結合されておらず、近位端よりもエラストマー成分からより大きい放射状距離に配置され、ここで少なくとも1つの細長部材は、放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされたセグメントなどの本明細書に開示されるセグメント実施態様のいずれかのセ

50

グメントを含むか、又は少なくとも1つの細長部材は放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされる。胃内滞留システムの中心エラストマーは、液体シリコンゴムから形成することができる。胃内滞留システムの細長部材は、HPMC-AS及びポリカプロラクトンを含む崩壊性マトリックスなどの崩壊性マトリックスを介して、中心エラストマーに結合することができる。

【0051】

本発明はさらに、担体ポリマー及びアダマンタン系薬物又はその塩を含むセグメントをポリマーフィルム配合物の溶液でコーティングしてフィルムコーティングセグメントを製造し、フィルムコーティングセグメントを乾燥することを含む、胃内滞留システムのセグメントを製造する方法を提供する。コーティングは、ディップコーティング、パンコーティング、噴霧コーティング、又は流動床コーティングによって行うことができる。ポリマーフィルム配合物の溶液に使用される溶媒は、酢酸エチル、ジクロロメタン、アセトン、イソプロピルアルコール、又はこれらの任意の組み合わせなどの有機溶媒を含むことができる。本発明はさらに、ポリマーフィルムと、担体ポリマーと、アダマンタン系薬物又はその塩との混合物とを同時押出しすることを含む、胃内滞留システムのセグメントを製造する方法を提供する。

10

【0052】

本発明はさらに、担体ポリマー及びアダマンタン系薬物又はその塩を含む細長部材をポリマーフィルム配合物の溶液でコーティングしてフィルムコーティング細長部材を製造し、フィルムコーティング細長部材を乾燥することを含む、胃内滞留システムの細長部材を製造する方法を提供する。コーティングは、ディップコーティング、パンコーティング、噴霧コーティング、又は流動床コーティングによって行うことができる。ポリマーフィルム配合物の溶液に使用される溶媒は、酢酸エチル、ジクロロメタン、アセトン、イソプロピルアルコール、又はこれらの任意の組み合わせなどの有機溶媒を含むことができる。本発明はさらに、ポリマーフィルムと、担体ポリマーと、アダマンタン系薬物又はその塩との混合物とを同時押出しすることを含む、胃内滞留システムの細長部材を製造する方法を提供する。

20

【0053】

本発明はさらに、本明細書に開示された胃内滞留システムの任意の実施態様を圧縮状態で含有する容器を患者に投与することを含む、胃内滞留システムを患者に投与する方法を含み、ここで前記容器は、患者の胃に入り、胃に入った後に溶解し、胃内滞留システムを放出し、これが次に非圧縮状態を取る。好ましくは、患者はヒトである。胃内滞留システムを含む容器は、嚥下によって、栄養管によって、又は胃瘻チューブによって投与することができる。

30

【0054】

上に開示された実施態様などの本明細書に開示された任意の実施態様からの任意の特徴は、可能な限り、任意の他の実施態様からの任意の特徴と組み合わせることができる。

【図面の簡単な説明】

【0055】

【図1A】非圧縮状態の胃内滞留システムの星形デザインを示す。

40

【図1B】圧縮状態又は折り畳み状態の胃内滞留システムの星形デザインを示す。

【図1C】非圧縮状態の胃内滞留システムのリングデザインを示す。

【図2】アダマンタン系のいくつかの薬物、メマンチン、アマンタジン、アダプロミン、ニトロメマンチン、リマンタジン、プロマンタン、ネラメキサシ、及びトロマンタジンを示す。

【図3】配合物M1、M2、及びM3（賦形剤：P407及びオイドラギットE）からのFaSSGF（絶食状態模擬胃液）内のメマンチン放出を示す。

【図4】配合物M4及びM5（賦形剤：ポリ酢酸ビニル及びポリビニルピロリドン）からのFaSSGF内のメマンチン放出を示す。

【図5】配合物M7（賦形剤：コリフォルRH40）からのFaSSGF内のメマンチ

50

ン放出を示す。

【図 6】配合物 M 1 からの F a S S G F 及び F e S S G F（摂食状態模擬胃液）内のメマンチン放出を示す。

【図 7】配合物 M 1 7（賦形剤：P 4 0 7 及びオイドラギット E）からの F a S S G F 内のメマンチン放出を示す。

【図 8】配合物 M 1 8、M 2 1、及び M 2 4（賦形剤：P 4 0 7 及びオイドラギット R L / R S）からの F a S S G F 内のメマンチン放出を示す。

【図 9】配合物 M 1 9 及び M 2 0（賦形剤：タウロコール酸及びレシチン）からの F a S S G F 内のメマンチン放出を示す。

【図 1 0】配合物 M 2 2（賦形剤：ポリジオキサノン）からの F a S S G F 内のメマンチン放出を示す。

【図 1 1】配合物 M 2 5 及び M 2 9（賦形剤：オイドラギット R S）からの F a S S G F 内のメマンチン放出を示す。

【図 1 2】配合物 M 2 6、M 2 7、及び M 3 1（賦形剤：オイドラギット R S、5 % P 4 0 7）からの F a S S G F 内のメマンチン放出を示す。

【図 1 3】配合物 M 3 0（賦形剤：オイドラギット R S、2. 5 % P 4 0 7）からの F a S S G F 内のメマンチン放出を示す。

【図 1 4】配合物 M 1 7、M 1 8、M 1 9、M 2 0、M 2 1、M 2 2、及び M 2 4 からの F a S S G F における 6 時間後のメマンチン放出パーセント（すなわちバースト放出）を示す。

【図 1 5】配合物 M 1 7、M 1 8、M 1 9、M 2 0、M 2 1、M 2 2、及び M 2 4 からの F a S S G F における 7 日後のメマンチン放出パーセントを示す。

【図 1 6】配合物 M 2 5、M 2 6、M 2 7、M 2 8、M 2 9、M 3 0、及び M 3 1 からの F a S S G F における 6 時間後のメマンチン放出パーセント（すなわちバースト放出）を示す。

【図 1 7】配合物 M 2 5、M 2 6、M 2 7、M 2 8、M 2 9、M 3 0、及び M 3 1 からの F a S S G F 中の 7 日後のメマンチン放出パーセントを示す。

【図 1 8】配合物 M 1 8 からの F e S S G F に対する F a S S G F 内のメマンチン放出を示す。

【図 1 9】配合物 M 2 3 からの F e S S G F に対する F a S S G F 内のメマンチン放出を示す。

【図 2 0】配合物 M 2 4 からの F e S S G F に対する F a S S G F 内のメマンチン放出を示す。

【図 2 1】配合物 M 1 6、M 1 8、M 2 3、及び M 2 4 からの F a S S G F に対する 6 時間後のメマンチン放出パーセント（すなわちバースト放出）を示す。

【図 2 2】配合物 M 1 6、M 1 8、M 2 3、及び M 2 4 からの F e S S G F に対する F a S S G F 内の 7 日後のメマンチン放出パーセントを示す。

【図 2 3 A】F m o c－メマンチンの H P L C クロマトグラムを示す。丁度 2 分前のピークは過剰 F m o c である。2 分から 3 分の間のピークはホウ酸緩衝液である。約 5 分のピークは F m o c－メマンチンである。

【図 2 3 B】F m o c－メマンチン標準曲線を示す。曲線のパラメータは、 $y = 7.8749x - 0.6555$ である。適合の R^2 は 0.99997 である。

【図 2 4 A】即時放出配合物（用量当たり 28 mg）からのメマンチンに関するヒト薬物動態パラメータのシミュレーションを示す。

【図 2 4 B】配合物 M 2 4 からのメマンチンに関するヒト薬物動態パラメータのシミュレーションを示す。

【図 2 5 A】配合物 M 1 6 からのメマンチンに関するヒト薬物動態パラメータのシミュレーションを示す。

【図 2 5 B】配合物 M 1 7 からのメマンチンに関するヒト薬物動態パラメータのシミュレーションを示す。

10

20

30

40

50

【図 2 6 A】配合物 M 1 8 からのメマンチンに関するヒト薬物動態パラメータのシミュレーションを示す。

【図 2 6 B】配合物 M 1 9 からのメマンチンに関するヒト薬物動態パラメータのシミュレーションを示す。

【図 2 6 C】配合物 M 2 0 からのメマンチンに関するヒト薬物動態パラメータのシミュレーションを示す。

【図 2 7 A】配合物 M 2 1 からのメマンチンに関するヒト薬物動態パラメータのシミュレーションを示す。

【図 2 7 B】配合物 M 2 2 からのメマンチンに関するヒト薬物動態パラメータのシミュレーションを示す。

【図 2 7 C】配合物 M 2 3 からのメマンチンに関するヒト薬物動態パラメータのシミュレーションを示す。

【図 2 8】配合物 M 1 6、M 1 7、M 1 8、M 1 9、M 2 0、M 2 1、M 2 2、M 2 3、及び M 2 4 についての定常状態での模擬血漿濃度を示す。

【図 2 9】各配合物の C_{max} に対して標準化された配合物 M 1 6、M 1 7、M 1 8、M 1 9、M 2 0、M 2 1、M 2 2、M 2 3、及び M 2 4 についての定常状態での模擬血漿濃度を示す。

【図 3 0】メマンチン溶液の経口投与後の 2 匹のハウンド犬におけるメマンチン血清濃度を示す。

【図 3 1】メマンチン（上のスペクトル）、薬物を含まない配合物（中央のスペクトル）、及びメマンチンを含む配合物（下のスペクトル）のラマンスペクトルを示す。

【図 3 2】図 3 1 と同じ配合物（上部スペクトル）、配合物内のメマンチン（中央のスペクトル）、及びメマンチン粉末（未粉碎；下部のスペクトル）のフーリエ変換赤外スペクトルを示す。

【図 3 3】メマンチン（上）、薬物を含まない図 3 1 及び図 3 2 と同じ配合物（中央）、メマンチンを含む配合物（下）の X 線回折パターン。

【図 3 4】未処理のメマンチン（左パネル）及び粉碎後のメマンチン（右パネル）を示す。

【図 3 5】担体ポリマー中の高温配合中のメマンチンの安定性試験の結果を示す。

【図 3 6】胃内滞留システム用の星形アームのホットメルト押出しのためのダイのデザインを示す。

【図 3 7】胃内滞留システム用の星形アームの機械的強度試験の結果を示す。

【図 3 8 A】インビボ試験におけるハウンド犬の胃内滞留システムの滞留期間を示す。2 つの 6 アーム星状システムを各犬に投与し、合計 12 本アームを投与した。

【図 3 8 B】インビボ試験におけるハウンド犬の胃内滞留システムの滞留期間を示す。2 つの 6 アーム星状システムを各犬に投与し、合計 12 本アームを投与した。

【図 3 9 A】1 匹の犬につき 2 つの星状胃内滞留システムを投与した後の 4 匹のハウンド犬におけるメマンチン血清濃度の薬物動態を示す。

【図 3 9 B】図 3 9 A の 4 つの曲線の平均を示す。

【図 4 0】ナメンダ XR 投与後のメマンチンの薬物動態を示す。

【図 4 1】図 3 9 B 及び図 4 0 に示す 2 つの異なる本製剤の薬物動態データの重ね合わせを示す。

【図 4 2】イヌにおけるリンドラーメマンチン配合物 M 1 8 及びナメンダ XR メマンチンカプセルのインビボ薬物動態を比較する、図 4 1 と同様のグラフを示す。

【図 4 3】F a S S G F 及び F e S S G F 内のメマンチン配合物 M 1 及び M 3 のインビトロ放出アッセイを示す。

【図 4 4】F a S S G F 及び F e S S G F 内のメマンチン配合物 M 1 6 及び M 2 3 のインビトロ放出アッセイを示す。

【図 4 5 A】塩酸メマンチンの代表的配合物の経時的な漸減放出プロファイルを示す。

【図 4 5 B】代表的なモノリシックマトリックス系配合物についての累積放出の二乗と時

10

20

30

40

50

間との直線関係を示し、これはマトリックス系の薬物放出についてのヒグチ (Higuchi) モデルと一致する。

【図 4 5 C】試験した塩酸メマンチンの約 5 0 の配合物についての直線性対放出量の範囲を示す。

【図 4 6 A】エタノール放出試験に使用されたコーティング溶液の組成を示す。

【図 4 6 B】F a S S G F 中で 7 日間、及び 4 0 % エタノール %、6 0 % F a S S G F 中で 1 時間、続いて F a S S G F 中の残りの 7 日間における、M 1 8 放出時のコーティング C 5 (3 m L のジクロロメタン中 1 g のオイドラギット R S) (図 4 6 B)、M 1 8 放出時のコーティング C 8 (6 m L のジクロロメタン中 1 g の 5 5 K P C L) (図 4 6 C)、M 1 8 放出時のコーティング C 2 5 (1 5 m L のアセトン中 1 g のエチルセルロース) (図 4 6 D)、及び M 1 8 放出時のコーティング C 3 1 (1 5 m L のアセトン中 1 . 5 g の酢酸セルロース) (図 4 6 E) の薬物放出プロファイルを示す。

10

【図 4 6 C】F a S S G F 中で 7 日間、及び 4 0 % エタノール %、6 0 % F a S S G F 中で 1 時間、続いて F a S S G F 中の残りの 7 日間における、M 1 8 放出時のコーティング C 5 (3 m L のジクロロメタン中 1 g のオイドラギット R S) (図 4 6 B)、M 1 8 放出時のコーティング C 8 (6 m L のジクロロメタン中 1 g の 5 5 K P C L) (図 4 6 C)、M 1 8 放出時のコーティング C 2 5 (1 5 m L のアセトン中 1 g のエチルセルロース) (図 4 6 D)、及び M 1 8 放出時のコーティング C 3 1 (1 5 m L のアセトン中 1 . 5 g の酢酸セルロース) (図 4 6 E) の薬物放出プロファイルを示す。

20

【図 4 6 D】F a S S G F 中で 7 日間、及び 4 0 % エタノール %、6 0 % F a S S G F 中で 1 時間、続いて F a S S G F 中の残りの 7 日間における、M 1 8 放出時のコーティング C 5 (3 m L のジクロロメタン中 1 g のオイドラギット R S) (図 4 6 B)、M 1 8 放出時のコーティング C 8 (6 m L のジクロロメタン中 1 g の 5 5 K P C L) (図 4 6 C)、M 1 8 放出時のコーティング C 2 5 (1 5 m L のアセトン中 1 g のエチルセルロース) (図 4 6 D)、及び M 1 8 放出時のコーティング C 3 1 (1 5 m L のアセトン中 1 . 5 g の酢酸セルロース) (図 4 6 E) の薬物放出プロファイルを示す。

30

【図 4 6 E】F a S S G F 中で 7 日間、及び 4 0 % エタノール %、6 0 % F a S S G F 中で 1 時間、続いて F a S S G F 中の残りの 7 日間における、M 1 8 放出時のコーティング C 5 (3 m L のジクロロメタン中 1 g のオイドラギット R S) (図 4 6 B)、M 1 8 放出時のコーティング C 8 (6 m L のジクロロメタン中 1 g の 5 5 K P C L) (図 4 6 C)、M 1 8 放出時のコーティング C 2 5 (1 5 m L のアセトン中 1 g のエチルセルロース) (図 4 6 D)、及び M 1 8 放出時のコーティング C 3 1 (1 5 m L のアセトン中 1 . 5 g の酢酸セルロース) (図 4 6 E) の薬物放出プロファイルを示す。

40

【図 4 7】P C L フィルムをディップコーティングするために使用される溶媒を示す。ジクロロメタン及び酢酸エチルは両方とも高濃度の P C L を溶解することができ、そして良好な性能を有する均一なコーティングを形成することができた。

【図 4 8】M 7 7 非コーティング配合物、及び P C L のみの、及びポロゲン (水溶性ポリマー、W S P) コリドン V A 6 4 及びコリフォール R H 4 0 を添加した P C L のコーティングを用いた M 7 7 配合物の、放出速度プロファイルを示す。

50

【図 4 9】P C L のみの、及びポロゲン (コリドン V A 6 4 及びコリフォール R H 4 0) を添加した P C L の、ディップコーティングを用いた M 7 7 配合物の放出速度プロファイルのバッチ変動性を示す。

【図 5 0】様々なレベルのポロゲンを添加した P C L のディップコーティングを用いた M 7 7 配合物についての放出速度プロファイルの調整効果を示す。

【図 5 1】P C L コーティングで異なるレベルの P E G 6 0 0 0 を用いた配合物についての放出速度プロファイルを示す。

【図 5 2 A】P C L コーティング中の増加するレベルの T E C を用いた配合物についての放出速度プロファイルを示す。

【図 5 2 B】P C L コーティング中の増加するレベルの T E C を用いた配合物についての追加の放出速度プロファイルを示す。

50

【図 5 3 A】コーティング中に様々な比率の P C L : コポリドン及び 1 0 % 又は 3 0 % のクエン酸トリエチルを用いた配合物についての放出速度プロフィールを示す。

【図 5 3 B】コーティング中に様々な比率の P C L : コポリドン及び 1 0 % 又は 3 0 % のクエン酸トリエチルを用いた配合物についての追加の放出速度プロフィールを示す。

【図 5 4】コーティング中に様々な比率の P C L : コポリドン及び 1 0 % 又は 3 0 % のクエン酸トリエチルを用いた、薬物放出速度に対する低重量コーティングの効果を示す。

【図 5 5】非コーティング本製剤と比較した、メマンチン H C l の一貫した薬物血清濃度に対するエチルセルロースコーティングの効果を示す。

【図 5 6】P C L コーティングを有する本製剤についてのほぼ一定の血漿薬物濃度を示す。本製剤は、酢酸エチル中 5 % の P C L w / v 溶液でディップコーティングされた M 6 9 薬物アームに熱溶着された 9 0 A デュロメーターポリウレタンエラストマーからなる。

【図 5 7】P C L コーティングを有する本製剤についてのほぼ一定の血漿薬物濃度を示す。本製剤は、酢酸エチル中 4 . 5 % の P C L / 0 . 5 % コリドン V A 6 4 w / v の溶液でコーティングされた 5 0 / 5 0 P C L / H P M A S 崩壊性マトリックス及び M 7 7 薬物アームに I R 溶着された 6 0 A デュロメーター L S R エラストマー I R からなる。

【図 5 8】コーティングされた薬物配合物とコーティングされていない薬物配合物との間の直線性対放出量の程度の比較を示す。

【図 5 9】メマンチンの市販の持続放出製剤であるナメнда X R の単回投与に対する、酢酸エチル中 4 . 5 % の P C L / 0 . 5 % コリドン V A 6 4 w / v の溶液でコーティングされた 5 0 / 5 0 P C L / H P M A S 崩壊性マトリックス及び M 7 7 薬物アームに I R 溶着された 6 0 A デュロメーター L S R エラストマー I R からなる本製剤の薬物動態パラメータの比較を示す。左のチャートは、ナメマックス X R 参照製品の単回投与の変動を示し、 C_{max} (n g / m L) を左軸で左の点のグループに、A U C (h r - n g / m L) を右の軸で右の点のグループに示す。右のチャートは、本製剤の変動性を示し、 C_{max} (n g / m L) を左軸で左の点のグループに、A U C (h r - n g / m L) を右の軸で右の点のグループに示す。参照製品と比較して、本製剤は、より低い C_{max} 及び潜在的により低い対象間変動でほぼ 7 倍高い A U C を達成する。

【図 6 0】配合物 M 1 0 5 及び M 1 0 6 のアッセイを示す。

【図 6 1】絶食状態模擬胃液 (F a S S G F) 中の非コーティング M 1 0 3、M 1 0 4、M 1 0 5、及び M 1 0 6 配合物の溶解を示す。

【図 6 2】様々なコーティング (コーティング C 1、C 2 対非コーティング) を用いた M 1 0 3 配合物の溶解を示す。

【図 6 3】様々なコーティング (コーティング C 1、C 2 対非コーティング) を用いた M 1 0 4 配合物の溶解を示す。

【図 6 4】様々なコーティング (コーティング C 1、C 2 対非コーティング) を用いた M 1 0 5 配合物の溶解を示す。

【図 6 5】様々なコーティング (コーティング C 3、C 4 対非コーティング) を用いた M 1 0 4 配合物の溶解を示す。

【図 6 6】様々なコーティング (コーティング C 5、C 6、C 7 対非コーティング) を用いた M 1 0 4 配合物の溶解を示す。

【図 6 7】様々なコーティング (コーティング C 3、C 4、C 5 対非コーティング) を用いた M 1 0 7 配合物の溶解を示す。

【図 6 8】様々なコーティング (コーティング C 6、C 7、C 8 対非コーティング) を用いた M 1 0 7 配合物の溶解を示す。

【発明を実施するための形態】

【0 0 5 6】

発明の詳細な説明

定義

「担体ポリマー」は、本発明で使用するための薬物などの薬剤と混合するのに適したポリマーである。

10

20

30

40

50

【0057】

「薬剤 (agent)」は、患者、個体、又は被験体の治療的、診断的、又は栄養的使用を意図した任意の物質である。薬剤には、特に限定されるものではないが、薬物、栄養素、ビタミン、及びミネラルが含まれる。

【0058】

「分散剤」は、薬剤の粒子サイズの最小化と担体ポリマーマトリックス中への薬剤粒子の分散とを助ける物質であると定義される。すなわち分散剤は、システムの製造中に粒子の凝集はフロック形成を最小化又は防止するのを助ける。従って分散剤は、抗凝集剤活性及び抗フロック形成活性を有し、担体ポリマーマトリックス中の薬剤粒子の均一な分布を維持するのを助ける。

10

【0059】

「賦形剤」は、薬剤自体ではない、薬剤の配合物に添加される任意の物質である。賦形剤には、特に限定されるものではないが、結合剤、コーティング剤、希釈剤、崩壊剤、乳化剤、香味剤、流動促進剤、滑沢剤、及び保存剤が挙げられる。分散剤の特定の範疇は、賦形剤のより一般的な範疇に含まれる。

【0060】

「弾性ポリマー」又は「エラストマー」は、ある時間にわたって加えられた力によってその元の形状から変形することができ、加えられた力が取り除かれると、実質的に元の形に戻るポリマーである。

【0061】

「結合ポリマー」は、第1の担体ポリマー薬物成分を第2の担体ポリマー薬物成分に結合させるなど、他のポリマーと一緒に結合するのに適したポリマーである。結合ポリマーは典型的には他の成分間にリンカー領域を形成する。

20

【0062】

「時間依存性ポリマー」又は「時間依存性結合ポリマー」は、胃内滞留システムが胃に配置されたときに時間依存的に分解するポリマーである。時間依存性ポリマーは、典型的には胃内の通常の pH 変動による影響を受けない。

【0063】

「ほぼ一定の血漿レベル」は、胃内滞留システムが胃内に滞留する期間にわたって測定された平均血漿レベルの2倍以内（すなわち、平均血漿レベルの50%～200%の間）にある血漿レベルを指す。

30

【0064】

「実質的に一定の血漿レベル」とは、胃内滞留システムが胃の中に滞留する期間にわたって測定される平均血漿レベルの±25%以内に維持される血漿レベルを指す。

【0065】

「生体適合性」は、材料又はシステムを説明するために使用される場合、その材料又はシステムが、人間などの生物と接触したときに有害反応を引き起こさないか、又は最小限の許容できる有害反応のみを引き起こすことを示す。胃内滞留システムの文脈において、生体適合性は消化管の環境において評価される。

【0066】

「患者」、「個体」、又は「被験体」は、哺乳動物、好ましくはヒト又はイヌ又はネコなどの家畜を指す。好適な実施態様において、患者、個体、又は被験体はヒトである。

40

【0067】

本明細書で使用される粒子の「直径」は、粒子の最長寸法を指す。

【0068】

本明細書に開示されたシステム及び方法を用いて疾患若しくは障害を「治療すること」は、疾患若しくは障害を又は疾患若しくは障害の1つ以上の症状を低減若しくは排除するか、又は疾患若しくは障害の又は疾患若しくは障害の1つ以上の症状の進行を遅らせるか、又は疾患若しくは障害の又は疾患若しくは障害の1つ以上の症状の重症度を低減するために、さらなる薬剤又は薬物を使用して又は使用せずに、それを必要とする患者に本明細

50

書に開示されたシステムの1つ以上を投与することと定義される。本明細書に開示されたシステム及び方法を用いる疾患若しくは障害の「抑制」は、疾患若しくは障害の臨床症状を抑制するために、又は疾患若しくは障害の有害症状の発現を抑制するために、さらなる薬剤又は薬物を使用して又は使用せずに、それを必要とする患者に本明細書に開示されたシステムの1つ以上を投与することと定義される。治療と抑制の区別は、治療は、患者に疾患若しくは障害の有害症状が現れた後に行われ、一方、抑制は、患者に疾患若しくは障害の有害症状が現れる前に行われることである。抑制は、部分的、実質的に全体的、又は全体的であってもよい。いくつかの疾患若しくは障害は遺伝性であるため、遺伝子スクリーニングを使用して、疾患若しくは障害のリスクのある患者を同定することができる。従って本発明のシステムと方法は、任意の有害症状の出現を抑制するために、疾患若しくは障害の臨床症状を発症するリスクのある無症候性患者を処置するために使用することができる。

【0069】

本明細書に開示されたシステムの「治療的使用」は、上記で定義された疾患若しくは障害を治療するために、本明細書に開示されたシステムの1つ以上を使用することとして定義される。薬物などの治療薬の「治療有効量」が患者に投与された時、疾患若しくは障害を又は疾患若しくは障害の1つ以上の症状を低減若しくは排除するか、又は疾患若しくは障害の又は疾患若しくは障害の1つ以上の症状の進行を遅らせるか、又は疾患若しくは障害の又は疾患若しくは障害の1つ以上の症状の重症度を低減するのに十分な、薬剤の量である。治療有効量は、単回用量として又は分割され複数回用量として、患者に投与することができる。

【0070】

本明細書に開示されたシステムの「予防的使用」は、上記で定義された疾患若しくは障害を抑制するために、本明細書に開示されたシステムの1つ以上を使用することと定義される。薬物などの治療薬の「予防的有效量」とは、患者に投与された時、疾患若しくは障害の臨床症状を抑制するのに、又は疾患若しくは障害の有害症状の発現を抑制するのに十分な、薬剤の量である、予防的有效量は、単回用量として又は分割され複数回用量として、患者に投与することができる。

【0071】

本明細書で使用されるとき、単数形「a」、「an」、及び「the」は、特に別の指定がなければ又は文脈が明らかに他に指示しない限り、複数の言及を含む。

【0072】

用語「約 (about)」又は用語「およそ (approximately)」を使用して数値が表現される場合、これは、特定された値と特定された値に妥当に近い値の両方が含まれると理解される。例えば「約 50℃」又は「およそ 50℃」という記載は、50℃自体の開示、ならびに 50℃に近い値の両方を含む。すなわち用語「約 X」又は「およそ X」は、値 X 自体の記載を含む。範囲が示される場合、例えば「およそ 50℃～60℃」又は「約 50℃～60℃」が示される場合、終点で特定される両方の値が含まれ、各終点に近い値又は両方の終点の値が、各終点又は両方の終点について含まれる；すなわち「およそ 50℃～60℃」（又は「約 50℃～60℃」）は、「50℃～60℃」及び「およそ 50℃～およそ 60℃」（又は「約 50℃～60℃」）に等しい。

【0073】

本説明に開示される数値範囲について、ある成分の上限はその成分の開示された下限と組合せて範囲を提供することができる（但し上限は、組合わされる下限より大きいものとする）。開示された上限及び下限のこれらの組み合わせのそれぞれは、明示的に想定されている。例えば、特定の成分の量の範囲が、10%～30%、10%～12%、及び15%～20%として与えられる場合、10%～20%、及び15%～30%も想定され、一方、15%下限と12%上限の組み合わせは不可能であり、従って想定されない。

【0074】

特に別の指定がなければ、組成物中の成分の%は、重量%、又は重量/重量%として表

される。組成物中の相対的重量%への言及は、組成物中の全成分の合計重量%が100になると仮定すると理解される。さらに、1つ以上の成分の相対的重量%は、組成物中の成分の重量%が合計で100になるように上又は下に調整される。但し任意の特定の成分の重量%は、その成分について特定された範囲の限界の外ではないものとする。

【0075】

アダマンタン系薬物の分配挙動は、ポリカプロラクトン相（PCL相）と模擬胃液相（SGF相）との間で測定され、2つの相間の分配係数 $P_{PCL-SGF}$ を得ることができる。 $\log P_{PCL-SGF}$ も計算することができる。ポリカプロラクトンジオール（MW530）：酢酸エチルの5：1混合物をPCL相として使用することができ、そして絶食状態模擬胃液（FaSSGF）をSGF相として使用することができ、その結果、 $P_{PCL-SGF} = (\text{ポリカプロラクトンジオール中の濃度}) / (\text{FaSSGF中の濃度})$ である。

【0076】

本明細書に記載のいくつかの実施態様は、それらの様々な要素に関して「含む（comprising）」又は「含む（comprises）」と記載される。代替実施態様においてこれらの要素は、これらの要素に適用されるように「から本質的になっている（consisting essentially of）」又は「から本質的になる（consists essentially of）」という暫定的な句を用いて記載することができる。さらなる代替的实施態様においてこれらの要素は、それらの要素に適用されるように「からなっている（consisting of）」又は「からなる（consists of）」という暫定的な句を用いて記載することができる。従って、組成物又は方法がA及びBを含むとして本明細書に開示される場合、「A及びBから本質的になっている」組成物又は方法の代替的实施態様、及び「A及びBから本質的になる」組成物又は方法の代替的实施態様も、本明細書に開示されていると見なされる。同様に、本発明の様々な要素について「から本質的になる」又は「からなる」と記載される実施態様はまた、これらの要素に適用されるように「含む」と記載することもできる。最後に、これらの様々な要素について「から本質的になる」と記載される実施態様は、これらの要素に適用されるように「からなる」と記載することもでき、これらの様々な要素について「からなる」と記載される実施態様は、これらの要素に適用されるように、「から本質的になる」することもできる。

【0077】

組成物又はシステムが列記された要素「から本質的になる」と記載される場合、組成物又はシステムは明示的に列記された要素を含み、治療される状態に実質的に影響を与えない他の要素（症状を治療する組成物のための）、及び記載された系の特性（システムを含む組成物の）を含むことができる。しかしながら、組成物又はシステムは、明示的に列記された要素（システムを処理するための組成物の）以外の治療される症状に実質的に影響を及ぼす他の要素を含まないか、又はシステムの特性に実質的に影響を及ぼす他の要素（システムを含む組成物の）を含まない；又は、組成物又はシステムが、治療されている症状又はシステムの特性に実質的に影響を及ぼす可能性のある列記された要素以外の余分な要素を含む場合、組成物又はシステムは、治療されている症状又はシステムの特性に実質的に影響を及ぼすのに十分な濃度の又は量の、これらの余分の要素を含まない。方法が、記載された工程「から本質的になる」と記載されている場合、この方法は列記された工程を含み、方法によって治療されている症状又は方法によって生成されるシステムの特性に実質的に影響を及ぼさない他の工程を含むことができるが、この方法は、治療されている症状又は明示的に列記された工程以外により製造されるシステムに実質的に影響を及ぼす他の工程は含まれない。

【0078】

本開示はいくつかの実施態様を提供する。任意の実施態様からの特徴を、適宜任意の他の実施態様からの特徴と組合せることが可能であると考えられる。このように、開示された特徴の混成された構成は、本発明の範囲内である。

【0079】

胃内滞留システムで使用するための治療薬としてのアダマンタン系薬物

本明細書に記載の胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物の投与に特によく適しており、これは消化管に又はそれを介して投与することができる。メマンチンはアダマンタン系の好ましい薬物である。胃内滞留システムに使用できる他の薬物には、アマンタジン、アダプロミン、ニトロメマンチン、リマンタジン、プロマンタン、及びトロマンタジンが含まれる。シクロヘキサミンであるネラメキサン（1, 3, 3, 5, 5-ペンタメチルシクロヘキサミン）もまた、メマンチンとの類似性のためにアダマンタン系薬物に含まれる。これらの薬物の構造は図2に記載されている。

【0080】

胃内滞留システムのための薬物-ポリマー配合物

胃内滞留期間中に薬物の所望の放出プロファイルを提供するためには、メマンチン又は他のアダマンタン系薬物用の担体材料の注意深い選択が必要である。薬物の放出は、多種多様な賦形剤によって調節することができる。可溶性賦形剤には、P407、オイドラギットE、PEG、ポリビニルピロリドン（PVP）、及びポリビニルアルコール（PVA）が含まれる。不溶性のウィッキング賦形剤には、オイドラギットRS及びオイドラギットRLが含まれる。分解性賦形剤には、PLA、PLGA、PLA-PCl、ポリジオキサノン、ならびにカプロラクトンとグリコリドの線状コポリマー；グリコリド、カプロラクトン、及び炭酸トリメチレンの多軸ブロックコポリマー；グリコリド、炭酸トリメチレン、及びラクチドの多軸ブロックコポリマー；グリコリド、炭酸トリメチレン、及びコハク酸ポリプロピレンの多軸ブロックコポリマー；カプロラクトン、ラクチド、グリコリド、及び炭酸トリメチレンの多軸ブロックコポリマー；グリコリド、炭酸トリメチレン、及びカプロラクトンの多軸ブロックコポリマー；ラクチド、カプロラクトン、炭酸トリメチレンの線状ブロックコポリマー；例えばカプロラクトン（95%）とグリコリド（5%）の線状コポリマー；グリコリド（68%）、カプロラクトン（29%）、及び炭酸トリメチレン（3%）の多軸ブロックコポリマー；グリコリド（86%）、炭酸トリメチレン（9%）、及びラクチド（5%）の多軸ブロックコポリマー；グリコリド（70%）、炭酸トリメチレン（27%）、及びコハク酸ポリプロピレン（2%）の多軸ブロックコポリマー；カプロラクトン（35%）、ラクチド（34%）、グリコリド（17%）、及び炭酸トリメチレン（14%）の多軸ブロックコポリマー；グリコリド（55%）、炭酸トリメチレン（25%）、及びカプロラクトン（20%）の多軸ブロックコポリマー；ラクチド（39%）、カプロラクトン（33%）、及び炭酸トリメチレン（28%）の線状ブロックコポリマーが含まれる。不溶性の膨潤性賦形剤には、ポリ酢酸ビニル（PVAc）、クロスビドン、クロスカルメロース、HPMCAS、ならびにジオキサノンとエチレングリコールの線状ブロックコポリマー；ラクチドとエチレングリコールの線状ブロックコポリマー；ラクチド、エチレングリコール、炭酸トリメチレン、及びカプロラクトンの線状ブロックコポリマー；ラクチド、グリコリド、及びエチレングリコールの線状ブロックコポリマー；グリコリド、ポリエチレングリコール、及びエチレングリコールの線状ブロックコポリマー；例えば、ジオキサノン（80%）とエチレングリコール（20%）の線状ブロックコポリマー；ラクチド（60%）とエチレングリコール（40%）の線状ブロックコポリマー；ラクチド（68%）、エチレングリコール（20%）、炭酸トリメチレン（10%）、及びカプロラクトン（2%）の線状ブロックコポリマー；ラクチド（88%）、グリコリド（8%）、及びエチレングリコール（4%）の線状ブロックコポリマー；グリコリド（67%）、ポリエチレングリコール（28%）、及びエチレングリコール（5%）の線状ブロックコポリマーが含まれる。界面活性剤には、レシチン、タウロコール酸、SDS、ソルブルス、脂肪酸、及びコリフォルRH40が含まれる。

【0081】

メマンチンと混合した担体ポリマー及び賦形剤の様々な配合物を試験し、M1、M2などと命名した。配合物からのメマンチンの放出速度は、実施例3及び図3～図22に記載されている。

【0082】

放出速度調節ポリマーフィルム

本発明は、とりわけ、胃内滞留システム、胃内滞留システムの細長部材、及び胃内滞留システム及び胃内滞留システムの細長部材に使用するためのセグメントを提供し、これらは放出速度調節フィルムでコーティングされる。例えば胃内滞留システムの担体ポリマー薬剤セグメント上又は胃内滞留システムの細長部材上など、胃内滞留システムと一緒に放出速度調節ポリマーフィルムの使用は、放出速度調節フィルムを欠く担体ポリマー薬剤セグメントを有する系に対していくつかの重要な利点を提供する。放出速度調節ポリマーフィルムは、胃液と最初に接触したときの薬剤のバースト放出を減少させる。滞留期間にわたる薬剤放出の直線性は、放出速度調節ポリマーフィルムを使用することによって改善される。これら両方の利点は、胃内滞留システムからの投薬のより良い制御を提供する。放出速度調節ポリマーフィルムのいくつかの組成物はまた、そのようなフィルムを欠く系と比較して、アルコールへの暴露時のバースト放出を著しく減少させることができる。

10

【0083】

放出速度調節ポリマーフィルムは、担体ポリマー薬剤セグメントの全部又は一部をコーティングすることができるコーティングである。フィルムは、連続的、不連続的、平坦、又はざらざらでもよい。これらは、セグメント上の滑らかなコーティングであり得るか、又はセグメントの表面上に存在し得る孔の輪郭に従うことができる。

【0084】

具体的な実施態様において、本明細書に開示されるいずれかの胃内滞留系の放出速度調節フィルムは、結合ポリマー、腸溶性ポリマー、腸溶性リンカー、時間依存性リンカー、崩壊性ポリマー、崩壊性マトリックス、又は胃内滞留システムの他のリンカーを覆わない。放出速度調節ポリマーフィルムが、結合ポリマー、腸溶性ポリマー、腸溶性リンカー、時間依存性リンカー、崩壊性ポリマー、崩壊性マトリックス、又は他のリンカーなどの1つ以上のリンカーを含む細長部材の表面にコーティングされる場合、フィルムは不連続であり、リンカーを覆ったりコーティングしたりしない。これは、細長部材を構成するであろうセグメントに放出速度調節フィルムを適用し、次にコーティングされたセグメントをリンカーと一緒に連結して細長部材を形成することによって容易に達成される。従って、担体ポリマー薬剤（又は薬剤塩）を含むセグメントは放出速度調節フィルムでコーティングされるが、リンカーは放出速度調節フィルムでコーティングされないであろう。

20

【0085】

フィルムは典型的には胃内滞留システムのセグメントに適用される。フィルムは、マルチセグメント細長部材を中心エラストマーに結合する前に、マルチセグメント細長部材に適用することもできる。フィルムは、セグメント化されていない細長部材を中心エラストマーに結合する前に、セグメント化されていない細長部材（すなわち、ただ1つのセグメントを含む細長部材）に適用することもできる。胃内滞留システムのセグメントの一例を図1に示す。ここでセグメント102及びセグメント103はリンカー104によって連結され、そして中心エラストマー106に結合される。セグメント102及び104は、担体ポリマー及び薬剤（例えば薬物）を含む。胃内滞留システムのセグメント上に放出速度調節ポリマーフィルムを使用することは、本明細書に記載される有利な特徴を提供する。

30

40

【0086】

所望の薬剤放出特性を生み出すためにフィルムのいくつかのパラメータを調整することができ、それらについて以下に論じる。

【0087】

放出速度調節ポリマーフィルムの化学組成

ポリエステルは、放出速度調節ポリマーフィルムの調製に有用な種類の化合物である。本発明で用いることができるポリエステルは、主鎖として脂肪族基を有するポリエステルを含み、例えばポリカプロラクトン（PCL）のようなポリラクトン；ポリグリコール酸（PGA）；ポリ乳酸（PLA）；ポリ（乳酸-コグリコール酸）（PLGA）；ポリヒドロキシアルカノエート（PHA）、例えばポリヒドロキシブチレート（PHB）、ポ

50

リヒドロキシバレレート (PHV)、ポリ (3-ヒドロキシブチレート-コ-3-ヒドロキシバレレート) (PHBV) ; アジピン酸ポリエチレン (PEA) ; コハク酸ポリブチレン (PBS) ; 及び、主鎖に芳香族基を有するポリエステル、例えばポリエチレンテレフタレート (PET)、ポリブチレンテレフタレート (PBT)、ポリトリメチレンテレフタレート (PTT)、及びポリエチレンナフタレート (PEN) が含まれる。2つ以上のポリエステルの混合物もまた使用され得る。

【0088】

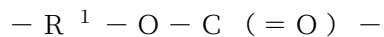
ポリエステルに加えて、酢酸セルロース (CA)、エチルセルロース (EC)、ならびにアクリル酸塩とメタクリル酸塩のコポリマー (例えば、オイドラギット RS) もまた、放出速度調節ポリマーフィルムとして使用することができる。

10

【0089】

放出速度調節ポリマーフィルムは、式：

【0090】



【0091】

[式中、 R^1 は $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン基、例えば $C_1 \sim C_8$ アルキレン基又は $C_1 \sim C_4$ アルキレン基、2～12個の炭素原子、2～8個の炭素原子、又は2～4個の炭素原子を含有するエーテル、及び3～12個の炭素原子又は3～8個の炭素原子を含むポリエーテルから成る群から選択される。ポリエステルは、適宜ヒドロキシ基、水素、 $-C_1 \sim C_{12}$ アルキル基、 $-C_1 \sim C_8$ アルキル基、若しくは $-C_1 \sim C_4$ アルキル基、又は $-C_1 \sim C_{12}-OH$ 、 $-C_1 \sim C_8-OH$ 、若しくは $-C_1 \sim C_4-OH$ (アルコール) 基で終結することができる] の繰り返し単位を有するポリエステルを含むことができる。

20

【0092】

放出速度調節ポリマーフィルムとして使用するのに好ましいポリエステルは、ポリカプロラクトン及びポリジオキサノン、特にポリカプロラクトン (PCL) である。約10,000Mn～約150,000Mn；約20,000Mn～約120,000Mn；約30,000Mn～約120,000Mn；約40,000Mn～約120,000Mn；約50,000Mn～約110,000Mn；約80,000～約120,000Mn；約80,000Mn～約110,000Mn、約60,000Mn～約100,000Mn、約70,000Mn～約90,000Mn；約80,000Mn；約90,000Mn；約100,000Mn；約10,000～約100,000Mn；約10,000～約80,000Mn；約40,000Mn～約70,000Mn；約50,000Mn～約60,000Mn；又は約55,000Mnの数平均分子量を有するPCLは、放出速度調節ポリマーフィルムに使用することができる。約80,000Mnから110,000MnのPCL、例えば約85,000Mn～95,000Mn、又は約90,000MnのPCLが好ましい。

30

【0093】

ポリカプロラクトンはまた、その固有粘度によっても特徴付けることができる。約1.0dL/g～約2.5dL/g又は約1.5dL/g～約2.1dL/gのPCLを使用することができる。固有粘度は25℃でCHCl₃中で測定することができる。

40

【0094】

速度調整ポリマーフィルムへのポロゲン、可塑剤、及び他の添加剤

ポロゲン、可塑剤、又はポロゲンと可塑剤の両方を放出速度調節ポリマーフィルムに添加して、担体ポリマー-薬剤セグメント内の薬剤の放出速度をさらに調整することができる。

【0095】

ポロゲンは、放出速度調節ポリマーフィルムから溶け出してフィルム中に孔を形成する可溶性添加剤である。いくつかの実施態様において、胃内滞留システムが胃内環境に配置されると、ポロゲンはフィルムから溶け出る。すなわちセグメントの調製後、ポロゲンは胃内滞留システムに残され、これは胃内滞留システムに組み立てられ、セグメント内で患

50

者に投与される；次に、胃内滞留システムが患者に投与され胃の環境に接触すると、ポロゲンは放出速度調節ポリマーフィルムから溶け出る。別の実施態様において、ポロゲンは、セグメントが胃内滞留システムに組み立てられる前に、フィルムコーティング担体ポリマー薬剤セグメントから除去されるか、又はポロゲンが胃内環境において胃内滞留システムに配置される前に、胃内滞留システムから除去される。

【0096】

ポロゲンは有機又は無機材料であり得る。ポロゲンの例には、アルカリ金属塩、例えば塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、硝酸カリウムなど；アルカリ土類金属塩、例えば塩化カルシウム、硝酸カルシウムなど；遷移金属塩、例えば塩化第2鉄、硫酸第1鉄、硫酸亜鉛、塩化第2銅などが含まれる。ポロゲンのさらなる例には、サッカライド及び糖類、例えばスクロース、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトース、アルドヘキソース、アルトロース、タロース、ラクトース、セルロース、単糖類、二糖類、及び水溶性多糖類などが含まれる。ポロゲンのさらなる例には、ソルビトール、マンニトール、ジオール及びポリオールを含む有機脂肪族及び芳香族油、例えば多価アルコール、ポリ（アルキレングリコール）、ポリグリコール、アルキレングリコール、ポリ（a, m）アルキレンジオールエステル又はアルキレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、及び水溶性ポリマー材料が挙げられる。使用できるポロゲンのさらなる例には、ポロキサマー、ヒプロメロース（HPMC）、コリフォルRH40、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル（PVAc）、ポリエチレングリコール（PEG）、ソルプルス（BASFから入手可能；ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、及びポリエチレングリコールのコポリマー）、コポビドン、オイドラギット（E、R、S、RL）、ポリ（メチルビニルエーテル-a l t-無水マレイン酸）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリソルベート、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリデキストロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリアクリル酸（カルボポール）、架橋PVP（クロスボビドン）、架橋セルロース（クロスカルメロース）、ケイ酸カルシウム、キサンタンガム、ジェランガムが挙げられる。いくつかの特に有用なポロゲンとしては、ポビドン、コポビドン、及びポリオキシシルヒマシ油が挙げられる。

【0097】

ポロゲンを添加して、放出速度調節ポリマーフィルムの約1～約30重量%を構成することができる、ポロゲンを添加して、放出速度調節ポリマーフィルムの約1～約25重量%、約1～約20重量%、約1～約15重量%、約1～約10重量%、約1～約8重量%、約1～5%、約1～約3重量%、約5～約30重量%、約10～約30重量%、約15～約30重量%、約20～約30重量%、又は約25～約30重量%を構成することができる。ポロゲンの好ましい範囲は、放出速度調節ポリマーフィルムの約5～約20重量%、より好ましくは約10重量%～約20重量%である。

【0098】

放出速度調節ポリマーフィルムの特性をさらに調整するために可塑剤を添加することもできる。使用できる可塑剤には、フタル酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アジピン酸塩、セバシン酸塩、スルホンアミド、コハク酸塩、グリコール酸塩、グリセロレート、安息香酸塩、ミリスチン酸塩、及びハロゲン化フェニルが含まれる。使用できる特定の可塑剤には、トリアセチン、クエン酸トリエチル、PEG、ポロキサマー、クエン酸トリブチル、及びセバシン酸ジブチルが含まれる。トリアセチン及びクエン酸トリエチル（TEC）が特に有用である。

【0099】

可塑剤を添加して、放出速度調節ポリマーフィルムの約1～約35重量%、約1～約30重量%、約1～約25重量%、約1～約20重量%、約1～約15重量%、約1～約10重量%、約1～約8重量%、約1～約5重量%、約1～約3重量%、約5～約40重量%、約10～約40重量%、約15～約40重量%、約20～約40重量%、約25～約40

重量%、約30～約40重量%、約10～約30重量%、約15～約30重量%、約20～約30重量%、約25～約30重量%、又は約10重量%、約15重量%、約20重量%、約25重量%、約30重量%、約35重量%、又は約40重量%を構成することができる。可塑剤の好ましい範囲は、放出速度調節ポリマーフィルムの約5～約20重量%、より好ましくは約10～約20重量%である。

【0100】

また加工助剤を放出速度調節ポリマーフィルムに添加することもできる。フィルムの加工を助けるために、ステアリン酸マグネシウム、タルク、又はモノステアリン酸グリセロールなどの粘着防止剤を添加することができる。このような粘着防止剤は、約0.5～約5%、約1～約3%、又は約2%の量で添加することができる。

10

【0101】

フィルムの組み合わせ

セグメント及び細長部材用の放出速度調節ポリマーフィルムに使用できる様々な選択肢は以下の通りである（パーセントは重量パーセントである）。

【0102】

フィルムに使用されるポリマー、約40%～約80%；ポロゲン、約3%～約20%。可塑剤、約3%～約20%；粘着防止剤、約0.5%～約5%；

【0103】

フィルムに使用されるポリマー、約50%～約72%；ポロゲン、約5%～約20%；可塑剤、約5%～約20%；粘着防止剤、約0.5%～約5%；又は

20

【0104】

フィルムに使用されるポリマー、約53%～約65%；ポロゲン、約10%～約20%；可塑剤、約10%～約20%；粘着防止剤、約1%～約3%。

【0105】

これらの選択肢のいずれにも使用できるポリマーの例は、ポリカプロラクトン及びポリジオキサノンであり、好ましくは、ポリカプロラクトンがポリマーとして使用される。これらの選択肢のいずれにも使用できるポロゲンの例は、ポビドン、コポビドン、及びポリオキシシルヒマシ油である。これらの選択肢のいずれにも使用できる可塑剤の例には、クエン酸トリエチル、トリアセチン、PEG、ポロキサマー、クエン酸トリブチル、及びセバシン酸ジブチルが含まれる。これらの選択肢のいずれにも使用できる粘着防止剤の例には、ステアリン酸マグネシウム、タルク、及びモノステアリン酸グリセロールが含まれる。放出速度調節ポリマーフィルムのための好ましい組み合わせは、ポリカプロラクトン、コポビドン、クエン酸トリエチル、及びステアリン酸Mgである。

30

【0106】

使用することができる具体的なポリマー-ポロゲン-可塑剤-粘着防止剤の組み合わせとしては、ポリカプロラクトン-ポビドン-クエン酸トリエチル-ステアリン酸Mg；ポリカプロラクトン-コポビドン-クエン酸トリエチル-ステアリン酸Mg；ポリカプロラクトン-ポリオキシシルヒマシ油-クエン酸トリエチル-ステアリン酸Mg；ポリカプロラクトン-ポビドン-トリアセチン-ステアリン酸Mg；ポリカプロラクトン-コポビドン-トリアセチン-ステアリン酸Mg；ポリカプロラクトン-ポリオキシシルヒマシ油-トリアセチン-ステアリン酸Mg；ポリカプロラクトン-ポビドン-PEG-ステアリン酸Mg；ポリカプロラクトン-コポビドン-PEG-ステアリン酸Mg；ポリカプロラクトン-ポリオキシシルヒマシ油-PEG-ステアリン酸Mg；ポリカプロラクトン-ポビドン-ポロキサマー-ステアリン酸Mg；ポリカプロラクトン-コポビドン-ポロキサマー-ステアリン酸マグネシウム；ポリカプロラクトン-ポリオキシシルヒマシ油-ポロキサマー-ステアリン酸Mg；ポリカプロラクトン-ポビドン-クエン酸トリブチル-ステアリン酸Mg；ポリカプロラクトン-コポビドン-クエン酸トリブチル-ステアリン酸Mg；ポリカプロラクトン-ポリオキシシルヒマシ油-クエン酸トリブチル-ステアリン酸Mg；ポリカプロラクトン-ポビドン-セバシン酸ジブチル-ステアリン酸Mg；ポリカプロラクトン-コポビドン-セバシン酸ジブチル-ステアリン酸Mg；ポリカプロラクトン-ポリオ

40

50

キシルヒマシ油ーセバシン酸ジブチルーステアリン酸Mg；ポリカプロラクトンーポビド
 ンークエン酸トリエチルータルク；ポリカプロラクトンーコポビドンークエン酸トリエチ
 ルータルク；ポリカプロラクトンーポリオキシルヒマシ油ークエン酸トリエチルータルク
 ；ポリカプロラクトンーポビドンートリアセチンータルク；ポリカプロラクトンーコポビ
 ドンートリアセチンータルク；ポリカプロラクトンーポリオキシルヒマシ油ートリアセチ
 ンータルク；ポリカプロラクトンーポビドンーPEGータルク；ポリカプロラクトンーコ
 ポビドンーPEGータルク；ポリカプロラクトンーポリオキシルヒマシ油ーPEGータル
 ク；ポリカプロラクトンーポビドンーポロキサマーータルク；ポリカプロラクトンーコポ
 ビドンーポロキサマーータルク；ポリカプロラクトンーポリオキシルヒマシ油ーポロキサ
 マーータルク；ポリカプロラクトンーポビドンークエン酸トリブチルータルク；ポリカ
 プロラクトンーコポビドンークエン酸トリブチルータルク；ポリカプロラクトンーポリオキ
 シルヒマシ油ークエン酸トリブチルータルク；ポリカプロラクトンーポビドンーセバシン
 酸ジブチルータルク；ポリカプロラクトンーコポビドンーセバシン酸ジブチルータルク；
 ポリカプロラクトンーポリオキシルヒマシ油ーセバシン酸ジブチルータルク；ポリカプロ
 ラクトンーポビドンークエン酸トリエチルーモノステアリン酸グリセロール；ポリカプロ
 ラクトンーコポビドンークエン酸トリエチルーモノステアリン酸グリセロール；ポリカ
 プロラクトンーポリオキシルヒマシ油ークエン酸トリエチルーモノステアリン酸グリセロー
 ル；ポリカプロラクトンーポビドンートリアセチンーモノステアリン酸グリセロール；ポ
 リカプロラクトンーコポビドンートリアセチンーモノステアリン酸グリセロール；ポリカ
 プロラクトンーポリオキシルヒマシ油ートリアセチンーモノステアリン酸グリセロール；
 ポリカプロラクトンーポビドンーPEGーモノステアリン酸グリセロール；ポリカプロラ
 クトンーコポビドンーPEGーモノステアリン酸グリセロール；ポリカプロラクトンーポ
 リオキシルヒマシ油ーPEGーモノステアリン酸グリセロール；ポリカプロラクトンーポ
 ビドンーポロキサマーーモノステアリン酸グリセロール；ポリカプロラクトンーコポビド
 ンーポロキサマーーモノステアリン酸グリセロール；ポリカプロラクトンーポリオキシルヒ
 マシ油ーポロキサマーーモノステアリン酸グリセロール；ポリカプロラクトンーポビド
 ンークエン酸トリブチルーモノステアリン酸グリセロール；ポリカプロラクトンーコポビ
 ドンークエン酸トリブチルーモノステアリン酸グリセロール；ポリカプロラクトンーポリオ
 シルヒマシ油ークエン酸トリブチルーモノステアリン酸グリセロール；ポリカプロラクト
 ンーポビドンーセバシン酸ジブチルーモノステアリン酸グリセロール；ポリカプロラクト
 ンーコポビドンーセバシン酸ジブチルーモノステアリン酸グリセロール；及びポリカプロ
 ラクトンーポリオキシルヒマシ油ーセバシン酸ジブチルーモノステアリン酸グリセロールが
 挙げられる。

【0107】

上に列記したコーティングに加えて、表COAT-1及び表COAT-2からの任意の
 コーティングを、放出速度調節ポリマーフィルムとして、これらが適用される細長部材又
 はセグメントの、例えば1重量%、1.5重量%、2重量%、2.5%、3重量%、3.5
 重量%、4重量%、4.5重量%、又は5%の量で 사용할 ことができる。

【0108】

【表 1】

表COAT-1

コーティング配合物
オイドラギットRS
PCL 55k
エチルセルロース
75:25 PLGA
50:50 PLGA
25:75 PLGA
50:50 PLGA
エチルセルロース
酢酸セルロース
PCL 55k
PCL 15k
PLGA 50:50 エステル末端 35 - 45k
PLGA 50:50 酸末端 35-45k
PCL 80k
エチルセルロース Cp 10
エチルセルロース Cp 10
ポリカプロラクトン、コポビドン、クエン酸トリエチル、ステアリン酸Mg
エチルセルロース :PVP 1.3M
PCL 80k:TEC
エチルセルロース Cp10:TEC
80k PCL:PVP
80k PCL:コリフォールRH40
80k PCL:コリドンVA64
PCL 80k:TEC
エチルセルロース Cp10:TEC
PCL 55k:P407
PCL 55k:P188
PCL 55k:PEG 10k
PCL 55k:PEG 100k
PCL 55k:P407
PCL 55k:P188
PCL 55k:PVP 1M
エチルセルロース :PEG 1M
エチルセルロース :PEG 100k
PCL 80k:TEC
エチルセルロース Cp10:TEC
PVP
80k PCL:コリフォールRH40
80k PCL:コリドンVA64

【0109】

表COAT-2は、フィルム配合物に使用することができる成分の具体的な量を列記している。表COAT-2に列記される量は、各成分の±20%変動してもよい（例えば、

10%のP407を有する組成は、8%のP407～12%のP407の間で変動し得る）。

【0110】

【表2-1】

表COAT-2

コーティング配合物
9:1, PCL 55k:P407
9:1, PCL 55k:P188
オイドラギットRS
9:1 PCL 55k:PEG 10k
9:1 PCL 55k:PEG 100k
PCL 55k
9:1, PCL 55k:P407
9:1, PCL 55k:P188
9:1 PCL 55k:PVP 1M
エチルセルロース
9:1 エチルセルロース :PVP 1.3M
9:1 エチルセルロース :PEG 1M
9:1 エチルセルロース :PEG 100k
75:25 PLGA
25:75 PLGA
50:50 PLGA
エチルセルロース
酢酸セルロース
9:1 エチルセルロース:PEG 1M
9:1 酢酸セルロース:PEG 1M
酢酸セルロース
PCL 55k
PCL 15k
PLGA 50:50 エステル末端 35 - 45k
PLGA 50:50 酸末端 35-45k
PCL 80k
9:1 PCL 80k:TEC
8:2 PCL 80k:TEC
7:3 PCL 80k:TEC
エチルセルロース
エチルセルロース Cp 10
9:1 エチルセルロース Cp10:TEC
8:2 エチルセルロース Cp10:TEC
7:3 エチルセルロース Cp10:TEC
7:3 80k PCL:PVP

10

20

30

40

【表 2 - 2】

コーティング配合物
9:1 PVP
7:3 80k PCL:コリフォールRH40
9:1 80k PCL:コリフォールRH40
7:3 80k PCL:コリドンVA64
9:1 80k PCL:コリドンVA64
ポリカプロラクトン 83.8%, コポビドン 4.4%, クエン酸トリエチル 9.8%, ステアリン酸マグネシウム 2.0
ポリカプロラクトン 66.7% コポビドン 16.6%, クエン酸トリエチル 14.7%, ステアリン酸マグネシウム 2.0%
ポリカプロラクトン 48.0%, コポビドン 20.6%, クエン酸トリエチル 29.4%, ステアリン酸マグネシウム 2.0%,
ポリカプロラクトン 54.9%, コポビドン 13.7%, クエン酸トリエチル 29.4%, ステアリン酸マグネシウム 2.0%
ポリカプロラクトン 54.9%, コポビドン 23.5%, クエン酸トリエチル 19.6%, ステアリン酸マグネシウム 2.0%
ポリカプロラクトン 62.7%, コポビドン 15.7%, クエン酸トリエチル 19.6%, ステアリン酸マグネシウム 2.0%
ポリカプロラクトン 62.5%, コポビドン 20.8%, クエン酸トリエチル 14.7%, ステアリン酸マグネシウム 2.0%
ポリカプロラクトン 70.6%, コポビドン 17.6%, クエン酸トリエチル 9.8%, ステアリン酸マグネシウム 2.0%

10

20

【0111】

フィルム厚さ

放出速度調節ポリマーフィルムは、それらが覆う胃内滞留システムの担体ポリマー薬剤セグメントと比較して非常に薄くなければならない。これにより、担体ポリマー薬剤セグメント内への水の拡散、及びセグメント外への薬剤の拡散が可能になる。

30

【0112】

フィルムは、典型的には約1マイクロメートル～約20マイクロメートル、例えば約1マイクロメートル～約20マイクロメートル、約1マイクロメートル～約15マイクロメートル、約1マイクロメートル～約10マイクロメートル、約1マイクロメートル～約5マイクロメートル、約1マイクロメートル～約4マイクロメートル、約1マイクロメートル～約3マイクロメートル、約1マイクロメートル～約2マイクロメートル、約2マイクロメートル～約10マイクロメートル、約5マイクロメートル～約20マイクロメートル、約5マイクロメートル～約10マイクロメートル、約10マイクロメートル～約15マイクロメートル、又は約15マイクロメートル～約20マイクロメートルである。

40

【0113】

さらなる実施態様において、放出速度調節ポリマーフィルムは、それが覆う担体ポリマー薬剤セグメントの強度を実質的に増大させない。さらなる実施態様において、放出速度調節ポリマーフィルムは、セグメントの強度に、約20%未満、約10%未満、約5%未満、又は約1%未満を付加する。セグメントの強度は、国際公開第2017/070612号の実施例18及びPCT/US2016/065453号の実施例13に記載されている4点曲げ曲げ試験（ASTM D790）によって測定することができる。

【0114】

フィルム重量

放出速度調節ポリマーフィルムは、胃内滞留システムのフィルムコーティング担体ポリ

50

マー薬剤セグメントの重量の約 0.1 % ~ 10 % を構成することができる。フィルムの重量は、胃内滞留システムのフィルムコーティング担体ポリマー薬剤セグメントの重量の約 0.1 % ~ 約 8 %、約 0.1 % ~ 約 5 %、約 0.1 % ~ 約 4 %、約 0.1 % ~ 約 3 %、約 0.1 % ~ 約 2 %、約 0.1 % ~ 約 1 %、約 0.5 % ~ 約 10 %、約 0.5 % ~ 約 8 %、約 0.5 % ~ 約 5 %、約 0.5 % ~ 約 4 %、約 0.5 % ~ 約 3 %、約 0.5 % ~ 約 2 %、約 0.5 % ~ 約 1 %、約 1 % ~ 約 10 %、約 1 % ~ 約 8 %、約 1 % ~ 約 5 %、約 1 % ~ 約 4 %、約 1 % ~ 約 3 %、又は約 1 % ~ 約 2 % を構成することができる。

【0115】

胃内滞留システムで使用されるセグメントへの放出速度調節ポリマーフィルムの適用

放出速度調節ポリマーフィルムは、種々の技術を用いて、胃内滞留システムで使用するためのセグメントに適用することができる。技術のいくつかは、担体ポリマー及び薬剤を含むセグメントを、放出速度調節ポリマーフィルムの配合物の溶液でコーティングして、フィルムコーティングセグメントを製造することを含む。次にフィルムコーティングセグメントは乾燥される。

【0116】

物体上にフィルムをコーティングする様々な方法が当技術分野において公知であり、それらにはディップコーティング、パンコーティング、噴霧コーティング、及び流動床コーティングが含まれる。流動床コーティングは、ウルスター (Wurster) コーティング又はエアサスペンションコーティングとしても知られている。これらのコーティング方法のために、ポリマーならびに存在する場合には任意のポロゲン及び可塑剤を含む放出速度調節ポリマーフィルムの配合物が溶液として調製される。ポリマーフィルム配合物の溶液に使用される溶媒は、典型的には有機溶媒、例えば酢酸エチル、ジクロロメタン、アセトン、メタノール、エタノール、イソプロパノール、又はこれらの任意の組み合わせである。好ましくは、URL www.fda.gov/downloads/drugs/guidances/ucm073395.pdf の米国食品医薬品局 (United States Food and Drug Administration) のガイドラインに記載されているようなクラス 3 の溶媒 (エタノール、アセトン、及び酢酸エチルを含む) が使用される。しかし配合に必要な場合は、クラス 2 の溶媒 (ジクロロメタン及びメタノールを含む) を使用することができる。クラス 1 及びクラス 4 の溶媒は、適切なクラス 3 又はクラス 2 の溶媒で配合物を調製できない場合にのみ使用される。

【0117】

放出速度調節ポリマーフィルムは同時押出しによってセグメント上に一体化することもでき、この場合セグメント配合物は、放出速度調節ポリマーフィルムの周囲の薄層と同時押出しされる。

【0118】

後述の実施例は、放出速度調節ポリマーフィルムを有するセグメントの調製のためのこれらのコーティング技術のいくつかの使用を例示する。

【0119】

全体的システム構成

胃内滞留システムとしての使用に適した様々な構成の胃内滞留システムがあり、これらは、胃内に存在しながら、メマンチン及び他のアダマンタン系薬物の持続的な放出を提供するように設計されている。1つの構成は、「星形」(又は「星印」)構成としても知られる胃内滞留システムの「星状」構成である。星状システム 100 の一例が図 1 A に概略的に示されている。複数の細長部材又は「アーム」(明確にするために、そのようなアームのうちの 1 つのみ 108 が標記されている)が、円盤形の中心エラストマー 106 に固定されている。図 1 A に記載の細長部材又はアームはセグメント 102 及び 103 を含み、リンカー領域として機能する結合ポリマー又はリンカー領域 104 によって結合されている(再度、成分は、明確にするために 1 つのアームにのみが標記されている)。この構成は、システムが中心エラストマーで折り畳まれるか又は圧縮されることを可能にする。図 1 B は、図 1 A の胃内滞留システムの折り畳み構成 190 を示す(明確にするために、2 つのアームのみが図 1 B に示されている)。図 1 B のセグメント 192 と 193、リン

カー領域 194、エラストマー 196、ならびにアーム 198は、それぞれ図 1A のセグメント 102 と 103、リンカー領域 104、エラストマー 106、及びアーム 108 に対応する。折り畳まれると、システムの全長は約 2 分の 1 に短縮され、システムはカプセルなどの容器又は経口投与に適した他の容器に都合よく入れることができる。カプセルが胃に到達すると、カプセルは溶解して胃内滞留システムを放出する。次に、胃内滞留システムはその未圧縮状態に展開され、これはその所望の滞留期間の間、胃内に保持される。

【0120】

リンカー領域 104 は、図 1A のセグメント 102 及び 103 よりも直径がわずかに大きいように示されているが、これらはセグメントと同じ直径であり得るため、細長部材 102-104-103 全体は滑らかな外面を有する。

10

【0121】

いくつかの実施態様において、星状システムはただ 1 つのセグメントからなる細長部材又はアームを有することができ、これは、リンカー領域によって中心エラストマーに結合される。これは、セグメント 103 が省略された図 1A に対応する。セグメント 102 を含む単一セグメントの細長部材は、次にリンカー 104 を介して中心エラストマー 106 に直接結合される。リンカーは、結合ポリマー又は崩壊性マトリックスを含み得る。

【0122】

星状システムは、エラストマー成分と、エラストマー成分に結合された、担体ポリマー及び薬剤又はその塩を含む複数の少なくとも 3 つの担体ポリマー-薬剤成分とを含む、患者の胃に投与するための胃内滞留システムとして説明することができ、ここで複数の担体ポリマー-薬剤成分のそれぞれは、近位端、遠位端、及びそれらの間の外面を含む細長部材であり；各細長部材の近位端はエラストマー成分に結合され、エラストマー成分から放射状に突き出し、各細長部材は、エラストマー成分に結合されず近位端よりもエラストマー成分からより大きい放射状距離に配置される遠位端を有し；各細長部材は独立して 1 つ以上のセグメントを含み、各セグメントは近位端、遠位端、及びそれらの間の外面を含み；及び、2 つ以上のセグメントが細長部材中に存在するとき、各セグメントはリンカー領域を介して隣接するセグメントに結合される。リンカー領域は、結合ポリマー又は崩壊性マトリックスであり得る。細長部材は、結合ポリマー又は崩壊性マトリックスを介して中心エラストマーに結合することができ、そしてインターフェイスポリマーの介在部分を有することができる。複数の少なくとも 3 つの細長部材、又は複数の細長部材の場合、細長部材の好ましい数は 6 であるが、3、4、5、7、8、9、又は 10 個の細長部材を使用することができる。細長部材は、中心エラストマーの周りに等間隔で配置すべきであり、N 個の細長部材がある場合、隣接する細長部材間には約 $360/N$ 度の角度がある。

20

30

【0123】

図 1C は、胃内滞留システムの別の可能な全体構成、すなわちリング構成を示す。セグメント 122 は、結合ポリマー又はリンカー領域 124 によって結合されている（明確にするために、1 つのセグメント及び 1 つのカップリング結合のみが標記されている）。このデザインにおける結合ポリマー/リンカー領域はまたエラストマーとして機能して、カプセルなどの容器内に配置するためにリングを圧縮状態にねじることを可能にしなければならない。

40

【0124】

星状構造の 1 つの実施態様において、セグメント 102 及び 103 は、メマンチンなどのアダマンタン系薬物と混合された担体ポリマーを含む。リング構造の 1 つの実施態様において、セグメント 122 は、メマンチンなどのアダマンタン系薬物と混合された担体ポリマーを含む。

【0125】

胃内滞留システムのセグメント及び細長部材は、円形断面（この場合、セグメントは円筒形である）、多角形断面（例えば三角形の断面、長方形の断面、又は正方形の断面を有するセグメント）、又はパイ型断面（この場合、セグメントは円筒形のセクションである）を有することができる。多角形又はパイ形の断面を有するセグメント、及び胃組織と接

50

触することになる円筒形セクションの端部は、インビボでの安全性を高めるために、それらの鋭い端部を丸くして丸い角及び端部を提供することができる。すなわち、交差する端部間又は平面間で急激な移行をする代わりに、1つの端部又は平面から別の端部又は平面へ移行するために弧が使用される。従って「三角形の断面」は、丸みを帯びた角を有する三角形などのほぼ三角形の形状を有する断面を含む。三角形の断面を有するアームは、端部が丸みを帯びたアームを含み、アームの端部の角が丸みを帯びている。丸みを帯びたコーナーと端部は、フィレット (fillet) コーナー、フィレット化コーナー、フィレット端部、又はフィレット化端部とも呼ばれる。

【0126】

本明細書で論じるように、担体ポリマー及び薬剤を含む胃内滞留システムのセグメントは、放出速度調節ポリマーフィルムで覆うことができる。いくつかの実施態様において、セグメントに固定された任意の結合ポリマー、崩壊性マトリックス、又はインターフェースポリマーのうちの1つ又はそれ以上はまた、放出速度調節ポリマーフィルムによって覆われる。いくつかの実施態様において、セグメントに固定された任意の結合ポリマー、崩壊性マトリックス、又はインターフェースポリマーのうちの1つ又はそれ以上は、放出速度調節ポリマーフィルムによって覆われていない。結合ポリマー (腸溶性ポリマーであってもよい) 又は崩壊性マトリックスが放出速度調節ポリマーフィルムによって覆われている場合、脱カップリング又は崩壊の動力学は、フィルムで覆われた結合ポリマー又はフィルムで覆われた崩壊マトリックスについて決定すべきである。

【0127】

リンカー領域として機能する胃内滞留システムの結合ポリマーは、胃内でのシステムの滞留期間中に制御された方法で徐々に分解するように設計されている。胃内滞留システムが未変性の形で小腸に時期尚早に通過しても、このシステムははるかに早く崩壊して腸閉塞を回避するように設計されている。これは、結合ポリマーとして腸溶性ポリマーを使用することによって容易に達成される。腸溶性ポリマーは、胃の中で遭遇する酸性 pH レベルに対して比較的耐性があるが、十二指腸中のより高い pH レベルでは急速に溶解する。未変性の胃内滞留システムの小腸への望ましくない通過の場合、安全要素としての腸溶性結合ポリマーの使用は、システムの急速な分解をもたらして腸閉塞の可能性を回避する。腸溶性結合ポリマーの使用はまた、その設計された滞留時間の前に胃内滞留システムを除去する方法を提供する。システムを除去する必要がある場合、患者は炭酸水素ナトリウム溶液などの弱アルカリ性の溶液を飲むか、水酸化マグネシウム水和物 (マグネシアのミルク) や炭酸カルシウムなどの制酸剤を服用することができ、これは胃内の pH レベルを上げ、腸溶性結合ポリマーの急速な分解を引き起こす。その後、胃内滞留システムはバラバラに分解され、患者から排除される。図 1 A に示すシステムでは、少なくともカップリング 104 に使用される結合ポリマーは、そのような腸溶性ポリマーから作られる。

【0128】

追加の実施態様において、時間依存性結合ポリマー又はリンカーを使用することができる。そのような時間依存性結合ポリマー又はリンカーは、予測可能な時間依存的な方法で分解する。いくつかの実施態様において、時間依存性結合ポリマー又はリンカーの分解は、消化管系の様々な pH によって影響を受けない可能性がある。

【0129】

追加の実施態様において、異なる種類のリンカーを胃内滞留システムに使用することができる。すなわち腸溶性リンカー (又は腸溶性結合ポリマー) 及び時間依存性リンカー (又は時間依存性結合ポリマー) の両方を使用することができる。いくつかの実施態様において、星状システムの単一のマルチセグメント細長部材 (アーム) は、セグメント間のいくつかのリンカー領域における腸溶性リンカーと、及びセグメント間の他のリンカー領域における時間依存性リンカーとの両方を使用し得る。

【0130】

リンカー領域は、典型的には幅が約 100 ミクロン～約 1 ミリメートル、例えば約 200 μm ～約 1000 μm 、約 300 μm ～約 1000 μm 、約 400 μm ～約 1000 μ

m、約500 μ m～約1000 μ m、約600 μ m～約1000 μ m、約700 μ m～約1000 μ m、約800 μ m～約1000 μ m、又は約900 μ m～約1000 μ m。又は約100 μ m～約900 μ m、約100 μ m～約800 μ m、約100 μ m～約700 μ m、約100 μ m～約600 μ m、約100 μ m～約500 μ m、約100 μ m～約400 μ m、約100 μ m μ m～約300 μ m、又は約100 μ m～約200 μ mである。リンカー領域は、幅が約100 μ m、約200 μ m、約300 μ m、約400 μ m、約500 μ m、約600 μ m、約700 μ m、約800 μ m、約900 μ m、又は約1000 μ mでもよく、各値はプラス又はマイナス50 μ m ($\pm$ 50 μ m) であり得る。

【0131】

図1Aのポリマー106などの星状システムの中心エラストマーポリマーは、典型的には腸溶性ポリマーではない。しかし、望ましい実用的な場合には、そのような腸溶性ポリマーから中心エラストマーポリマーを製造することもできる。図1Cに示すような環システムでは、カップリング124の少なくとも1つ、好ましくは全部が、そのような腸溶性ポリマーから作られる。

【0132】

中心エラストマーは、特定のデュロメーター及び圧縮永久歪みを有するべきである。デュロメーターは、剤形の折りたたみ力とそれが胃に残るかどうかを決定するため重要であり、その好ましい範囲は約60～約90Aである。圧縮永久歪みは、その圧縮された構成でカプセル内に貯蔵されたときに胃内滞留システムが永久的に変形するのを避けるために、できるだけ小さくしなければならない。好ましい範囲は約10%～約20%の範囲である。これらの要件に適合する材料は、Dow CorningのQP1シリーズの液体シリコンゴムである。中心エラストマーを有する任意の実施態様において、QP1-270 (70Aデュロメーター) 液体シリコンゴムを使用することができる。

【0133】

放出特性の評価

セグメント、細長部材、及び胃内滞留システムからの薬剤の放出特性は、様々なアッセイによって評価することができる。薬剤放出についてのアッセイは実施例に詳細に記載される。セグメント、細長部材、及び胃内滞留システムからのインビトロでの薬剤の放出は、セグメント、細長部材、又は胃内滞留システムを、水、0.1N塩酸、絶食状態模擬胃液 (FaSSGF) 又は摂食状態模擬胃液 (FeSSGF) などの液体に浸すことによって測定することができる。絶食状態模擬胃液 (FaSSGF) が放出アッセイに好ましい。模擬胃液は、絶食状態模擬胃液 (FaSSGF) 又は摂食状態模擬胃液 (FeSSGF) のいずれかを示す。模擬胃液 (SGF) で測定されるものとして制限が指定されている場合、絶食状態模擬胃液 (FaSSGF) 又は摂食状態模擬胃液 (FeSSGF) のいずれかで制限が成立すればその制限は満たされる。例えば、セグメントが模擬胃液内で最初の24時間に少なくとも10%の薬剤を放出すると示される場合、そのセグメントが絶食状態模擬胃液中で最初の24時間に少なくとも10%の薬剤を放出する場合、又はそのセグメントが摂食状態模擬胃液中で最初の24時間に少なくとも10%の薬剤を放出する場合、その制限は満たされる。

【0134】

エタノールバースト放出は典型的には、セグメント、細長部材、又は胃内滞留システムを、40%エタノール及び60%絶食状態模擬胃液の溶液に1時間浸漬し、続いて試験の残りの時間、同じセグメント、細長部材、又は胃内滞留システムを100%絶食状態に浸漬することによって測定される。この試験は、その胃に本発明の胃内滞留システムが配置された患者によるアルコール飲料の消費の効果をシミュレートするように設計されている。

【0135】

インビトロ試験は、セグメント、細長部材、又は胃内滞留システムを用いて実施できるが、放出特性の迅速な評価にとっては、インビトロ試験用のセグメントの使用が最も便利である。異なる条件下 (100% FaSSGF 中の放出対 40% エタノール / 60% Fa

10

20

30

40

50

S S G F中の放出)で放出速度を比較するためにインビトロ試験が行われるとき、比較溶液は、同じ温度、例えば室温、25℃、又は37℃に維持される。室温(周囲温度)が比較のための好ましい温度である。1つの実施態様において、周囲温度は20℃を下回ったり25℃を超えたりしない(しかし、20℃~25℃の間で変動し得る)。

【0136】

インビボ試験は、イヌ(例えば、ビーグル犬又はハウンド犬)及びブタのような動物で実施することができる。インビボ試験では、個々のセグメント又は細長部材は動物の胃に保持されないであろうから、胃内滞留システムが使用される。適切な時点で血液試料を得ることができ、所望ならばカニキュレ又は他の技術によって胃内容物を採取することができる。

10

【0137】

適切な法律、規制、及び施設のガイドラインに従って行ったヒトにおける臨床試験もまた、インビボデータを提供する。

【0138】

放出プロフィール

放出速度調節ポリマーフィルムを有するセグメントの直線性プロフィールの上昇は、同じ担体ポリマー薬剤組成物を有するが放出速度調節ポリマーフィルムを欠くセグメントよりも有利な放出特性を提供する。例えば、担体ポリマー、薬剤又はその塩、及び薬剤の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含む胃内滞留システムのセグメントは、模擬胃液内での7日間のインキュベーションにわたって、5日目に放出される薬剤又はその塩の量が、2日目に放出される薬剤又はその塩の量の少なくとも約40%であるように放出速度調節ポリマーフィルムが構成される放出プロフィールを有することができる。すなわち、96~120時間(5日目)から放出される薬剤又はその塩の量は、24~48時間(2日目)のインキュベーションから放出される薬剤又はその塩の量の少なくとも約40%である。いくつかの実施態様において5日目の放出は、2日目に放出される薬剤又は塩の量の、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、又は少なくとも約90%である。いくつかの実施態様において5日目の放出は、2日目に放出される薬剤又は塩の量の、少なくとも約40%~約90%、少なくとも約50%~約90%、少なくとも約60%~約90%、少なくとも約70%~約90%、少なくとも約80%~約90%、又は少なくとも約40%~約100%である。これらのいずれの実施態様においても、薬剤の総量の少なくとも約5%が2日目に放出されかつ薬剤の総量の少なくとも約5%が5日目に放出され、薬剤の総量の少なくとも約5%が2日目に放出されかつ薬剤の総量の少なくとも約7%が5日目に放出され、又は薬剤の総量の少なくとも約7%が2日目に放出されかつ薬剤の総量の少なくとも約7%が5日目に放出される。「薬剤の総量」は、もともとセグメントに存在していた薬剤の総量を指す。

20

30

【0139】

別の実施態様において、担体ポリマー、薬剤又はその塩、及び薬剤の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含む胃内滞留システムのセグメントは、放出速度調節ポリマーフィルムが、模擬胃液内での7日間のインキュベーションにわたって、7日目に放出される薬剤又はその塩の量が、1日目に放出される薬剤又はその塩の量の少なくとも約20%であるように構成されるような、放出プロフィールを有することができる。すなわち、7日間のインキュベーション期間にわたって、144~168時間(7日目)から放出される薬剤又はその塩の量は、0~24時間(1日目)の間に放出される薬剤又はその塩の量の少なくとも約20%である。いくつかの実施態様において、7日目の放出は、1日目に放出される薬剤又は塩の量の少なくとも約30%、少なくとも約40%、少なくとも約50%、少なくとも約60%、又は少なくとも約70%である。いくつかの実施態様において、7日目の放出は、1日目に放出される薬剤又は塩の量の少なくとも約20%~約70%、少なくとも約30%~約70%、少なくとも約40%~約70%、少なくとも約50%~約70%、少なくとも約60%~約70%、又は少なくとも

40

50

も約20%～約100%である。これらのいずれの実施態様においても、薬剤の総量の少なくとも約7%が2日目に放出されかつ薬剤の総量の少なくとも約4%が7日目に放出され、薬剤の総量の少なくとも約4%が1日目に放出されかつ薬剤の総量の少なくとも約4%が7日目に放出され、又は薬剤の総量の少なくとも約7%が1日目に放出されかつ薬剤の総量の少なくとも約7%が7日目に放出される。「薬剤の総量」は、もともとセグメントに存在していた薬剤の総量を指す。

【0140】

本発明の放出速度調節ポリマーフィルムを有するセグメントはまた、模擬胃液に最初に浸したときに、より低いバースト放出を有する。1つの実施態様において、担体ポリマーと薬剤又はその塩とを含む胃内滞留システムのセグメントであって、薬剤の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを有するセグメントは、以下のような、放出プロフィールを有することができる：放出速度調節ポリマーフィルムは、最初の24時間にわたる模擬胃液内のセグメントからの薬剤の放出が、最初の6時間にわたる模擬胃液内の第2のセグメントからの薬剤の放出より少なくとも約40%低くなるように構成され、ここで第2のセグメントは、担体ポリマーと薬剤又はその塩との同じ組み合わせを含むが、放出速度調節ポリマーフィルムを欠いており；そして、模擬胃液内のポリマーフィルムを有するセグメントからの7日間にわたる薬剤の放出は、i) 7日間にわたるポリマーフィルムを欠く第2のセグメントからの薬剤の放出の少なくとも約60%であり、ii) 最初にセグメントに存在していた薬剤の総量の少なくとも60%である。さらなる実施態様において、最初の24時間にわたる模擬胃液内にフィルムを有するセグメントからの薬剤の放出は、最初の6時間にわたる模擬胃液内のフィルムを有さない第2のセグメントからの薬剤の放出よりも少なくとも約40%低く、約40%～約50%低く、約40%～約60%低く、又は約40%～約70%低く、一方、7日間にわたる模擬胃液内にフィルムを有するセグメントからの薬剤の放出は、i) 7日間にわたるポリマーフィルムを欠く模擬胃液内の第2のセグメントからの薬剤の放出の少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、又は約60%～約80%のいずれかであり、又はii) セグメント内に最初に存在する薬剤の総量の少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約80%、又は約60%～約80%である。さらなる実施態様において、7日間にわたる模擬胃液内にフィルムを有するセグメントからの薬剤の放出は、i) 7日間にわたる模擬胃液内のフィルムを欠く第2のセグメントからの薬剤の放出の少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、又は少なくとも約80%（例えば、約60%～約70%、約60%～約80%、約60%～約90%、又は約60%～約99%）であるか、又はii) セグメント内に最初に存在する薬剤の総量の少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、又は少なくとも約80%（例えば、約60%～約70%、約60%～約80%、約60%～約90%、又は約60%～約99%）である。

【0141】

本発明の放出速度調節ポリマーフィルムを有するセグメントはまた、前記フィルムを欠くセグメントと比較して、エタノール負荷においてより低いバースト放出を有する。1つの実施態様において、担体ポリマーと薬剤又はその塩とを含む胃内滞留システムのセグメントであって、薬剤の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを有するセグメントは、以下の放出プロフィールを有することができる：放出速度調節ポリマーフィルムは、1時間にわたる40%エタノール/60%模擬胃液内のセグメントからの薬剤の放出が、1時間にわたる40%エタノール/60%模擬胃液内の第2のセグメントからの薬剤の放出より少なくとも約40%低くなるように構成され、第2のセグメントは、担体ポリマーと薬剤又はその塩との同じ組み合わせを含むが、放出速度調節ポリマーフィルムを欠いている。さらなる実施態様において、7日間にわたる模擬胃液内にフィルムを有するセグメントからの薬剤の放出は、i) 7日間にわたる模擬胃液内にフィルムを有さない第2のセグメントからの薬剤の放出の少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、又は少なくとも約80%（例えば、約60%～約70%、約

60%～約80%、約60%～約90%、又は約60%～約99%)であるか、又はii)セグメント内に最初に存在する薬剤の総量の少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、又は少なくとも約80%(例えば約60%～約70%、約60%～約80%、約60%～約90%、又は約60%～約99%)である。1つの実施態様において、担体ポリマーと薬剤又はその塩とを含む胃内滞留システムのセグメントであって、薬剤の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを有するセグメントは、以下の放出プロファイルを有することができる：放出速度調節ポリマーフィルムは、1時間にわたる40%エタノール/60%模擬胃液内のセグメントからの薬剤の放出が、1時間にわたる100%模擬胃液内の同等のセグメントからの薬剤の放出と比較して、約40%高いか又はそれ以下であるように構成される。さらなる実施態様において、7日間にわたる模擬胃液内にフィルムを有するセグメントからの薬剤の放出は、i)7日間にわたる模擬胃液内にフィルムを有さない第2のセグメントからの薬剤の放出の少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、又は少なくとも約80%(例えば、約60%～約70%、約60%～約80%、約60%～約90%、又は約60%～約99%)であるか。又はii)セグメント内に最初に存在する薬剤の総量の少なくとも約60%、少なくとも約70%、少なくとも約75%、又は少なくとも約80%(例えば、約60%～約70%、約60%～約80%、約60%～約90%、又は約60%～約99%)である。

【0142】

放出速度調節ポリマーフィルムコーティングを有するセグメントからの薬剤放出の直線性もまた改善される。1つの実施態様において、担体ポリマーと薬剤又はその塩とを含む胃内滞留システムのセグメントであって、薬剤の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを有するセグメントは、以下の放出プロファイルを有することができる：放出速度調節ポリマーフィルムは、薬剤放出速度の最良適合線形回帰モデルが模擬胃液内の最初の7日間にわたって、少なくとも約0.8、少なくとも約0.85、又は少なくとも約0.9の決定係数 R^2 を有するように構成され(最初の7日間は、セグメントが模擬胃液内に最初に浸漬された開始時間から測定され、すなわち7日間の期間は、放出プロファイルの $t=0$ すなわち原点における時間を含む)；そしてセグメントは、7日間の約40%～約60%の期間に、薬剤又はその塩の約30%～約70%を放出する。

【0143】

1つの実施態様において、担体ポリマーと薬剤又はその塩とを含む胃内滞留システムのセグメントであって、薬剤の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを有するセグメントは、以下の放出プロファイルを有することができる：放出速度調節ポリマーフィルムは、7日間のうちの任意の1日の放出速度が、7日間にわたる1日の平均総放出量から、約50%以下、約40%以下、約30%以下、約25%以下、約20%以下、又は約10%以下の変動であるように構成される。

【0144】

システム寸法

システムは、患者がシステムを飲み込むことを可能にする(又は、例えば栄養管又は胃管などの他の手段により、システムが胃に導入されることを可能にする)大きさの圧縮状態を取ることができなければならない、典型的にはシステムは、カプセルなどの容器によって圧縮された状態に保持される。胃の中に入ると、次にシステムは容器から放出され、非圧縮状態、すなわち拡張したコンフォメーションを取り、システムが幽門括約筋を通過することを防ぎ、こうして胃内のシステムの保持を可能にする。

【0145】

従って、システムは、通常薬局で使用されるタイプの標準サイズのカプセル内に配置できなければならない。米国で使用されている標準的なカプセルサイズは以下の表1に与えられる(“Draft Guidance for Industry on Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules”、URL www.regulations.gov/#!documentDetail

il;D=FDA-2013-N-1434-0002 参照)。これらはカプセルの外形寸法であり、寸法はカプセル製造業者間でわずかに異なるため、システムは、図示された外径より約 0.5～1 mm 小さく、表 1 に示す長さよりも約 1～2 mm 短い。

【0146】

【表 3】

カプセルのサイズ	外径 (mm)	長さ (mm)
000	9.9	26.1
00	8.5	23.3
0	7.6	21.7
1	6.9	19.4
2	6.3	18.0
3	5.8	15.9
4	5.3	14.3
5	4.9	11.1

10

【0147】

カプセルは、ゼラチン又はヒドロキシプロピルメチルセルロースなどの当該分野で公知の材料で作ることができる。1つの実施態様において、カプセルは胃内環境に溶解するが、口腔又は食道環境では溶解されない材料で作成され、これが、胃に到達する前のシステムの早期放出を防止する。

20

【0148】

1つの実施態様において、カプセルに適合するように、システムは折りたたまれ圧縮されて圧縮状態になる。いったんカプセルが胃の中で溶解すると、システムは、胃内滞留に適した構成を取る。好適なカプセルサイズは 00～00e1 (00e1 サイズのカプセルは 000 カプセルのおよその長さと 00 カプセルのおよその幅を有する) であり、これは次に、折りたたまれたシステムの長さとして直径を制約する。

【0149】

いったん容器から放出されると、システムは、幽門括約筋を介する胃内滞留システムの通過を防止するのに適した寸法を有する非圧縮状態を取る。1つの実施態様においてシステムは、それぞれ少なくとも 2 cm の長さの少なくとも 2 つの直交する寸法を有し、すなわち、胃内滞留システムは少なくとも 2 つの直交する方向にわたって少なくとも約 2 cm の長さを有する。1つの実施態様において非圧縮状態のシステムの周囲は、平面上に投影されたとき、各々が少なくとも 2 cm の長さの 2 つの直交する寸法を有する。2 つの直交する寸法は、独立に、約 2 cm～約 7 cm、約 2 cm～約 6 cm、約 2 cm～約 5 cm、約 2 cm～約 4 cm、約 2 cm～約 3 cm、約 3 cm～約 7 cm、約 3 cm～約 6 cm、約 3 cm～約 5 cm、約 3 cm～約 4 cm、約 4 cm～約 7 cm、約 4 cm～約 6 cm、約 4 cm～約 5 cm、又は約 4 cm～約 4 cm、の長さを有する。これらの寸法は、幽門括約筋を介する胃内滞留システムの通過を防止する。

30

40

【0150】

N 個のアーム (ここで N は 3 又はそれ以上) を有する星形ポリマーの場合、アームは、システムが少なくとも 2 つの直交寸法を有するような寸法を有し、各長さは上述の長さである。これら 2 つの直交寸法は、上記したように胃内滞留システムの保持を促進するために選択される。

【0151】

システムは、最終的に所望の滞留時間の終わりに胃の中で分解されるように設計されている。結合ポリマーがいったん分解されると、システムの残りの成分は、幽門括約筋、小腸、及び大腸へのシステムの通過を可能にする大きさとなる。最後に、システムは排便によって、又は小腸及び大腸におけるシステムの最終的な完全な溶解によって、排除される

50

。

【0152】

システムポリマー組成

担体ポリマー、結合ポリマー、及びエラストマーの個々のポリマーの選択は、システムの多くの特性、例えば溶出速度（担体ポリマーならびに他の要因に依存する）、システムの滞留時間（ポリマー、主に結合ポリマーの分解に依存する）、システムが小腸中に通過する場合のシステムの結合分離時間（本明細書に議論されるように、主に結合ポリマーの腸内分解速度に依存する）、及びその圧縮形態のシステムの寿命（主にエラストマーの特性に依存する）などに影響を与える。システムは消化管に投与されるため、システムの全ての成分は胃腸の環境と生体適合性でなければならない。

10

【0153】

担体ポリマー薬物成分からの薬物の溶出速度は、それ自体がいくつかのポリマーと非ポリマー成分の混合物であってもよい担体ポリマーの組成と特性；例えば親水性／疎水性、電荷状態、 $P K a$ 、及び水素結合能力などの特性；及び胃内環境の特性を含む多くの要因により影響を受ける。胃の水性環境中では、薬物、特に親水性薬物のバースト放出（バースト放出とは、胃におけるシステムの初期展開時の活性医薬成分の高い初期送達を指す）を回避すること、及び数日から1又は2週間にわたる薬物の持続放出を維持することが課題である。

【0154】

胃におけるシステムの滞留時間は、リンカー領域で使用される結合ポリマーの選択によって調整される。胃の機械的作用と変動する $p H$ とが最終的に腸溶コーティングポリマーを弱めるため、腸溶コーティングポリマーの使用にもかかわらず、システムは最終的に胃の中で分解される。胃内で時間依存的に分解する結合ポリマーは、システムが分解するまでの時間を調整し、従って滞留時間を調整するために使用することもできる。システムがいったん分解すると、これは小腸に入り、次に除去される。

20

【0155】

システムで使用されるエラストマーは、システムの保存寿命に中心的である。システムが圧縮されると、エラストマーは機械的応力を受ける。次に応力は、ポリマークリップを引き起こし、これが十分に広範囲な場合は、システムがカプセル又は他の容器から放出されたときに、システムがその非圧縮形態に戻ることを防ぐことができる。ポリマークリップはまた温度依存性でもあり、従ってエラストマー及び他のポリマー成分を選択する場合は、システムの予測される保存条件を考慮する必要がある。

30

【0156】

システム成分とポリマーは、胃内環境において膨潤してはならず、また膨潤は最小であるべきである。成分の膨潤は、胃内環境で滞留期間にわたって、約20%以下、約10%以下、又は好ましくは約5%以下であるべきである。

【0157】

担体ポリマー薬物成分用の担体ポリマー

担体ポリマー薬物成分は、胃の環境において胃内滞留システムから溶出される薬物又はその塩を含有する。薬物（又はその塩）は担体ポリマー中に混合されて、担体ポリマー薬物混合物を形成する。この混合物は、システム中の担体ポリマー薬物成分として使用するための所望の形状又は複数の形状に形成することができる。薬物又は薬物塩を担体ポリマー中に混合して担体ポリマー薬物混合物を形成した後、薬物又は薬物塩は、混合された混合物全体に分配又は分散される。賦形剤、抗酸化剤、又は他の成分が担体ポリマー薬物混合物中に含まれる場合、それらもまた、混合された混合物全体に分配又は分散されるであろう。

40

【0158】

好ましくは、担体ポリマーは以下の特徴を有する。これらは、ホットメルト押出し又は3D印刷技術を用いた押出しを可能にするために、熱可塑性でなければならない。これらはまた、必要な形状への押出しを可能にするのに十分に高い溶融強度及び粘度を有するべ

50

きである。製造中に薬剤又は薬物が高温にさらされるのを避けるために、これらは低い融解温度（例えば約120℃未満）を有するべきである。所望の滞留期間中に胃の中で破損されるのを防ぐために、これらは十分な機械的強度（ヤング率、圧縮強度、引張強度）が必要である。これらは、薬剤、薬物、賦形剤、分散剤、及び他の添加剤と安定な混合物を形成できなければならない。

【0159】

本発明での使用に適した代表的な担体ポリマーには、特に限定されるものではないが、親水性セルロース誘導体（例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、ナトリウム-カルボキシメチルセルロース）、酢酸フタル酸セルロース、ポリ（ビニルピロリドン）、エチレン/ビニルアルコールコポリマー、ポリ（ビニルアルコール）、カルボキシビニルポリマー（カルボマー）、Carbopol（登録商標）、酸性カルボキシポリマー、ポリカルボフィル、ポリ（エチレンオキシド）（ポリオックスWSR）、多糖類及びその誘導体、ポリアルキレンオキシド、ポリエチレングリコール、キトサン、アルギン酸塩、ペクチン、アカシア、トラガカント、グアーガム、ローカストビーンガム、ビニルピロリジンビニルアセテートコポリマー、デキストラン、天然ゴム、寒天、アガロース、アルギン酸ナトリウム、カラゲニン、フコイダン、ファーセララン、ラミナラン、ヒプネア（hypnea）、ユーケウマ（eucheuma）、アラビアゴム、ガティゴム、カラヤゴム、アラビノグラクタン（arabinoglactan）、アミロペクチン、ゼラチン、ジェラン、ヒアルロン酸、プルラン、スクレログルカン、キサンタンゴム、キシログルカン、無水マレイン酸コポリマー、エチレン無水マレイン酸コポリマー、ポリ（ヒドロキシエチルメタクリレート）、アンモニオメタクリレートコポリマー（例えばオイドラギットRL又はオイドラギットRS）、ポリ（アクリル酸エチル-メタクリル酸メチル）（オイドラギットNE）、オイドラギットE（ジメチルアミノエチルメチルアクリレートと中性メタクリル酸塩に基づくカチオン性コポリマー）、ポリ（アクリル酸）、ポリ（メタクリル酸）、ポリメタクリレート/ポリエタクリレート、例えばメタクリル酸メチル、及びアクリル酸エチル、ポリラクトン、例えばポリ（カプロラクトン）、ポリ無水物、例えばポリ[ビス（p-カルボキシフェノキシ）プロパン無水物]、ポリ（テレフタル酸無水物）、ポリペプチド、例えばポリリジン、ポリグルタミン酸、ポリ（オルトエステル）、例えばDETOSUとジオール（例えばヘキサンジオール、デカンジオール）とのコポリマー、シクロヘキサンジメタノール、エチレングリコール、ポリエチレングリコール、及び米国特許第4,304,767号（参照により本明細書に取り込む）に記載され開示されたポリ（オルト）エステル、デンブレン、特にアルファ化デンブレン、及びデンブレン主体のポリマー、カルボマー、マルトデキストリン、アミロマルトデキストリン、デキストラン、ポリ（2-エチル-2-オキサゾリン）、ポリ（エチレンイミン）、ポリウレタン、ポリ（乳酸）、ポリ（グリコール酸）、ポリ（乳酸-コグリコール酸）（PLGA）、ポリヒドロキシアルカノエート、ポリヒドロキシブチレート、並びにこれらのコポリマー、混合物（mixture）、混合物（blend）、及び組み合わせが含まれる。ポリカプロラクトン（PCL）が好ましい担体ポリマーである。他の実施態様において、ポリジオキサノンが担体ポリマーとして使用される。胃内滞留システムの任意の実施態様において、胃内滞留システムに使用される担体ポリマーは、ポリカプロラクトン、例えば約60キロダルトン（kDa）～約100kDa；75kDa～85kDa；又は約80kDa；又は約45kDa～約55kDaの範囲の数平均分子量（Mn）を有する直鎖状ポリカプロラクトンを含み得る。

【0160】

他の賦形剤を担体ポリマーに添加して薬物の放出を調節することができる。そのような賦形剤は、約1%～約30%又は1%～約15%、好ましくは約5%～約10%、より好ましくは約5%又は約10%の量で添加することができる。そのような賦形剤の例としては、ポロキサマー407（コリフォルP407として入手可能、Sigma カタログ番号62035）、ポリ（エチレングリコール）-ブロッカーポリ（プロピレングリコール）-ブロッカーポリ（エチレングリコール）、CAS番号9003-11-6；H-（OCH

$2 \text{CH}_2)_x - (\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_y - (\text{OCH}_2\text{CH}_2)_z - \text{OH}$ (x 及び z は約 101 であり、y は約 56 である) ; プルロニック P407、オイドラギット E、オイドラギット EPO (Evonik から入手可能)、ヒプロメロース (Sigma から入手可能、カタログ番号 H3785)、コリフォル RH40 (Sigma から入手可能、カタログ番号 07076)、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル (PVAc)、ポリビニルピロリドン (PVP)、ポリビニルアルコール (PVA)、ポリエチレングリコール (PEG)、及びソルプルス (BASF から入手可能; ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、及びポリエチレングリコールのコポリマー) が挙げられる。好ましい可溶性賦形剤には、オイドラギット E、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリビニルピロリドン (PVP)、ポリ酢酸ビニル (PVAc)、及びポリビニルアルコール (PVA) が含まれる。好ましい不溶性賦形剤には、オイドラギット RS 及びオイドラギット RL が含まれる。オイドラギット RS 及びオイドラギット RL は、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、及びメタクリル酸トリメチルアンモニオエチルのモル比が、オイドラギット RL では約 1 : 2 : 0.2、オイドラギット RS では約 1 : 2 : 0.1 である、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル及びメタクリル酸塩と第 4 級アンモニウム基 (メタクリル酸トリメチルアンモニオエチル塩化物) とのコポリマーについての Evonik (Darmstadt, Germany) の登録商標である。好ましい不溶性の膨潤性賦形剤には、クロスビドン、クロスカルメロース、酢酸コハク酸ヒプロメロース (HPMCAS)、カルボポール、及びジオキサノンとエチレングリコールの線状ブロックコポリマー; ラクチドとエチレングリコールの線状ブロックコポリマー; ラクチド、エチレングリコール、炭酸トリメチル及びカプロラクTON の線状ブロックコポリマー; ラクチド、グリコリド、及びエチレングリコールの線状ブロックコポリマー; グリコリド、ポリエチレングリコール、及びエチレングリコールの線状ブロックコポリマー; 例えばジオキサノン (80%) とエチレングリコール (20%) の線状ブロックコポリマー; ラクチド (60%) とエチレングリコール (40%) の線状ブロックコポリマー; ラクチド (68%)、エチレングリコール (20%)、炭酸トリメチル (10%)、及びカプロラクTON (2%) の線状ブロックコポリマー; ラクチド (88%)、グリコリド (8%)、及びエチレングリコール (4%) の線状ブロックコポリマー; グリコリド (67%)、ポリエチレングリコール (28%)、及びエチレングリコール (5%) の線状ブロックコポリマーが挙げられる。

10

20

【0161】

30

担体ポリマー—薬物成分の製造方法

ポリマーマトリックスへの薬物の取り込みのための混合温度は、典型的には約 80℃～約 120℃の範囲であるが、この範囲外の温度で最良に混合されるポリマーについては、より高い又はより低い温度を使用することができる。特定のサイズの薬物粒子が使用され、そして混合中及び混合後に粒子のサイズを維持することが望ましい場合、所望のサイズの薬物を維持するために、混合は薬物の融点より低い温度で行われ得る。そうでなければ、ポリマーと薬物の両方を溶融する温度を使用することができる。混合温度は薬物の分解温度以下であるべきである。1つの実施態様において、約 2%未満の薬物が製造中に分解される。1つの実施態様において、約 1.5%未満の薬物が製造中に分解される。1つの実施態様において、約 1%未満の薬物が製造中に分解される。1つの実施態様において、約 0.75%未満の薬物が製造中に分解される。1つの実施態様において、約 0.5%未満の薬物が製造中に分解される。1つの実施態様において、約 0.4%未満の薬物が製造中に分解される。1つの実施態様において、約 0.3%未満の薬物が製造中に分解される。1つの実施態様において、約 0.2%未満の薬物が製造中に分解される。1つの実施態様において、約 0.15%未満の薬物が製造中に分解される。1つの実施態様において、約 0.1%未満の薬物が製造中に分解される。1つの実施態様において、約 0.05%未満の薬物が製造中に分解される。1つの実施態様において、約 0.04%未満の薬物が製造中に分解される。1つの実施態様において、約 0.03%未満の薬物が製造中に分解される。1つの実施態様において、約 0.02%未満の薬物が製造中に分解される。1つの実施態様において、約 0.01%未満の薬物が製造中に分解される。

40

50

【0162】

ホットメルト押出しを使用して、担体ポリマー—薬物成分を調製することができる。一軸又は好ましくは二軸システムを使用することができる。上記のように、粒子のサイズを混合中及び混合後に維持することが望ましい場合には、薬物を分解しない温度で溶融され得る担体ポリマーを使用すべきである。そうでない場合は、ポリマーと薬物の両方を溶融する温度を使用することができる。

【0163】

溶融及び流延成形を用いて、担体ポリマー—薬物成分を調製することもできる。担体ポリマー及び薬物ならびに任意の他の所望の成分は、一緒に混合される。担体ポリマーを溶融され、そして溶融物は混合されて、その結果、薬物粒子は溶融物中に均一に分散され、型に注がれ、冷却される。

10

【0164】

溶媒流延成形を用いて、担体ポリマー—薬物成分を調製することもできる。ポリマーを溶媒に溶解し、薬物の粒子を加える。薬物粒子のサイズを維持する場合、粒子のサイズ特性の変化を回避するために、薬物粒子を溶解しない溶媒を使用すべきである。そうでなければ、ポリマー粒子と薬物粒子の両方を溶解する溶媒を使用することができる。次に溶媒—担体ポリマー—薬物粒子混合物（又は溶媒—担体粒子—薬物溶液）を混合して、粒子を均一に分布させ（又は溶液を完全に混合し）、型に注ぎ入れ、溶媒を蒸発させる。

【0165】

3次元印刷用原料ポリマーの製造

3次元印刷は、熱溶解積層法（時には押出し堆積法とも呼ばれる）として知られる技術において、固体材料のロッド又は繊維をプリントヘッドに供給し、そこで溶融し、続いて凝固させることによって達成されることが多い；米国特許第5,121,329号及び第5,340,433号を参照のこと。担体ポリマー—薬物成分の製造のために本明細書に記載される方法はまた、胃内滞留システムの成分の3次元印刷による製造において使用され得る飼料材料を製造するために使用され得る。

20

【0166】

薬物粒子サイズと粉碎

胃内滞留システムで使用されるメマンチンなどのアダマンタン系薬物の粒子サイズの制御は、最適な薬物放出とシステムの機械的安定性の両方にとって重要である。薬物の粒子サイズは、胃液がシステムの担体ポリマー—薬物成分に浸透するときに、溶解に利用可能な薬物の表面積に影響を及ぼす。また、システムの「アーム」（細長部材）は直径が比較的小さい（例えば、1ミリメートルから5ミリメートル）ため、アームの直径の数パーセント過剰な大きさの薬物粒子の存在は、薬物が装置から溶出する前と、薬物粒子によって以前に占められていた空間に空隙が残ったときの溶出後の両方で、より弱いアームをもたらすであろう。アームのこのような弱化は、所望の滞留期間の終了前に、システムの早期の破損及び通過を招く可能性があるため不利である。図34は、未処理のメマンチン（左パネル）及び粉碎後のメマンチン（右パネル）を示し、粒子サイズの減少及び粉碎薬物の均一性の増大を示す。

30

【0167】

1つの実施態様において、担体ポリマー—薬物成分に混合するために使用される薬物粒子は、直径が約100ミクロンより小さい。いくつかの実施態様において、治療薬粒子は直径が約75ミクロンより小さい。いくつかの態様において薬物粒子は直径が約50ミクロンより小さい。いくつかの態様において薬物粒子は直径が約40ミクロンより小さい。いくつかの態様において薬物粒子は直径が約30ミクロンより小さい。いくつかの実施態様において薬物粒子は直径が約25ミクロンより小さい。いくつかの態様において薬物粒子は直径が約20ミクロンより小さい。いくつかの態様において薬物粒子は直径が約10ミクロンより小さい。いくつかの実施態様において薬物粒子は、直径が約5ミクロンより小さい。

40

【0168】

50

10

20

30

40

50

50

1つの実施態様において、担体ポリマー-薬物成分に混合するために使用される薬物粒子の質量の少なくとも約80%は、直径約5ミクロン～約100ミクロンのサイズを有する。いくつかの実施態様において、薬物粒子の質量の少なくとも約80%は、直径が約5ミクロン～約75ミクロンのサイズを有する。いくつかの実施態様において、薬物粒子の質量の少なくとも約80%は、直径が約5ミクロン～約50ミクロンのサイズを有する。いくつかの実施態様において、薬物粒子の質量の少なくとも約80%は、直径が約5ミクロン～約40ミクロンのサイズを有する。いくつかの実施態様において、薬物粒子の質量

の少なくとも約 80 %は、直径が約 5 ミクロン～約 30 ミクロンのサイズを有する。いくつかの実施態様において、薬物粒子の質量の少なくとも約 80 %は、直径が約 5 ミクロン～約 25 ミクロンのサイズを有する。いくつかの実施態様において、薬物粒子の質量の少なくとも約 80 %は、直径が約 5 ミクロン～約 20 ミクロンのサイズを有する。いくつかの実施態様において、薬物粒子の質量の少なくとも約 80 %は、直径が約 5 ミクロン～約 10 ミクロンのサイズを有する。

【0172】

薬物の粒子サイズは粉碎によって容易に調整することができる。より大きな粒子を所望のサイズのより小さな粒子に縮小するために、いくつかの粉碎技術が利用可能である。流体エネルギー粉碎は、粒子サイズを小さくするために粒子間衝突を利用する乾式粉碎技術である。エアジェットミルと呼ばれる一種の流体エネルギー粉碎は、薬物粒子間の衝突を最大にするような方法で空気を円筒形チャンバ内に送り込む。ボールミル粉碎は、その主軸の周りを回転する回転円筒形チャンバーを利用する。薬物と粉碎材料（クロム鋼又は C R - N I 鋼から作られた鋼球、ジルコニアなどのセラミック球、又はプラスチックポリアミドなど）が衝突し、薬物の粒子サイズの低下を引き起こす。ボールミル粉碎は、乾燥状態で、又は薬剤及び粉碎材料が液体に不溶であるシリンダーに液体を添加して行うことができる。粉碎に関するさらなる情報は、Water-Insoluble Drug Formulation, Second Edition (Ron Liu, 編者), Boca Raton, Florida: CRC Press, 2008 中の R.W. Lee et al.、標題 “Particle Size Reduction” の章；及び Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology, Third Edition (Dilip M. Parikh, 編者), Boca Raton, Florida: CRC Press/Taylor & Francis Group, 2010 中の A.W. Brzeczko et al.、標題 “Granulation of Poorly Water-Soluble Drugs” の章（及びそのハンドブックの他のセクション）に記載されている。ボールミル粉碎のような他の乾式粉碎技術と比較してスケールアップしやすいため、流体エネルギー粉碎（すなわちエアジェット粉碎）が好ましい粉碎方法である。

【0173】

粉碎添加剤

所望のサイズの粒子を得ることを助け、取り扱い中の凝集を最小限に抑えるために、粉碎中に薬物材料に物質を添加してもよい。シリカ（二酸化ケイ素、 SiO_2 ）は安価で広く入手可能でありかつ無毒であるため、好ましい粉碎添加剤である。使用可能な他の添加剤には、シリカ、リン酸カルシウム、粉末セルロース、コロイド状二酸化ケイ素、疎水性コロイド状シリカ、酸化マグネシウム、ケイ酸マグネシウム、三ケイ酸マグネシウム、タルク、ポリビニルピロリドン、セルロースエーテル、ポリエチレングリコール、ポリビニルアルコール、及び界面活性剤が含まれる。特に、直径 5 ミクロン未満の疎水性粒子は特に凝集しがちであり、そのような粒子を粉碎するときには親水性添加剤が使用される。約 0.1 %～約 20 %の重量／重量比のシリカなどの粉碎添加剤を、流体粉碎又はボールミル粉碎に使用することができ、又は約 0.1 %～約 15 %、又は約 0.1 %～約 10 %、又は約 0.1 %～約 5 %、又は約 0.1 %～約 4 %、約 0.1 %～約 3 %、約 0.1 %～約 2 %、約 0.1 %～約 1 %、約 1 %～約 20 %、約 1 %～約 15 %、約 1 %～約 10 %、約 1 %～約 5 %、約 1 %～約 4 %、約 1 %～約 3 %、約 1 %～約 2 %、又は約 0.1 %、約 0.5 %、約 1 %、約 2 %、約 3 %、約 4 %、又は約 5 %を使用することができる。

【0174】

粒子サイズ

粉碎後、粒子を適切なサイズのメッシュに通過させて所望のサイズの粒子を得ることができる。所望の最大サイズの粒子を得るために、粒子は所望の最大サイズの孔を有するメッシュを通される；大きすぎる粒子はメッシュ上に保持され、メッシュを通過する粒子は所望の最大サイズを有する。所望の最小サイズの粒子を得るために、粒子は所望の最小サイズの孔を有するメッシュを通過する。メッシュを通過する粒子は小さすぎ、そして所望の粒子はメッシュ上に保持される。

【0175】

薬物放出及びポリマー混合物の安定性の調節のための分散剤

担体ポリマー—薬物成分中に分散剤を使用すると、数多くの利点が得られる。担体ポリマー—薬物成分からの薬物の溶出速度は、担体ポリマー（それ自体が複数のポリマー成分及び非ポリマー成分を含み得る）の組成及び特性を含む前述のような多数の要因（薬物の物理的及び化学的性質そして胃の環境）により影響を受ける。薬物のバースト放出を回避し、そして滞留期間にわたって薬物の持続放出を維持することは、システムの重要な特徴である。本発明による分散剤の使用は、放出速度のより良好な制御及びバースト放出の抑制を可能にする。バースト放出及び放出速度は、様々な濃度の分散剤を使用することによって調整することができる。

【0176】

本発明において使用することができる分散剤には、以下のものが含まれる：二酸化ケイ素（シリカ、 SiO_2 ）（親水性ヒュームド）；ステアリン酸塩、例えばステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム；微結晶性セルロース；カルボキシメチルセルロース；疎水性コロイダルシリカ；ヒプロメロース；ケイ酸アルミニウムマグネシウム；リン脂質；ポリオキシエチレンステアレート；酢酸亜鉛；アルギン酸；レシチン；脂肪酸；ラウリル硫酸ナトリウム；及び酸化アルミニウムのような非毒性の金属酸化物。多孔質無機材料及び極性無機材料を使用することができる。親水性ヒュームド二酸化ケイ素が好ましい分散剤である。1つの特に有用な二酸化ケイ素は、Cabot Corporation (Boston, Massachusetts, USA)によって登録商標CAB-O-SIL（登録商標）M-5P (CAS# 112945-52-5)で販売されており、これはBET表面積が約 $200\text{ m}^2/\text{g}$ ～約 $15\text{ m}^2/\text{g}$ である親水性ヒュームド二酸化ケイ素である。45ミクロン篩上のこの製品のメッシュ残留物は約0.02%未満である。典型的な1次凝集体サイズは約150～約300nmであり、個々の粒子サイズは約5nm～約50nmの範囲であり得る。

【0177】

凝集防止／フロック形成防止活性に加えて、分散剤は、システムの製造中及び／又は保管中の相分離の防止を助けることができる。これはホットメルト押出しによるシステムの製造に特に有用である。

【0178】

分散剤と薬物の重量／重量比は、約0.1%～約5%、約0.1%～約4%、約0.1%～約3%、約0.1%～約2%、約0.1%～約1%、約1%～約5%、約1%～約4%、約1%～約3%、約1%～約2%、約2%～約4%、約2%～約3%、約3%～約4%、約4%～約5%、又は約0.1%、約0.5%、約1%、約2%、約3%、約4%、又は約5%であり得る。

【0179】

分散剤は、担体ポリマー—薬剤成分の約0.1%～約4%、例えば約0.1%～約3.5%、約0.1%～約3%、約0.1%～約2.5%、約0.1%～約2%、約0.1%～約1.5%、約0.1%～約1%、約0.1%～約0.5%、又は約0.2%～約0.8%を占めることができる。

【0180】

分散剤はまた、胃内滞留システムが投与される初期期間中のバースト放出の量を調節するためにも使用され得る。週1回投与される胃内滞留システムの実施態様において、初回投与後の最初の約6時間にわたるバースト放出は、システム内の薬物の総量の約8%未満、好ましくは約6%未満である。3日に1回投与される胃内滞留システムの実施態様において、初回投与後の最初の約6時間にわたる放出量は、薬物の総量の約12%未満、好ましくは約10%未満である。1日1回投与される胃内滞留システムの実施態様において、初回投与後の最初の約6時間にわたるバースト放出は、システム内の薬物の総量の約40%未満、好ましくは約30%未満である。一般に、新しい胃内滞留システムがD日ごとに投与され、薬物の総質量がMである場合、胃内滞留システムは、初回投与後最初の約6時間にわたって、約 $[(M/D) \times 0.5]$ 未満、好ましくは約 $[(M/D) \times 0.4]$ 未満、又は約 $[(M/D) \times 3/8]$ 未満、より好ましくは約 $[(M/D) \times 0.3]$ 未満

を放出する。さらなる実施態様において、胃内滞留システムは、初回投与後の最初の約6時間にわたって、少なくとも約 $[(M/D) \times 0.25]$ を放出する、すなわち、システムは、投与初日の最初の4分の1にわたって、1日の投与量の少なくとも約4分の1を放出する。

【0181】

結合ポリマー

結合ポリマーを使用して、1種以上の担体ポリマー-薬物成分を1種以上の担体ポリマー-薬物成分に連結させ、1種以上の担体ポリマー-薬物成分を1種以上のエラストマー成分に連結させ、又は1種以上のエラストマー成分を1種以上のエラストマー成分と連結させる。すなわち結合ポリマーは、システムの他の成分間にリンカー領域を形成する。腸溶性ポリマー及び時間依存性ポリマーが、結合ポリマーとしての使用に好ましい。いくつかの実施態様において、腸溶性ポリマーは結合ポリマーとして使用される。いくつかの実施態様において、pH耐性の、すなわち腸溶性ポリマーよりもpHの変化に対して感受性が低い時間依存性ポリマーが、結合ポリマーとして使用される。いくつかの実施態様において、腸溶性ポリマーと、腸溶性ポリマーよりもpHの変化に対して感受性が低い時間依存性ポリマーとの両方が、結合ポリマーとして使用される。

【0182】

腸溶性ポリマーは、胃で遭遇する条件などの酸性条件下では比較的不溶性であるが、小腸で遭遇するような弱い酸性から塩基性の条件下では可溶性である。小腸の初期部分である十二指腸のpHは約5.4～6.1の範囲であるため、約pH5以上で溶解する腸溶性ポリマーを結合ポリマーとして使用することができる。胃内滞留システムが未変性なまま幽門弁を通過すると、腸溶性結合ポリマーは溶解し、結合ポリマーに連結された成分が分解され、滞留システムの小腸及び大腸内の通過が可能になる。従って胃内滞留システムは、可能性のある腸閉塞を回避するように、48時間以内、好ましくは24時間以内、より好ましくは12時間以内、さらにより好ましくは1～2時間以内に結合ポリマーの溶解によって、腸内環境で急速に除去されるように設計されている。治療中に何らかの理由で胃内滞留システムを迅速に除去しなければならない場合、患者は弱塩基性水溶液（重炭酸塩溶液など）を飲んで、胃内滞留システムの即時結合分離を誘導することができる。

【0183】

「pH耐性である時間依存性ポリマー」（又は同等の「pH耐性時間依存性ポリマー」とは、腸溶性ポリマーがもはや成分と一緒に連結することがない点まで分解される条件下で、時間依存性ポリマーは、まだ成分と一緒に連結するのに十分な機械的強度を有することを意味する。いくつかの実施態様において時間依存性ポリマーは、約pH7～約pH8の溶液への暴露後に、約pH2～約pH3の溶液に暴露した後とほぼ同じ結合能力、すなわちその結合強度の約100%を保持し、ここで暴露は、約1時間、約1日、約3日間、又は約1週間である。いくつかの実施態様において時間依存性ポリマーは、約pH7～約pH8の溶液への暴露後に、約pH2～約pH3の溶液に暴露後の結合強度の少なくとも約90%を保持し、ここで暴露は、約1時間、約1日、約3日間、又は約1週間である。いくつかの実施態様において時間依存性ポリマーは、約pH7～約pH8の溶液への暴露後に、約pH2～約pH3の溶液に暴露後の結合強度の少なくとも約75%を保持し、ここで暴露は、約1時間、約1日、約3日間、又は約1週間である。いくつかの実施態様において時間依存性ポリマーは、約pH7～約pH8の溶液への暴露後に、約pH2～約pH3の溶液に暴露後の結合強度の少なくとも約60%を保持し、ここで暴露は、約1時間、約1日、約3日間、又は約1週間である。いくつかの実施態様において時間依存性ポリマーは、約pH7～約pH8の溶液への暴露後に、約pH2～約pH3の溶液に暴露後の結合強度の少なくとも約50%を保持し、ここで暴露は、約1時間、約1日、約3日間、又は約1週間である。いくつかの実施態様において時間依存性ポリマーは、約pH7～約pH8の溶液への暴露後に、約pH2～約pH3の溶液に暴露後の結合強度の少なくとも約25%を保持し、ここで暴露は、約1時間、約1日、約3日間、又は約1週間である。いくつかの実施態様において時間依存性ポリマーは、約pH7～約pH8の溶液への暴

露後に、約 0.2 ニュートン (N)、約 0.3 N、約 0.4 N、約 0.5 N、約 0.75 N、約 1 N、約 1.5 N、約 2 N、約 2.5 N、約 3 N、約 4 N、又は約 5 N の曲げ力の条件下で破損に耐え、ここで暴露は、約 1 時間、約 1 日、約 3 日間、又は約 1 週間である。結合強度は、結合能力を試験するのに役立つ任意の関連試験、例えば実施例 18 に記載される 4 点曲げ試験 (ASTM D 790) によって測定することができる。

【0184】

例示的な結合ポリマーには、特に限定されるものではないが、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸セルロース、フタル酸メチルセルロース、フタル酸エチルヒドロキシセルロース、フタル酸ポリ酢酸ビニル、ポリビニルブチレートアセテート、酢酸ビニル-無水マレイン酸コポリマー、スチレン-マレイン酸モノエステルコポリマー、メタクリル酸メチル-メタクリル酸コポリマー、アクリル酸メチル-メタクリル酸コポリマー、メタクリレート-メタクリル酸-アクリル酸オクチルコポリマー、及びこれらのコポリマー、混合物、調合物、及び組み合わせが含まれる。本発明で使用する腸溶性ポリマーのいくつかは、表 2 にその溶解 pH とともに列挙されている (Mukherji, Gour and Clive G. Wilson, "Enteric Coating for Colonic Delivery," Chapter 18 of Modified-Release Drug Delivery Technology (編者 Michael J. Rathbone, Jonathan Hadgraft, Michael S. Roberts), Drugs and the Pharmaceutical Sciences Volume 126, New York: Marcel Dekker, 2002 を参照)。好ましくは、約 5 以下又は約 5.5 以下の pH で溶解する腸溶性ポリマーが使用される。ポリ (メタクリル酸-コアクリル酸エチル) (商品名 EUDRAGIT L 100-55 で販売されている; EUDRAGIT (オイドラギット) は Evonik Rohm GmbH, Darmstadt, Germany の登録商標である) が好ましい腸溶性ポリマーである。別の好ましい腸溶性ポリマーは、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース (酢酸コハク酸ヒプロメロース又は HPMCAS; Ashland, Inc., Covington, Kentucky, USA) であり、これは約 5.5 ~ 約 7.0 の調整可能な pH カットオフを有する。酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸セルロース、及びフタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースもまた、適切な腸溶性ポリマーである。

【0185】

1 つの実施態様において、胃内滞留システムで使用する腸溶性ポリマーは、約 4 を超える pH で溶解する。いくつかの実施態様において、胃内滞留システムで使用する腸溶性ポリマーは、約 5 を超える pH で溶解する。いくつかの実施態様において、胃内滞留システムで使用する腸溶性ポリマーは、約 6 を超える pH で溶解する。いくつかの実施態様において、胃内滞留システムで使用する腸溶性ポリマーは、約 7 を超える pH で溶解する。いくつかの実施態様において、胃内滞留システムで使用する腸溶性ポリマーは、約 7.5 を超える pH で溶解する。いくつかの実施態様において、胃内滞留システムで使用する腸溶性ポリマーは、約 4 ~ 約 5 の pH で溶解する。いくつかの実施態様において、胃内滞留システムで使用する腸溶性ポリマーは、約 4 ~ 約 6 の pH で溶解する。いくつかの実施態様において、胃内滞留システムで使用する腸溶性ポリマーは、約 4 ~ 約 7 の pH で溶解する。いくつかの実施態様において、胃内滞留システムで使用する腸溶性ポリマーは、約 5 ~ 約 6 の pH で溶解する。いくつかの実施態様において、胃内滞留システムで使用する腸溶性ポリマーは、約 5 ~ 約 7 の pH で溶解する。いくつかの実施態様において、胃内滞留システムで使用する腸溶性ポリマーは、約 6 ~ 約 7 の pH で溶解する。いくつかの実施態様において、胃内滞留システムで使用する腸溶性ポリマーは、約 6 ~ 約 7.5 の pH で溶解する。

【0186】

【表 4】

ポリマー	溶解 pH
酢酸フタル酸セルロース	6.0-6.4
フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース 50	4.8
フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース 55	5.2
酢酸フタル酸ポリビニル	5.0
メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー (1:1)	6.0
メタクリル酸-メタクリル酸メチルコポリマー (2:1)	6.5-7.5
メタクリル酸-アクリル酸エチルコポリマー (2:1)	5.5
シェラック	7.0
(酢酸/コハク酸) ヒドロキシプロピルメチルセルロース	7.0
ポリ(メチルビニルエーテル/マレイン酸) モノエチルエステル	4.5-5.0
ポリ(メチルビニルエーテル/マレイン酸) n-ブチルエステル	5.4

10

20

【0187】

結合ポリマーとして使用される追加の好ましいポリマーは、胃内環境において時間依存的に分解するポリマーである。液体可塑剤トリアセチンは、模擬胃液中で7日間にわたって時間依存的にポリマー配合物から放出され、プラストイド B (Plastoid B) は、模擬胃液中で7日間にわたってその強度を保持する。すなわち、時間依存的に分解するポリマーは、プラストイド B とトリアセチンとを混合することによって容易に調製することができる。混合液中で使用されるプラストイド B の量を増加させることにより（すなわち、混合物中でより少ないトリアセチンを使用して）、分解時間を延長することができ、一方、混合液中で使用されるプラストイド B の量を減少させることにより（すなわち、混合物中でより多くのトリアセチンを使用して）、分解時間を減少することができる。

30

【0188】

様々な時間依存性メカニズムが利用可能である。水溶性の時間依存性ポリマーは、水がポリマーに浸透するにつれて分解する。そのようなポリマーの例は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース及びポリ酢酸ビニルである。酸可溶性の時間依存性ポリマーは酸性環境では時間依存的に分解する。例としては、オイドラギット EPO がある。時間依存性ポリマーは水溶性可塑剤を使用することができる；可塑剤が放出されると、残りのポリマーは脆くなり、胃の力で壊れる。そのようなポリマーの例には、トリアセチン及びクエン酸トリエチルが含まれる。

40

【0189】

いくつかの実施態様において、担体ポリマー-薬物成分は、腸溶性ポリマーによって結合されたセグメントからなる細長部材である。いくつかの態様において、担体ポリマー-薬物成分は、腸溶性ポリマーによってシステムのエラストマー成分に結合される。これらの実施態様のいずれにおいても、腸溶性ポリマーがセグメント対セグメントの結合に使用される場合、及び細長部材とエラストマー成分の結合に使用される場合、セグメント-セグメント結合のために使用される腸溶性ポリマーは、細長部材とエラストマー成分の結合に使用される腸溶性ポリマーと同じ腸溶性ポリマーであってもよく、又はセグメント-セ

50

グメント結合のために使用される腸溶性ポリマーは、細長部材とエラストマー成分の結合に使用される腸溶性ポリマーとは異なる腸溶性ポリマーであってもよい。セグメントーセグメント結合のために使用される腸溶性ポリマーは、すべて同じ腸溶性ポリマーであるか、又はすべて異なる腸溶性ポリマーであるか、又はセグメントーセグメント結合における一部の腸溶性ポリマーは同じであることができ、セグメントーセグメント結合における一部の腸溶性ポリマーは異なることができる。すなわち、各セグメントーセグメント結合に使用される腸溶性ポリマーと、細長部材とエラストマー成分の結合に使用される腸溶性ポリマーは独立して選択することができる。

【0190】

いくつかの実施態様において、担体ポリマー—薬物成分は、腸溶性ポリマー、時間依存性リンカー、若しくは崩壊性マトリックスによって、又は腸溶性ポリマー、時間依存性リンカー、及び／又は崩壊性マトリックスの任意の組み合わせによって、システムのエラストマー成分に結合した非セグメント化細長部材である。

【0191】

本明細書に記載の胃内滞留システムの任意の実施態様において、結合ポリマー又はリンカーは、酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMCAS）及びポリカプロラクトン（PCL）を含み得る。これらの混合物は崩壊性リンカー又は崩壊性マトリックスを形成するために使用することができる。崩壊性リンカー又は崩壊性マトリックス中のHPMCASとポリカプロラクトンの比率は、約80%HPMCAS：20%PCL～約20%HPMCAS：80%PCLの間であり得る。HPMCASとポリカプロラクトンの比率は、約80%HPMCAS：20%PCL～約20%HPMCAS：80%PCLの間；約70%HPMCAS：30%PCL～約30%HPMCAS：70%PCLの間；約60%HPMCAS：40%PCL～約40%HPMCAS：60%PCLの間；約80%HPMCAS：20%PCL～約50%HPMCAS：50%PCLの間；約80%HPMCAS：20%PCL～約60%HPMCAS：40%PCLの間；約70%HPMCAS：30%PCL～約50%HPMCAS：50%PCLの間；約70%HPMCAS：30%PCL～約60%HPMCAS：40%PCLの間；約20%HPMCAS：80%PCL～約40%HPMCAS：60%PCLの間；約20%HPMCAS：80%PCL～約50%HPMCAS：50%PCLの間；約30%HPMCAS：70%PCL～約40%HPMCAS：60%PCLの間；約30%HPMCAS：70%PCL～約50%HPMCAS：50%PCLの間；又は約80%HPMCAS：20%PCL、約70%HPMCAS：30%PCL、約60%HPMCAS：40%PCL、約50%HPMCAS：50%PCL、約40%HPMCAS：60%PCL、約30%HPMCAS：70%PCL、又は約20%HPMCAS：80%PCLの間であり得る。リンカーは、トリアセチン、クエン酸トリエチル、クエン酸トリブチル、ポロキサマー、ポリエチレングリコール、ポリプロピレングリコール、フタル酸ジエチル、セバシン酸ジブチル、グリセリン、ヒマシ油、クエン酸アセチルトリエチル、クエン酸アセチルトリブチル、ポリエチレングリコールモノメチルエーテル、ソルビトール、ソルビタン、ソルビトール—ソルビタン混合物、及びジアセチル化モノグリセリドからなる群から選択される可塑剤をさらに含み得る。

【0192】

リンカーは、所望の滞留期間後に胃内滞留システムが結合解除して幽門を通過して胃の外へ通過する点に到達することを可能にするために、特定の期間後に十分弱まるように、又は胃内滞留システムがもはや胃内に保持されないように、十分に弱まるように、選択される；すなわち、リンカーは結合解除の点（結合解除点）まで、又は胃内滞留システムが幽門を通過することができる点（幽門通過点、又は通過点）まで弱くなる。従って、1つの実施態様において、ヒトの胃の中で約2日後；ヒトの胃の中で約3日後；ヒトの胃の中で約4日後；ヒトの胃の中で約5日後；ヒトの胃の中で約6日後；ヒトの胃の中で約7日後；ヒトの胃の中で約8日後；ヒトの胃の中で約9日後；ヒトの胃の中で約10日後；又はヒトの胃の中で約2週間後に結合解除するリンカーが使用される。1つの実施態様にお

10

20

30

40

50

いて、イヌの胃の中で約 2 日後；イヌの胃の中で約 3 日後；イヌの胃の中で約 4 日後；イヌの胃の中で約 5 日後；イヌの胃の中で約 6 日後；イヌの胃の中で約 7 日後；イヌの胃の中で約 8 日後；イヌの胃の中で約 9 日後；イヌの胃の中で約 10 日後；又はイヌの胃の中で約 2 週間後に結合解除するリンカーが使用される。1 つの実施態様において、ブタの胃の中で約 2 日後；ブタの胃の中で約 3 日後；ブタの胃の中で約 4 日後；ブタの胃の中で約 5 日後；ブタの胃の中で約 6 日後；ブタの胃の中で約 7 日後；ブタの胃の中で約 8 日後；ブタの胃の中で約 9 日後；ブタの胃の中で約 10 日後；又はブタの胃の中で約 2 週間後に結合解除するリンカーが使用される。1 つの実施態様において、絶食状態模擬胃液の中で約 2 日後；絶食状態模擬胃液の胃の中で約 3 日後；絶食状態模擬胃液の胃の中で約 4 日後；絶食状態模擬胃液の胃の中で約 5 日後；絶食状態模擬胃液の胃の中で約 6 日後；絶食状態模擬胃液の胃の中で約 7 日後；絶食状態模擬胃液の胃の中で約 8 日後；絶食状態模擬胃液の胃の中で約 9 日後；絶食状態模擬胃液の胃の中で約 10 日後；又は絶食状態模擬胃液の胃の中で約 2 週間後に結合解除するリンカーが使用される。1 つの実施態様において、摂食状態模擬胃液内で約 2 日後；摂食状態模擬胃液の胃の中で約 3 日後；摂食状態模擬胃液の胃の中で約 4 日後；摂食状態模擬胃液の胃の中で約 5 日後；摂食状態模擬胃液の胃の中で約 6 日後；摂食状態模擬胃液の胃の中で約 7 日後；摂食状態模擬胃液の胃の中で約 8 日後；摂食状態模擬胃液の胃の中で約 9 日後；摂食状態模擬胃液の胃の中で約 10 日後；又は摂食状態模擬胃液の胃の中で約 2 週間後に結合解除するリンカーが使用される。1 つの実施態様において、pH 2 の水の中で約 2 日後；pH 2 の水の中で約 3 日後；pH 2 の水の中で約 4 日後；pH 2 の水の中で約 5 日後；pH 2 の水の中で約 6 日後；pH 2 の水の中で約 7 日後；pH 2 の水の中で約 8 日後；pH 2 の水の中で約 9 日後；pH 2 の水の中で約 10 日後；又は pH 2 の水の中で約 2 週間後に結合解除するリンカーが使用される。1 つの実施態様において、pH 1 の水の中で約 2 日後；pH 1 の水の中で約 3 日後；pH 1 の水の中で約 4 日後；pH 1 の水の中で約 5 日後；pH 1 の水の中で約 6 日後；pH 1 の水の中で約 7 日後；pH 1 の水の中で約 8 日後；pH 1 の水の中で約 9 日後；pH 1 の水の中で約 10 日後；又は pH 1 の水の中で約 2 週間後に結合解除するリンカーが使用される。

10

20

【0193】

ヒト、イヌ、又はブタにおける結合分離点又は幽門通過点は、システムが胃から出たとき、すなわち幽門を通過したときに生じる。模擬胃液又は酸性水でのインビトロ測定では、結合分離点又は幽門通過点は、リンカーが、胃の通常の圧縮力の下で破損する点、典型的には約 0.1 ニュートンから 0.2 ニュートンまで弱まるときに生じる。結合強度（破損点）は、結合能力（すなわちリンカーを破損するのに必要な力）を試験するのに機能する任意の関連試験、例えば WO 2017/070612、又は PCT/US 2016/065453 の実施例 12、13、15、17、又は 18 に記載されている 4 点曲げ曲げ試験（ASTM D790）によって測定することができる。1 つの実施態様において、結合分離点又は幽門通過点は、リンカーが約 0.2 N の力で結合解除したときに到達する。別の実施態様において、結合分離点又は幽門通過点は、リンカーが約 0.1 N の力で結合解除したときに到達する。

30

【0194】

胃内滞留システムは、リンカーの一部又は全部が実際に破損することなく幽門通過点に到達することができる。リンカーが胃内で胃内滞留システムを保持できなくなる程度まで弱くなるか劣化すると、たとえ 1 個、数個、又はすべてのリンカーが破損しなくても、胃内滞留システムは幽門を通過して小腸（幽門通過点又は通過点）に入る。いくつかの実施態様において、ヒトの胃の中で約 2 日後に、ヒトの胃の中で約 3 日後に、ヒトの胃の中で約 4 日後にヒトの胃の中で約 5 日後に、ヒトの胃の中で約 6 日後に、ヒトの胃の中で約 7 日後に、ヒトの胃の中で約 8 日後に、ヒトの胃の中で約 9 日後に、ヒトの胃の中で約 10 日後に、又はヒトの胃の中で約 2 週間後に、通過点まで弱まるリンカーが使用される。いくつかの実施態様において、イヌの胃の中で約 2 日後に、イヌの胃の中で約 3 日後に、イヌの胃の中で約 4 日後にイヌの胃の中で約 5 日後に、イヌの胃の中で約 6 日後に、イヌの

40

50

胃の中で約 7 日後に、イヌの胃の中で約 8 日後に、イヌの胃の中で約 9 日後に、イヌの胃の中で約 10 日後に、又はイヌの胃の中で約 2 週間後に、通過点まで弱まるリンカーが使用される。いくつかの実施態様において、ブタの胃の中で約 2 日後に、ブタの胃の中で約 3 日後に、ブタの胃の中で約 4 日後にブタの胃の中で約 5 日後に、ブタの胃の中で約 6 日後に、ブタの胃の中で約 7 日後に、ブタの胃の中で約 8 日後に、ブタの胃の中で約 9 日後に、ブタの胃の中で約 10 日後に、又はブタの胃の中で約 2 週間後に、通過点まで弱まるリンカーが使用される。いくつかの実施態様において、絶食状態模擬胃液内で約 2 日後に、絶食状態模擬胃液内で約 3 日後に、絶食状態模擬胃液内で約 4 日後に絶食状態模擬胃液内で約 5 日後に、絶食状態模擬胃液内で約 6 日後に、絶食状態模擬胃液内で約 7 日後に、絶食状態模擬胃液内で約 8 日後に、絶食状態模擬胃液内で約 9 日後に、絶食状態模擬胃液内で約 10 日後に、又は絶食状態模擬胃液内で約 2 週間後に、通過点まで弱まるリンカーが使用される。いくつかの実施態様において、摂食状態模擬胃液内で約 2 日後に、摂食状態模擬胃液内で約 3 日後に、摂食状態模擬胃液内で約 4 日後に摂食状態模擬胃液内で約 5 日後に、摂食状態模擬胃液内で約 6 日後に、摂食状態模擬胃液内で約 7 日後に、摂食状態模擬胃液内で約 8 日後に、摂食状態模擬胃液内で約 9 日後に、摂食状態模擬胃液内で約 10 日後に、又は摂食状態模擬胃液内で約 2 週間後に、通過点まで弱まるリンカーが使用される。いくつかの実施態様において、pH 2 の水の中で約 2 日後に、pH 2 の水の中で約 3 日後に、pH 2 の水の中で約 4 日後に pH 2 の水の中で約 5 日後に、pH 2 の水の中で約 6 日後に、pH 2 の水の中で約 7 日後に、pH 2 の水の中で約 8 日後に、pH 2 の水の中で約 9 日後に、pH 2 の水の中で約 10 日後に、又は pH 2 の水の中で約 2 週間後に、通過点まで弱まるリンカーが使用される。いくつかの実施態様において、pH 1 の水の中で約 2 日後に、pH 1 の水の中で約 3 日後に、pH 1 の水の中で約 4 日後に pH 1 の水の中で約 5 日後に、pH 1 の水の中で約 6 日後に、pH 1 の水の中で約 7 日後に、pH 1 の水の中で約 8 日後に、pH 1 の水の中で約 9 日後に、pH 1 の水の中で約 10 日後に、又は pH 1 の水の中で約 2 週間後に、通過点まで弱まるリンカーが使用される。

【0195】

エラストマー

エラストマー（弾性ポリマー又は引張ポリマーとも呼ぶ）は、結合ポリマーとして使用することができ、胃内滞留システムが折りたたまれるか又は圧縮されることによって、圧縮化システムを含む容器又はカプセルを飲み込むことによる胃への投与に適した形態にすることを可能にする。胃の中でカプセルが溶解すると、胃内滞留システムは膨張して、システムが所望の時間、患者の幽門括約筋を通過することを妨げる形になる。すなわちエラストマーは、妥当な保存寿命の間、カプセル内で圧縮された形態で保存されることが可能することができ、及びカプセルから放出されると、その元の形状まで又はほぼ元の形状まで膨張することができなければならない。1つの実施態様において、エラストマーはシリコーンエラストマーである。1つの実施態様において、エラストマーは、例えばDow Corning QP-1 液体シリコーンゴムキットで販売されているシリコーンゴムから形成される。1つの実施態様において、エラストマーは架橋剤ポリカプロラクトンである。1つの実施態様においてエラストマーは、例えば表 2 に列挙されるような腸溶性ポリマーである。いくつかの実施態様において、システムで使用される結合ポリマーはエラストマーでもある。エラストマーは、胃内滞留システムの星形又は星状デザインの中心ポリマーとしての使用に好適である。

【0196】

1つの実施態様において、結合ポリマーとびエラストマーの両方が腸溶性ポリマーであり、これは、システムが小腸に入った場合、又は患者が、システムの通過を誘導するために弱塩基性溶液を飲む場合、担体ポリマー—薬物片へのシステムのより完全な破損を提供する。

【0197】

使用可能なエラストマーの例としては、シリコーン、例えばDow Corning QP-1キット、ウレタン架橋ポリカプロラクトン、ポリ（アクリロイル 6-アミノカプロン酸）（PA 6

10

20

30

40

50

A C A)、ポリ(メタクリル酸-コ-アクリル酸エチル)(オイドラギット L 100-55)、及びポリ(アクリロイル6-アミノカプロン酸)(P A 6 A C A)とポリ(メタクリル酸-コ-アクリル酸エチル)(オイドラギット L 100-55)の混合物を使用して作製されるものが含まれる。

【0198】

可撓性結合ポリマー、すなわち、エラストマー性結合ポリマー又はエラストマーは、胃内滞留システムの星形又は星状デザインにおいて中心ポリマーとして使用される。星状又は星形配置の中心エラストマーとして使用するのに特に好ましいエラストマーはシリコーンゴムである。液状シリコーンゴム(LSR)は、容易に所望の形状に成形し硬化することができる。架橋ジメチル及びメチルビニルシロキサンコポリマー及び補強シリカを含むDow Corning QP-1 シリーズは、そのようなシリコーンゴムポリマーの例である(例えば、ウェブサイト www.dowcorning.com/DataFiles/090276fe8018ed07.pdfを参照)。次に、非セグメント化細長部材又は担体ポリマー-薬剤成分のセグメントを含む細長部材を、中央シリコーンゴムエラストマーに結合させることができる。星状設計の中心エラストマーとして使用することができる別のエラストマーは、架橋ポリカプロラクトンである。

10

【0199】

他のシステム特性

薬物の安定化

多くの薬物は、胃に存在する可能性がある反応性酸素種に曝露されると酸化的分解を受けやすい。システム内に含まれる薬物は、システムの胃内での長期の滞留、及びシステムからの薬物の持続放出期間のために、酸化される可能性がある。従って、酸化的分解及び他の分解を防ぐために、薬物を安定化させることが望ましい。

20

【0200】

0278

薬物の酸化を低減又は防止するためにシステムに含むことができる抗酸化安定剤としては、 α -トコフェロール(約0.01%~約0.05% v/v)、アスコルビン酸(約0.01~約0.1% w/v)、パルミチン酸アスコルビル(約0.01~約0.1% w/v)、ブチル化ヒドロキシトルエン(約0.1~約0.1% w/w)、ブチル化ヒドロキシアニソール(約0.01~約0.1% w/w)、及びフマル酸(最大約3600 ppm)が挙げられる。ビタミンE、トコフェロール、ビタミンEエステル、トコフェロールエステル、アルコールビン酸、又はカロチン、例えば α -トコフェロール、コハク酸ビタミンE、コハク酸 α -トコフェロール、酢酸ビタミンE、酢酸 α -トコフェロール、ニコチン酸ビタミンE、ニコチン酸 α -トコフェロールニコレート、リノール酸ビタミンE、又はリノール酸 α -トコフェロールは、酸化防止剤として使用することができる。

30

【0201】

ある種の薬物は、特に胃の環境中に存在する低いpHにおいて、pH感受性であり得る。胃内滞留システム内のメマンチンのようなアダマンタン系薬物が安定化を必要とする場合には、安定剤化合物をシステムに含めて、低pHでの薬物の分解を減少又は防止することができる。そのような安定剤には、炭酸カルシウム、乳酸カルシウム、リン酸カルシウム、リン酸ナトリウム、及び重炭酸ナトリウムが含まれる。これらは典型的には、最大約2% w/wの量で使用される。

40

【0202】

抗酸化安定剤、pH安定剤、及び他の安定剤化合物は、安定剤を溶融担体ポリマー-薬物混合物に混合することによって、薬物を含むポリマーとされる。安定剤は、薬物をポリマー安定剤混合物に混合する前に、溶融した担体ポリマーに混合することができる；又は安定剤は、担体ポリマー中の混合された薬物-安定剤混合物の配合の前に、薬物と混合することができる；又は、安定剤、薬物、及び溶融担体ポリマーを同時に混合することができる。安定剤をポリマー-薬物混合物に混合する前に、薬物を溶融した担体ポリマーと混合することもできる。

【0203】

50

1つの実施態様において、システム内に残存している薬物の約10%未満は、約24時間の胃内滞留期間の後に分解又は酸化される。1つの実施態様において、システム内に残存している薬物の約10%未満は、約48時間の胃内滞留期間の後に分解又は酸化される。1つの実施態様において、システム内に残存している薬物の約10%未満は、約72時間の胃内滞留期間の後に分解又は酸化される。1つの実施態様において、システム内に残存している薬物の約10%未満は、約96時間の胃内滞留期間の後に分解又は酸化される。1つの実施態様において、システム内に残存している薬物の約10%未満は、約5日間の胃内滞留期間の後に分解又は酸化される。いくつかの実施態様において、システム内に残存している薬物の約10%未満は、約1週間の胃内滞留期間の後に分解又は酸化される。いくつかの実施態様において、システム内に残存している薬物の約10%未満は、約2週間の胃内滞留期間の後に分解又は酸化される。

10

【0204】

1つの実施態様において、システム内に残存している薬物の約5%未満は、約24時間の胃内滞留期間の後に分解又は酸化される。1つの実施態様において、システム内に残存している薬物の約5%未満は、約48時間の胃内滞留期間の後に分解又は酸化される。1つの実施態様において、システム内に残存している薬物の約5%未満は、約72時間の胃内滞留期間の後に分解又は酸化される。1つの実施態様において、システム内に残存している薬物の約5%未満は、約96時間の胃内滞留期間の後に分解又は酸化される。1つの実施態様において、システム内に残存している薬物の約5%未満は、約5日間の胃内滞留期間の後に分解又は酸化される。いくつかの実施態様において、システム内に残存している薬物の約5%未満は、約1週間の胃内滞留期間の後に分解又は酸化される。いくつかの実施態様において、システム内に残存している薬物の約5%未満は、約2週間の胃内滞留期間の後に分解又は酸化される。

20

【0205】

滞留時間

胃内滞留システムの滞留時間は、胃へのシステムの投与と胃からのシステムの退出との間の時間として定義される。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約24時間又は最大約24時間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約48時間又は最大約48時間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約72時間又は最大約72時間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約96時間又は最大約96時間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約5日間又は最大約5日間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約6日間又は最大約6日間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約7日間（約1週間）又は最大約7日間（約1週間）の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約10日間又は最大約10日間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約14日間（約2週間）又は最大約14日間（約2週間）の滞留時間を有する。

30

【0206】

1つの実施態様において胃内滞留システムは、約24時間～約7日間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約48時間～約7日間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約72時間～約7日間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約96時間～約7日間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約5日間～約7日間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約6日間～約7日間の滞留時間を有する。

40

【0207】

1つの実施態様において胃内滞留システムは、約24時間～約10日間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約48時間～約10日間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約72時間～約10日間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約96時間～約10日間の

50

滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約5日間～約10日間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約6日間～約10日間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約7日間～約10日間の滞留時間を有する。

【0208】

1つの実施態様において胃内滞留システムは、約24時間～約14日間間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約48時間～約14日間間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約72時間～約14日間間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約96時間～約14日間間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約5日間～約14日間間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約6日間～約14日間間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約7日間～約14日間間の滞留時間を有する。1つの実施態様において胃内滞留システムは、約10日間～約14日間間の滞留時間を有する。

【0209】

胃内滞留システムは、システムが胃に滞留する滞留時間又は滞留期間の少なくとも一部の間に治療有効量の薬物を放出する。1つの実施態様においてシステムは、滞留時間の少なくとも約25%の間に治療有効量の薬物を放出する。1つの実施態様においてシステムは、滞留時間の少なくとも約50%の間に治療有効量の薬物を放出する。1つの実施態様においてシステムは、滞留時間の少なくとも約60%の間に治療有効量の薬物を放出する。1つの実施態様においてシステムは、滞留時間の少なくとも約70%の間に治療有効量の薬物を放出する。1つの実施態様においてシステムは、滞留時間の少なくとも約75%の間に治療有効量の薬物を放出する。1つの実施態様においてシステムは、滞留時間の少なくとも約80%の間に治療有効量の薬物を放出する。1つの実施態様においてシステムは、滞留時間の少なくとも約85%の間に治療有効量の薬物を放出する。1つの実施態様においてシステムは、滞留時間の少なくとも約90%の間に治療有効量の薬物を放出する。1つの実施態様においてシステムは、滞留時間の少なくとも約95%の間に治療有効量の薬物を放出する。1つの実施態様においてシステムは、滞留時間の少なくとも約98%の間に治療有効量の薬物を放出する。1つの実施態様においてシステムは、滞留時間の少なくとも約99%の間に治療有効量の薬物を放出する。

【0210】

放射線不透過性

システムは放射線不透過性であるため、必要に応じて腹部X線を介して位置を確認することができる。いくつかの実施態様において、システムの構築に使用される1種以上の物質は、X線視覚化用に十分に放射線不透過性である。他の実施態様において放射線不透過性物質は、システムの1つ以上の材料に添加されるか、又はシステムの1つ以上の物質上にコーティングされるか、又はシステムの小部分に添加される。適切な放射線不透過性物質の例は、硫酸バリウム、次炭酸ビスマス、オキシ塩化ビスマス、及び三酸化ビスマスである。これらの物質は、担体ポリマーからの薬物放出を又は他のシステムポリマーの所望の特性を改変することがないように、胃内滞留システムを構築するのに使用されるポリマーと混合しないことが好ましい。システム成分の小部分上に、タングステンなどの金属製のストライプ又はチップを使用することができる。

【0211】

賦形剤及び他の添加剤との担体ポリマー—薬物／薬物塩の組み合わせ

担体ポリマー—アダマンタン系薬物又は担体ポリマー—アダマンタン系薬物塩の混合物は、様々な賦形剤及び他の添加剤を含み得る。以下の表CPE-1は、胃内滞留システムの細長部材又は細長部材のセグメントを構成する組成物中のアダマンタン系薬物又はその塩及び担体ポリマーと組み合わせ使用することができる賦形剤と他の添加剤の組み合わせを列記する。これらの賦形剤及び他の添加剤は、組成物の残りの部分を構成するポリカプロラクトンなどの担体ポリマーとアダマンタン系薬物又はその塩（ここで薬物又は薬物

塩は、組成物の約10重量%～約60重量%を構成する）と組み合わせることができる。賦形剤は、組成物の約1重量%～約30重量%、例えば約5重量%～約20重量%の範囲の量で、個々に又は任意の組み合わせで使用され得る以下を含む：コリフォールP407（ポロキサマー407、ポリ（エチレングリコール-ブロッカーポリ（プロピレングリコール）-ブロッカーポリ（エチレングリコール））、オイドラギットRS（ポリ〔アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸トリメチルアンモニオエチル塩化物〕1：2：0.1）、オイドラギットRL（ポリ〔アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、メタクリル酸トリメチルアンモニオエチル塩化物〕1：2：0.2）、PDO（ポリジオキサノン）、PEG-PCL、SIF（BioRelevantからのFaSSIF/FaSSGF粉末）、EPO（メタクリル酸ジメチルアミノエチル-メタクリル酸ブチル-メタクリル酸メチルコポリマー）、コリドンVA64（質量比6：4のビニルピロリドン-酢酸ビニルコポリマー）、ポリ酢酸ビニル、ポリビニルピロリジン。

10

【0212】

他の添加剤としては、二酸化ケイ素（例えば、組成物の約0.1重量%～約5重量%、例えば約0.1重量%～約1重量%、又は約0.5重量%を占める）、及び酸化防止剤、例えば α -トコフェロール（例えば、組成物の約0.1重量%～約5重量%、例えば約0.1重量%～1重量%、又は約0.5重量%を占める）が挙げられる。

【0213】

【表5】

表CPE-1

20

アダマンタン系薬物又はその塩及び担体ポリマーと組合せた賦形剤と添加剤
EP0, P407, シリカ, α -トコフェロール
EP0, シリカ, α -トコフェロール
オイドラギットRL, オイドラギットRS, コリフォールP407, シリカ, α -トコフェロール
オイドラギットRL, コリフォールP407, シリカ, α -トコフェロール
オイドラギットRL, オイドラギットRS, コリフォールP407, シリカ, α -トコフェロール
オイドラギットRL, コリフォールP407, シリカ, α -トコフェロール
オイドラギットRL, コリフォールP407, シリカ, α -トコフェロール
オイドラギットRS, P407, シリカ, α -トコフェロール
オイドラギットRS, シリカ, α -トコフェロール
コリドンVA64, シリカ, α -トコフェロール
コリフォールP407, シリカ, α -トコフェロール
コリフォールRH40, シリカ, α -トコフェロール
PDO, シリカ, α -トコフェロール
PEG-PCL, シリカ, α -トコフェロール
ポリ酢酸ビニル, シリカ, α -トコフェロール
PVP, シリカ, α -トコフェロール
SIF, シリカ, α -トコフェロール
シリカ, P188, P407, α -トコフェロール
シリカ, α -トコフェロール

30

40

【0214】

表CPE-2は、胃内滞留システムの細長部材又は細長部材のセグメントを構成する、組成物中のアダマンタン系薬物又はその塩及び担体ポリマーと組み合わせて使用できる特定の賦形剤及び他の添加剤を列記している。

50

【 0 2 1 5 】

表 C P E - 2 に列記される量は、各成分の ± 2 0 % 変動し得る（例えば、0.5 % のシリカは、0.5 % の 2 0 % が 0.1 % であるため、0.4 % ~ 0.6 % シリカの間で変動し得る）。

【 0 2 1 6 】

【 表 6 - 1 】

表 C P E - 2

アダマントタン系薬物又はその塩及び担体ポリマーと組合せた賦形剤と添加剤	
0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
0.5% シリカ, 2% P407, 0.5% α -トコフェロール	10
0.5% シリカ, 2% P188, 2% P407, 0.5% α -トコフェロール	
0.5% シリカ, 3% オイドラギットRS, 2% P407, 0.5% α -トコフェロール	
1% コリフォールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
10% オイドラギットRS, 2.5% P407, 2% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
10% オイドラギットRS, 5% P407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
10% オイドラギットRS, 5% P407, 2% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
12% オイドラギットRL, 3% コリフォールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
12% オイドラギットRL, 5% コリフォールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	20
14.78% オイドラギットRS, 0.226% P407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
17.5% オイドラギットRS, 5% P407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
19.8% オイドラギットRS, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
2% コリフォールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
2% P407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
20% オイドラギットRS, 2% P407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
21.25% オイドラギットRS, 2.5% P407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	30
25% オイドラギットRL, 5% P407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
25% オイドラギットRS, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
25% オイドラギットRS, 5% P407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
3% オイドラギットRL, 9% オイドラギットRS, 5% コリフォールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
3.5% オイドラギットRS, 2.5% P407, 2% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
3.5% オイドラギットRS, 5% P407, 2% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
30% PDO, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
39.5% PEG-PCL, 0.36% シリカ, 0.36% α -トコフェロール	40
4.5% EPO, 4.5% P407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
5% コリフォールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
5% コリフォールRH40, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
5% SIF, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
6% オイドラギットRL, 5% コリフォールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	
6% オイドラギットRL, 6% オイドラギットRS, 5% コリフォールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	

【表 6 - 2】

アダマンタン系薬物又はその塩及び担体ポリマーと組合せた賦形剤と添加剤
6.75% オイドラギットRS, 3.75% P407, 2% シリカ, 0.5% α -トコフェロール
7% EP0, 2% P407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール
9% EP0, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール
9% オイドラギットRL, 3% オイドラギットRS, 5% コリフォールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール
9% コリドンVA64, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール
9% ポリ酢酸ビニル, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール
9% PVP, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール
9% SIF, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール

10

【0217】

システムの製造／組立て：3次元印刷

アーム又はアームセグメントなどの胃内滞留システムの成分の3次元印刷は、市販の機器を使用して行われる。3次元印刷は医薬製剤に使用されてきた：Khaled et al., “Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets,” International Journal of Pharmaceutics 461:105-111 (2014)；米国特許第7, 276, 252号；Alhnan et al., “Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges,” Pharm. Res., May 18, 2016, PubMed PMID: 27194002)；Yu et al., “Three-dimensional printing in pharmaceuticals: promises and problems,” J. Pharm. Sci. 97(9):3666-3690 (2008)；及び Ursan et al., “Three-dimensional drug printing: A structured review,” J. Am. Pharm. Assoc. 53(2):136-44 (2013)を参照されたい。

20

【0218】

3次元印刷用の初期原料は、ポリマー又はポリマー混合物（例えば、腸溶性ポリマー、時間依存性ポリマー、又は1種以上の薬剤、薬物、賦形剤などと担体ポリマー、腸溶性ポリマー、又は時間依存性ポリマーとの混合物）である。製造されるセグメント又は細長部材の一領域に使用すべきポリマー又は成分は、ホットメルト押出しを使用して混合及びペレット化される。ポリマー又は混合ポリマー材料は円形ダイを通して押し出され、スプールの周りに巻かれる円筒形繊維を作り出す。

30

【0219】

複数のスプールが、3Dプリンタ（例えば、Hyrel Printer、Hyrel 3D, Norcross, Georgia, United Statesから入手可能）に供給され、それらの代表的なプリントヘッドに供給される。プリントヘッドはノズルで材料を加熱し溶融して、製造されている部品の特定の位置に材料の薄層（ポリマー又はポリマー混合物）を置く。材料は数秒以内に冷えて固まり、そして完全な構造が形成されるまで次の層が加えられる。剤形の品質は、供給速度、ノズル温度、及びプリンターの解像度によって異なり、供給速度及びノズル温度は所望の品質を得るために調整することができる。

40

【0220】

3次元印刷を使用して、個々の細長部材、又は細長部材のセグメントを製造することができる。本明細書に記載の同時押出し法によって調製されたものと同様に、3次元印刷を使用して、圧縮化された「スラブ」などのバルク構成を調製することもできる。バルク構成は、必要に応じて個々の小片（すなわち個々の細長部材又は個々のセグメント）に切断することができる。

【0221】

本発明のいくつかの実施態様において、細長部材の3次元印刷によって胃内滞留システムの細長部材全体すなわち「アーム」を製造することが企図されている。本発明のいくつ

50

かの実施態様において、細長部材のセグメントの3次元印刷によって、胃内滞留システムの細長部材すなわち「アーム」のセグメントを製造することが企図されている。いくつかの実施態様において、細長部材又はそのセグメントは、スラブ構成などのバルク構成の担体ポリマー-薬物混合物及びリンカー材料の隣接部分の3次元印刷によって製造される。3次元印刷に続いて、バルク構成を細長部材又はそのセグメントの所望の形状を有する小片に切断することができる。3次元印刷に続いて、バルク形状の部分を細長部材又はそのセグメントの所望の形状を有する小片に圧縮成形することができる。

【0222】

システムの製造／組立て：同時押出し

胃内滞留システムの成分は、同時押出しによって製造することができる。「海の島」構成などの本明細書で論じるセグメントの様々な構成の大部分は、3次元印刷又は同時押出しのいずれかによって作製することができる。しかしながら、同時押出しはより安価であり、そして一般にバッチプロセスとして行われる3次元印刷とは対照的に、連続プロセスとして行うことができる。

【0223】

「海の島」構成の同時押出しは、繊維産業及び光ファイバーの製造で使用されているが、生物医学系にはほとんど適用されていない。米国特許第3,531,368号；3,716,614号；4,812,012号；Haslauer et al., J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater. 103(5):1050-8 (2015)を参照されたい。

【0224】

細長部材（アーム）、又は細長部材（アーム）のセグメントなどの胃内滞留システムの成分の同時押出しは、所望の構成のためにカスタマイズされた同時押出機配管及びカスタマイズされたダイと組み合わせた市販の機器を使用して実行することができる。同時押出しのための初期供給原料は、ポリマー又はポリマー混合物（例えば、腸溶性ポリマー、時間依存性ポリマー、又は1種以上の薬剤、薬物、賦形剤などと担体ポリマー、腸溶性ポリマー、又は時間依存性ポリマーとの混合物）である。製造されるセグメント又は細長部材の一領域に使用すべきポリマー又は成分は、ホットメルト押出しを使用して混合及びペレット化される。このようにして形成されたポリマーペレットは一軸スクリー押出機の上のホッパーに入れられ、乾燥されて表面水分が除去される。ペレットは個々の一軸スクリー押出機に重力的に供給され、そこでそれらは同時押出しのために溶融され加圧される。

【0225】

次に、適切な溶融ポリマーを、必要な幾何学形状を形成する複数のチャンネルを有する特注設計のダイを通して汲み上げる。複合ポリマーブロックを冷却し（水冷、空冷、又はその両方）、特に限定されるものではないが、三角プリズム、長方形プリズム、又は円筒形（パイ型ウェッジ）などの所望の形状に切断又は型打ちする。

【0226】

本発明のいくつかの実施態様において、細長部材を同時押出しすることによって、胃内滞留システムの細長部材全体すなわち「アーム」を製造することが企図されている。本発明のいくつかの実施態様において、細長部材のセグメントを同時押出しすることによって、胃内滞留システムの細長部材すなわち「アーム」のセグメントを製造することが企図されている。いくつかの実施態様において、細長部材又はそのセグメントは、スラブ構成などのバルク構成で担体ポリマー-薬物混合物及びリンカー材料の隣接部分を同時押出しすることによって製造される。同時押出成形に続いて、バルク形状を細長部材又はそのセグメントの所望の形状を有する小片に切断することができる。同時押出成形に続いて、バルク形状の部分を、細長部材又はそのセグメントの所望の形状を有する小片に圧縮成形することができる。

【0227】

いくつかの実施態様において、細長部材又はそのセグメントは、スラブ構成などのバルク構成で担体ポリマー-薬物混合物及びリンカー材料の隣接部分を同時押出しながら、同

時に担体ポリマー-薬物混合物中の追加のポリマー、リンカー材料、又は担体ポリマー-薬物混合物とリンカー材料の両方も同時押出しすることによって製造される。担体ポリマー-薬物混合物、リンカー材料、又は担体ポリマー-薬物混合物とリンカー材料の両方の中の追加のポリマーを同時押出しすることは、海の島の構成で行うことができる。同時押出成形に続いて、バルク形状を細長部材又はそのセグメントの所望の形状を有する小片に切断することができる。同時押出成形に続いて、バルク形状の部分を細長部材又はそのセグメントの所望の形状を有する小片に圧縮成形することができる。

【0228】

システムの製造／組み立て：中心エラストマーへの細長部材の結合

星状胃内滞留システムの場合、胃内滞留システムの細長部材すなわち「アーム」は、いくつかの方法で中心エラストマーに固定することができる。中央ポリマーは短い「星印」アームを用いて注型又は成形することができ、リンカーポリマーを使用して細長部材を中心エラストマーの星印アームに固定することができる。あるいは、中心エラストマーは、細長部材の近位端が中に突出する型内に形成することができる。エラストマーは硬化 (set) し、硬化 (cure) し、又は他の方法でその所望の形態に硬化 (harden) し、細長部材の一部が中心エラストマーの本体内に延長する。あるいは、中心エラストマーは、細長部材をしっかりと挿入することができる空洞を備えて調製することができる。

【0229】

従って本発明は、本明細書に開示される任意の薬物-担体ポリマー-賦形剤配合物を含む材料から形成された少なくとも3つの細長部材を調製し、細長部材を中心エラストマーに結合させて胃内滞留システムを形成することを含む、胃内滞留システムの製造方法を含む。胃内滞留システムの細長部材は、「ハブアンドスポーク」配置の場合のように、中心エラストマーから放射状に突き出ている。

【0230】

いくつかの実施態様において、本明細書に開示される任意の薬物-担体ポリマー-賦形剤配合物を含むアームは、中心エラストマーに固定された短いポリカプロラクトン「星印」アームのような、ポリカプロラクトンセグメントに熱溶着することができる。リンカーセグメントは、薬物-担体ポリマー-賦形剤配合物アームを固定する前に、短い「星印」アームに溶着することができる。実施例13に示されるように、140℃～170℃の間の温度でMW80,000のPCLのセグメントに薬物-担体ポリマー-賦形剤配合物アームを熱溶着し、続いて8℃で24時間冷却すると、より強い溶着が生じた。従って1つの実施態様において、本明細書に開示される任意の薬物-担体ポリマー-賦形剤配合物を含む細長部材を中心エラストマーに結合させて胃内滞留システムを形成することは、細長部材を他のシステム成分、例えば、少なくとも約90%、少なくとも約95%、又は少なくとも約99%のポリカプロラクトン（例えばMW80,000のPCL）を含む星印アーム又は他のセグメントに、約140℃～約170℃の温度で熱溶着し、続いて他のシステム成分に結合させられた溶着部材を約2℃～約14℃、例えば約5℃～約10℃、又は約8℃の温度で約12～約48時間冷却することを含むことができる。代替的に他のシステム成分はリンカー要素であり得る。

【0231】

従って本発明は、本明細書に開示される任意の薬物-担体ポリマー-賦形剤配合物を含む材料から形成された少なくとも3つの細長部材を調製し、この細長部材を中心エラストマーに結合させて胃内滞留システムを形成することを含む、胃内滞留システムの製造方法を含む。細長部材は、放出速度制御ポリマーフィルムを有する少なくとも1つのセグメントを含み得る。胃内滞留システムの細長部材は、例えば「ハブアンドスポーク」配置の場合のように中心エラストマーから放射状に突き出ている。細長部材又は「アーム」の好ましい数は6個である。しかしながら、3、4、5、7又は8個の細長部材を有する星状システムもまた使用され得る。

【0232】

いくつかの実施態様において、放出速度調節ポリマーフィルムを有するセグメントを含

むアームを含む、任意の担体ポリマー薬剤配合物を含む細長部材又は「アーム」は、崩壊性マトリックス、結合ポリマー、又はインターフェースポリマーを含む他の要素に熱溶着、溶媒溶着、又は他の方法で固定することができ、これらは次に中心エラストマーに固定される。いくつかの実施態様において、アームは中心エラストマーに直接固定される。細長部材を固定する前に、崩壊性マトリックス、結合ポリマー、又はインターフェースポリマーセグメントは、中心エラストマーに溶着又は他の方法で固定することができる。

【0233】

システムの製造／組み立て：胃内滞留システムのカプセルへのパッケージング

いったん胃内滞留システムの細長部材が中心エラストマーに固定されると、システムはその圧縮形状に折り畳まれ、貯蔵、輸送、及び最終的投与のためにカプセルに入れられる準備ができる。このシステムは、自動化された機械的工程で又は手で折り畳まれ、適切なサイズ及び材料のカプセルに入れられることができる。胃内滞留システムの製造及び組み立て、ならびに胃内滞留システムのカプセルへのパッケージングに関するさらなる詳細は、国際特許出願番号WO2015/191920、WO2015/191925、WO2017/070612、PCT/US2016/065453、及びPCT/US2017/034856に見出すことができる。

【0234】

担体ポリマー薬剤／放出速度調節フィルムの組み合わせ

フィルムコーティングセグメントから所望の放出特性を得るために、様々な担体ポリマー薬剤セグメント配合物を任意の所定の放出速度調節フィルムと共に使用することができる。同様に、様々な放出速度調節フィルムを任意の所定の担体ポリマー薬剤セグメント配合物と共に使用することができる。担体ポリマー薬剤／フィルムの1つの有用な組み合わせは、約15%～約40%の薬剤、P407、シリカ、及びコハク酸ビタミンEから選択される1種以上の約3%～約15%の賦形剤を含み、残りがポリカプロラクトン（PCL）からなるセグメントと、約75%～約95%のポリカプロラクトンであり、残りがコポビドンポロゲンを含むフィルムである放出速度調節フィルムとを含み、ここでフィルムの重量は、基礎となるセグメントの重量の約0.5%～約2%であり、及び／又はフィルムの厚さは約3ミクロン～約10ミクロンである。例示的な組み合わせは、27.5%の薬剤、6%の賦形剤（P407、シリカ、コハク酸ビタミンE）、及び66.5% PCLであり、フィルムは、90% PCL、10% コポビドンポロゲンであり、フィルムの重量は基礎となるセグメントの重量の約1%である。

【0235】

担体ポリマー薬剤／フィルムの別の有用な組み合わせは、約30%～約50%の薬剤、約10%～約30%の可塑剤、P407、シリカ、及びコハク酸ビタミンEの1種以上から選択される約0%～約10%の賦形剤を有するセグメントを含み、残りがポリカプロラクトン（PCL）からなるセグメントと、約75%～約95%のポリカプロラクトンであり、残りがコポビドンポロゲンを含むフィルムである放出速度調節フィルムとを含み、ここでフィルムの重量は、基礎となるセグメントの重量の約0.5%～約3%であり、及び／又はフィルムの厚さは約3ミクロン～約10ミクロンである。

【0236】

胃内滞留システムの溶解プロファイル、バイオアベイラビリティ、及び薬物動態

溶解：本明細書に記載の胃内滞留システムは、長期間にわたって安定した薬物放出を提供する。このシステムは、胃に滞留している期間にわたって治療有効量のメマンチンなどのアダマンタン系薬物を放出するように設計されている。特定の環境における所定の滞留システムからの薬物の溶解プロファイル（溶出プロファイル、放出速度）を確立するために、薬物の放出をインビトロ又はインビボで測定することができる。溶解プロファイルは、所定の期間にわたってシステムから溶出する、システム内に存在する薬物の元の量の百分率として特定することができる。

【0237】

すなわちいくつかの実施態様において、胃内滞留システムに含まれる薬物は、所定の環

10

20

30

40

50

境において0時間～24時間の間に10～20%放出の溶解プロファイルを有することができる。すなわち、関連する環境への胃内滞留システムの最初の導入後24時間にわたって、システムに含まれる最初の薬物の10～20%がシステムから溶出する。

【0238】

関連する環境は、1) 患者の胃（すなわちインビボ環境）、又は2) 模擬胃液（すなわちインビトロ環境）であり得る。

【0239】

本発明の胃内滞留システムは、薬物の従来の経口製剤のバイオアベイラビリティと比較して、システムの投与後のAUC_{inf}によって測定されるように、薬物の高いバイオアベイラビリティを提供する。システムはまた、薬物の実質的に一定の血漿レベルの維持を提供する。

10

【0240】

放出に関連するパラメータは、胃内滞留システムの滞留期間にわたる放出の直線性、滞留期間にわたる放出の標準偏差（これは放出の直線性に関連する；標準偏差が0であることは、全滞留期間にわたって放出が直線的であることを示す）、滞留の最初の6時間にわたる放出（すなわち、初回投与時のバースト放出）、及び滞留期間にわたる薬物の総放出である。好ましい滞留期間は、7日間であるが、2、3、4、5、6、8、9、10、11、12、13、又は14日間などの他の期間も有用であり得る。

【0241】

滞留期間にわたる薬物放出の直線性は、各24時間の滞留期間中に放出された量を指す。7日間の滞留期間については、毎日ほぼ同量の薬物が放出されること、すなわち薬物放出の直線性が最大化されることが望ましい。これにより、滞留期間中の毎日の薬物放出の標準偏差が最小になる。いくつかの実施態様において、胃内放出システムは、滞留期間にわたる毎日の薬物放出についての変動（又は標準偏差）が、約100%未満、約90%未満、約80%未満、約70%未満、約60%未満、約50%未満、約40%未満、約30%未満、約25%未満、約20%未満、約15%未満、約10%未満、又は約5%未満である。いくつかの実施態様において滞留期間は、約3日間、約7日間、約10日間、又は約2週間であり得る。

20

【0242】

予測可能で安定した放出プロファイルを維持するためには、バースト放出、すなわち最初の滞留期間（例えば、胃内滞留システムの投与後6時間、12時間、又は24時間）にわたる放出を最小限に抑えることが望ましい。Tが滞留期間中の総薬物放出量（質量単位）であり、Dが滞留期間の日数である場合、完全に線形の放出は、1日あたり約T/D質量の薬物が放出されることを意味する。バースト放出が測定される期間が最初の6時間である場合、線形放出プロファイルは、最初の6時間に $0.25 \times T/D$ 質量の薬物を放出するであろう。D日間の滞留期間にわたって放出される薬物の総量に対する百分率では、線形放出は1日あたり約 $100/D\%$ の薬物であり、最初の6時間にわたる線形放出は $25/D\%$ であろう（この文脈における100%は、初期製剤中に含まれていた薬物の量にかかわらず、放出された薬物の総量を示すことに留意されたい）。7日間の滞留期間については、最初の6時間にわたる線形放出は、7日間にわたって薬剤の総量の約3.6%の放出をもたらすであろう。

30

40

【0243】

いくつかの実施態様において、投与後最初の6時間の滞留中に、胃内滞留システムは、D日間の滞留期間中に放出された薬物の総質量Tの約 $0.2 \sim 2 \times T/D$ 、又はD日間の滞留期間中に放出された薬物の総質量Tの約 $0.2 \sim 1.75 \times T/D$ 、又はD日間の滞留期間中に放出された薬物の総質量Tの約 $0.2 \sim 1.5 \times T/D$ 、又はD日間の滞留期間中に放出された薬物の総質量Tの約 $0.2 \sim 1.25 \times T/D$ 、又はD日間の滞留期間中に放出された薬物の総質量Tの約 $0.2 \sim 1 \times T/D$ 、又はD日間の滞留期間中に放出された薬物の総質量Tの約 $0.2 \sim 0.8 \times T/D$ 、又は約 $0.2 \sim 0.75 \times T/D$ 、又は約 $0.2 \sim 0.7 \times T/D$ 、又は約 $0.2 \sim 0.6 \times T/D$ 、又

50

は約 0.2 ～ 約 0.5 × T / D、又は約 0.2 ～ 約 0.4 × T / D、又は約 0.2 ～ 約 0.3 × T / D、又は約 0.25 ～ 約 2 × T / D、又は約 0.3 ～ 約 2 × T / D、又は約 0.4 ～ 約 2 × T / D、又は約 0.5 ～ 約 2 × T / D、又は約 0.6 ～ 約 2 × T / D、又は約 0.7 ～ 約 2 × T / D、又は約 0.25 ～ 約 1.5 × T / D、又は約 0.3 ～ 約 1.5 × T / D、又は約 0.4 ～ 約 1.5 × T / D、又は約 0.5 ～ 約 1.5 × T / D、又は約 0.6 ～ 約 1.5 × T / D、又は約 0.7 ～ 約 1.5 × T / D、又は約 0.25 ～ 約 1.25 × T / D、又は約 0.3 ～ 約 1.25 × T / D、又は約 0.4 ～ 約 1.25 × T / D、又は約 0.5 ～ 約 1.25 × T / D、又は約 0.6 ～ 約 1.25 × T / D、又は約 0.7 ～ 約 1.25 × T / D、又は約 0.25 ～ 約 1 × T / D、又は約 0.3 ～ 約 1 × T / D、又は約 0.4 ～ 約 1 × T / D、又は約 0.5 ～ 約 1 × T / D、又は約 0.6 ～ 約 1 × T / D、又は約 0.7 ～ 約 1 × T / D、又は約 0.25 × T / D、又は約 0.25 ～ 約 0.8 × T / D、又は約 0.3 ～ 約 0.8 × T / D、又は約 0.4 ～ 0.8 × T / D、又は約 0.5 ～ 約 0.8 × T / D、又は T / D の約 0.6 ～ 約 0.8 × T / D、又は約 0.7 ～ 約 0.8 × T / D、又は約 0.8 × T / D、約 1 × T / D、約 1.25 × T / D、約 1.5 × T / D、又は約 2 × T / D を放出する。

【0244】

胃内滞留システムのいくつかの実施態様において、投与後の最初の 6 時間の滞留中に、胃内滞留システムは、滞留期間中に放出された薬物の総質量の約 2 % ～ 約 10 %、又は約 3 % ～ 約 10 %、又は約 3 % ～ 約 10 %、又は約 4 % ～ 約 10 %、又は約 5 % ～ 約 10 %、又は約 6 % ～ 約 10 %、又は約 7 % ～ 約 10 %、又は約 8 % ～ 約 10 %、又は約 9 % ～ 約 10 %、又は約 2 % ～ 約 9 %、又は約 2 % ～ 約 8 %、又は約 2 % ～ 約 7 %、又は約 2 % ～ 約 6 %、又は約 2 % ～ 5 %、又は約 2 % ～ 約 4 %、又は約 2 % ～ 約 3 % を放出する。

【0245】

胃内滞留システムが約 7 日間の滞留期間を有する胃内滞留システムのいくつかの実施態様において、投与後の最初の 6 時間の滞留中に、胃内滞留システムは、7 日間の滞留期間にわたって放出される薬物の総質量の約 2 % ～ 約 10 %、又は約 3 % ～ 約 10 %、又は約 4 % ～ 約 10 %、又は約 5 % ～ 約 10 %、又は約 6 % ～ 約 10 %、又は約 7 % ～ 約 10 %、又は約 8 % ～ 約 10 %、又は約 9 % ～ 約 10 %、又は約 2 % ～ 約 9 %、又は約 2 % ～ 約 8 %、又は約 2 % ～ 約 7 %、又は約 2 % ～ 約 6 %、又は約 2 % ～ 約 5 %、又は約 2 % ～ 約 4 %、又は約 2 % ～ 約 3 % を放出する。

【0246】

いくつかの実施態様において、投与後の最初の 24 時間の滞留中に、胃内滞留システムは、滞留期間中に放出される薬物の総質量の約 10 % ～ 約 35 %、又は約 10 % ～ 約 30 %、又は約 10 % ～ 約 25 %、又は約 10 % ～ 約 20 %、又は約 10 % ～ 約 15 %、又は約 15 % ～ 約 35 %、又は約 15 % ～ 約 35 %、又は約 15 % ～ 約 30 %、又は約 20 % ～ 約 30 %、又は約 25 % ～ 約 35 %、又は約 25 % ～ 約 30 %、又は約 30 % ～ 約 35 % を放出する。

【0247】

いくつかの実施態様において、胃内滞留システムが約 7 日間の滞留期間を有する場合、投与後の最初の 24 時間の滞留中に、胃内滞留システムは、7 日間の滞留期間にわたって放出される薬物の総質量の約 10 % ～ 約 35 %、又は約 10 % ～ 約 30 %、又は約 10 % ～ 約 25 %、又は約 10 % ～ 約 20 %、又は約 10 % ～ 約 15 %、又は約 15 % ～ 約 35 %、又は約 15 % ～ 約 35 %、又は約 15 % ～ 約 30 %、又は約 20 % ～ 約 30 %、又は約 25 % ～ 約 35 %、又は約 25 % ～ 約 30 %、又は約 30 % ～ 約 35 % を放出する。

【0248】

バイオアベイラビリティと薬物動態：

2 つの異なる製剤、製剤 A と製剤 B の相対的バイオアベイラビリティ、 F_{REL} は、以下のように定義される：

$$F_{REL} = 100 \times (AUC_A \times Dose_B) / (AUC_B \times Dose_A)$$

ここで AUC_A は製剤 A の曲線下面積、 AUC_B は製剤 B の曲線下面積、 $Dose_A$ は

使用した製剤Aの投与量、 $Dose_B$ は使用した製剤Bの投与量である。薬物血漿濃度対時間のプロットの曲線下面積であるAUCは、同じ時点での製剤の相対的バイオアベイラビリティを提供するために、通常、各製剤の投与後の同じ時間（ t ）に測定される。AUC_{inf}は、「無期限」時間にわたって、すなわち最初の投与から開始して薬物の血漿レベルが無視できる量まで低下した時点で終わるまでの期間にわたって測定又は計算されたAUCを指す。

【0249】

本発明の胃内滞留システムは、同量の薬物を含む即時放出形態により提供されるバイオアベイラビリティの、少なくとも約50%、少なくとも約60%、少なくとも約70%、又は少なくとも約80%の、システムから放出される薬物のバイオアベイラビリティを提供することができる。上記のように、バイオアベイラビリティは血漿濃度－時間曲線下面積（AUC_{inf}）によって測定される。

【0250】

1つの実施態様において、本発明の胃内滞留システムによって提供される薬物の実質的に一定の血漿レベルは、従来の経口製剤で毎日投与されたときの薬物の血漿レベルの最低レベル以上（すなわち、即時放出製剤で毎日投与された薬物の C_{min} ）から、従来の経口製剤で毎日投与されたときの薬物のピーク血漿レベル以下（すなわち、即時放出製剤で毎日投与された薬物の C_{max} ）までの範囲であり得る。いくつかの実施態様において、本発明の胃内滞留システムによって提供される薬物の実質的に一定の血漿レベルは、従来の経口製剤で毎日投与されたときの薬物のピーク血漿レベル（すなわち、即時放出製剤で毎日投与された薬物の C_{max} ）の約50%～約90%であり得る。本発明の胃内滞留システムによって提供される薬物の実質的に一定の血漿レベルは、従来の経口製剤で毎日投与されたときの薬物の平均血漿レベル（すなわち、即時放出製剤で毎日投与された薬物の C_{ave} ）の約75%～約125%であり得る。本発明の胃内滞留システムによって提供される薬物の実質的に一定の血漿レベルは、従来の経口製剤で毎日投与されたときの薬物の血漿レベルの最低レベル（すなわち、即時放出製剤で毎日投与された薬物の C_{min} ）以上、例えば C_{min} の約100%～約150%であり得る。

【0251】

表3は、 ng/mL の単位及びマイクロモルの単位で測定されたメマンチンの濃度間の変換を列記する。メマンチンの分子量は179.30である（塩酸メマンチンの分子量は215.77である。）

【0252】

【表7】

血漿濃度 (ng/mL 単位)	血漿濃度 (マイクロモル単位)
179.3 ng/mL	1.00 マイクロモル
89.7 ng/mL	0.500 マイクロモル
84.3 ng/mL	0.470 マイクロモル
60 ng/mL	0.334 マイクロモル
53.8 ng/mL	0.300 マイクロモル
17.9 ng/mL	0.100 マイクロモル

【0253】

メマンチンの最大治療関連濃度は約1マイクロモル濃度であり（Rammes et al., Curr. Neuropharmacol. 6(1): 55-78 (2008)）、これは約180 ng/mL の血漿レベルに相当する。推奨される治療範囲は約90 ng/mL ～150 ng/mL であるが、検査室警戒値は300 ng/mL である（Hiemke et al., Pharmacopsychiatry 44:195 (2011)）。従って、1つの実施態様において本発明の胃内滞留システムは、約50 ng/mL 以上のメマンチンの最小血漿濃度 C_{min} 、及び約200 ng/mL 以下の最大血漿濃度 C_m

a_x を提供する。1つの実施態様において本発明の胃内滞留システムは、約60 ng/mL以上のメマンチンの C_{min} 、及び約190 ng/mL以下の C_{max} を提供する。1つの実施態様において、本発明の胃内滞留システムは、約70 ng/mL以上のメマンチンの C_{min} 、及び約180 ng/mL以下の C_{max} を提供する。1つの実施態様において、本発明の胃内滞留システムは、約75 ng/mL以上のメマンチンの C_{min} 、及び約175 ng/mL以下の C_{max} を提供する。1つの実施態様において、本発明の胃内滞留システムは、約80 ng/mL以上のメマンチンの C_{min} 、及び約170 ng/mL以下の C_{max} を提供する。1つの実施態様において、本発明の胃内滞留システムは、約90 ng/mL以上のメマンチンの C_{min} 、及び約150 ng/mL以下の C_{max} を提供する。

10

【0254】

1つの実施態様において、本発明の胃内滞留システムは、約50 ng/mL±10%、約60 ng/mL±10%、約70 ng/mL±10%、約75 ng/mL±10%、約80 ng/mL±10%、約90 ng/mL±10%、約100 ng/mL±10%、約110 ng/mL±10%、約120 ng/mL±約10%、約130 ng/mL±10%、約140 ng/mL±10%、約150 ng/mL±10%、約160 ng/mL±10%、約170 ng/mL±10%、約180 ng/mL±10%、約190 ng/mL±10%、又は約200 ng/mL±10 ng/mLの平均メマンチン血漿濃度 C_{ave} を提供する。1つの実施態様において、本発明の胃内滞留システムによって提供される平均メマンチン血漿濃度は、約90 ng/mL±10%、約100 ng/mL±10%、約110 ng/mL±10%、約120 ng/mL±10%、約130 ng/mL±10%、約140 ng/mL±10%、又は約150 ng/mL±10%である。

20

【0255】

1つの実施態様において、本発明の胃内滞留システムは、約50 ng/mL±5%、約60 ng/mL±5%、約70 ng/mL±5%、約75 ng/mL±5%、約80 ng/mL±5%、約90 ng/mL±5%、約100 ng/mL±5%、約110 ng/mL±5%、約120 ng/mL±約5%、約130 ng/mL±5%、約140 ng/mL±5%、約150 ng/mL±5%、約160 ng/mL±5%、約170 ng/mL±5%、約180 ng/mL±5%、約190 ng/mL±5%、又は約200 ng/mL±5 ng/mLの平均メマンチン血漿濃度 C_{ave} を提供する。1つの実施態様において、本発明の胃内滞留システムによって提供される平均メマンチン血漿濃度は、約90 ng/mL±5%、約100 ng/mL±5%、約110 ng/mL±5%、約120 ng/mL±5%、約130 ng/mL±5%、約140 ng/mL±5%、又は約150 ng/mL±5%である。

30

【0256】

1つの実施態様において、本発明の胃内滞留システムは、約50 ng/mL±10 ng/mL、約60 ng/mL±10 ng/mL、約70 ng/mL±10 ng/mL、約75 ng/mL±10 ng/mL、約80 ng/mL±10 ng/mL、約90 ng/mL±10 ng/mL、約100 ng/mL±10 ng/mL、約110 ng/mL±10 ng/mL、約120 ng/mL±約10%、約130 ng/mL±10 ng/mL、約140 ng/mL±10 ng/mL、約150 ng/mL±10 ng/mL、約160 ng/mL±10 ng/mL、約170 ng/mL±10 ng/mL、約180 ng/mL±10 ng/mL、約190 ng/mL±10 ng/mL、又は約200 ng/mL±10 ng/mLの平均メマンチン血漿濃度 C_{ave} を提供する。1つの実施態様において、本発明の胃内滞留システムによって提供される平均メマンチン血漿濃度は、約90 ng/mL±10 ng/mL、約100 ng/mL±10 ng/mL、約110 ng/mL±10 ng/mL、約120 ng/mL±10 ng/mL、約130 ng/mL±10 ng/mL、約140 ng/mL±10 ng/mL、又は約150 ng/mL±10 ng/mLである。

40

【0257】

50

1つの実施態様において、本発明の胃内滞留システムは、約50 ng/mL ± 5 ng/mL、約60 ng/mL ± 5 ng/mL、約70 ng/mL ± 5 ng/mL、約75 ng/mL ± 5 ng/mL、約80 ng/mL ± 5 ng/mL、約90 ng/mL ± 5 ng/mL、約100 ng/mL ± 5 ng/mL、約110 ng/mL ± 5 ng/mL、約120 ng/mL ± 5 ng/mL、約130 ng/mL ± 5 ng/mL、約140 ng/mL ± 5 ng/mL、約150 ng/mL ± 5 ng/mL、約160 ng/mL ± 5 ng/mL、約170 ng/mL ± 5 ng/mL、約180 ng/mL ± 5 ng/mL、約190 ng/mL ± 5 ng/mL、又は約200 ng/mL ± 5 ng/mLの平均メマンチン血漿濃度 C_{ave} を提供する。1つの実施態様において、本発明の胃内滞留システムによって提供される平均メマンチン血漿濃度は、約90 ng/mL ± 5 ng/mL、約100 ng/mL ± 5 ng/mL、約110 ng/mL ± 5 ng/mL、約120 ng/mL ± 5 ng/mL、約130 ng/mL ± 5 ng/mL、約140 ng/mL ± 5 ng/mL、又は約150 ng/mL ± 5 ng/mLである。

10

【0258】

1つの実施態様において、本発明の胃内滞留システムは、約50 ng/mL、約60 ng/mL、約70 ng/mL、約75 ng/mL、約80 ng/mL、約90 ng/mL、約100 ng/mL、約110 ng/mL、約120 ng/mL、約130 ng/mL、約140 ng/mL、約150 ng/mL、約160 ng/mL、約170 ng/mL、約180 ng/mL、約190 ng/mL、又は約200 ng/mLの平均メマンチン血漿濃度 C_{ave} を提供する。1つの実施態様において、本発明の胃内滞留システムによって提供される平均メマンチン血漿濃度は、約90 ng/mL、約100 ng/mL、約110 ng/mL、約120 ng/mL、約130 ng/mL、約140 ng/mL、又は約150 ng/mLである。

20

【0259】

C_{ave} の好ましい範囲は、約100 ng/mL ~ 約130 ng/mL、より好ましくは約110 ng/mL ~ 約120 ng/mLである。

【0260】

胃内滞留システムを用いた治療方法

胃内滞留システムを使用して、長期間にわたる薬物の投与を必要とする状態を治療することができる。数ヶ月、数年、又は無期限に服用される薬物の長期投与のためには、週に1回又は2週間に1回などの定期的な胃内滞留システムの投与は、患者の服薬遵守及び利便性において実質的な利点をもたらし得る。従って、本発明の胃内滞留システムは、3日に1回、5日に1回、週に1回、10日に1回、又は2週間に1回投与することができる。投与頻度は、投与される胃内滞留システムの設計された胃内滞留期間と一致するようにタイミングがとられるため、胃内滞留システムがその滞留期間の後に胃を通過するのとはほぼ同時に、新しい胃内滞留システム投与される。

30

【0261】

胃内滞留システムが患者に投与されると、このシステムは胃内滞留期間にわたって薬物の持続放出を提供する。胃内滞留期間の後、システムは分解し胃から出ていく。従って、1週間の胃内滞留期間を有するシステムでは、患者は毎週新しいシステムを飲む（又は他の方法で胃に投与される）ことになる。従って1つの実施態様において、所望の治療期間の T_{total} （ここで T_{total} は所望の治療期間の日数である）を超える、日数 D （ここで D_{days} は胃内滞留期間の日数である）の胃内滞留期間を有する本発明の胃内滞留システムを用いたシステム内の薬物による患者の治療方法は、所望の総治療期間にわたって経口投与又は他の方法によって、 D 日ごとに新しい胃内滞留システムを患者の胃に導入することを含む。患者に投与される胃内滞留システムの数、（ T_{total} ）を（ D_{days} ）で割ったものとなる。例えば、1年間（ $T_{total} = 365$ 日）の患者の治療が望まれ、そしてシステムの胃内滞留期間が7日（ $D_{days} = 7$ 日間）である場合、365日にわたって約52の胃内滞留システムが患者に投与され、7日に1回新しいシステムが投与される。

40

50

【0262】

本発明の胃内滞留システムを用いた治療に適した疾患

アダマンタン系薬物は、神経障害、特にアルツハイマー病の治療のために提案されている。メマンチン（商品名Namenda（登録商標）でForest Laboratories, New York, New York, USAにより販売されている）は、米国、日本、ヨーロッパ、及びその他の地域でアルツハイマー病での使用が承認されている。メマンチンは、N-メチル-D-アスパラギン酸（NMDA）受容体拮抗薬である。メマンチンについて提案されている他のいくつかの適応症には、強迫神経症（OCD）（Pittenger, C.; Psychiatr. Ann. 45:308 (2015)）、非アルツハイマー病の変性認知症（Lopez-Pousa, S. et al., Drugs Aging 29(9):733 (2012)）、大うつ病（Szakacs, R. et al., Neuropsychopharmacol. Hung. 14(2):29 (2012)）、及び脳卒中、血管性認知症、H I V 関連認知症、神経因性疼痛（糖尿病性神経因性疼痛を含む）、及び緑内障（Lipton, S.A.; NeuroRx 1(1):101 (2004)）の治療が含まれる。アマンタジンは、例えばインフルエンザAなどのインフルエンザにおいて抗ウイルス薬として使用されてきた。

【0263】

従って本発明のアダマンタン系薬物含有胃内滞留システムは、神経障害又は精神障害を治療するために使用することができる。本発明のアダマンタン系薬物含有胃内滞留システムはアルツハイマー病を治療するために使用することができる。本発明のアダマンタン系薬物含有胃内滞留システムは、レビー小体型認知症、H I V 関連認知症、又は血管性認知症などの認知症を治療するために使用することができる。本発明のアダマンタン系薬物含有胃内滞留システムは、器質性脳症候群を治療するために使用することができる。

【0264】

本発明のアダマンタン系薬物含有胃内滞留システムは、痙縮、卒中、又は卒中の結果として生じる影響（すなわち卒中の後遺症）、自閉症スペクトラム障害、パーキンソン病、神経因性疼痛、注意欠陥／多動性障害（ADHD）、強迫神経症（OCD）、又は大うつ病を治療するために使用することができる。

【0265】

本発明のアダマンタン系薬物含有胃内滞留システムは、緑内障を治療するために使用することができる。

【0266】

本発明のアダマンタン系薬物含有胃内滞留システムは、インフルエンザAなどのインフルエンザなどのウイルス感染症を治療するために使用することができる。ウイルス感染症を治療するために使用される胃内滞留システムで使用するための好ましい化合物はアマンタジンである。

【0267】

キット及び製造品

本発明の胃内滞留システムを用いて患者を治療するためのキットも、本明細書に提供される。キットは、例えば所望の総治療期間にわたって患者に定期的に投与するのに十分な数の胃内滞留システムを含むことができる。総治療時間（日数）が（Total）であり、胃内滞留システムが（Days）の滞留時間を有する場合、キットは、Days 毎に投与するために、 $\lceil (\text{Total}) \div (\text{Days}) \rceil$ （整数に丸められる）に等しい数の胃内滞留システムを含有する。あるいは、総治療時間が（Total）であり、胃内滞留システムが（Days）の有効放出期間を有する場合、キットは、Days 毎に投与するために、 $\lceil (\text{Total}) \div (\text{Days}) \rceil$ （整数に丸められる）に等しい数の胃内滞留システムを含有する。キットは、容器（容器はカプセルであってもよい）中に例えば数個の胃内滞留システムを含み、場合により、投与処方、治療期間、及び胃内滞留システム及び／又は胃内滞留システム内に含まれる薬物の使用に関する他の情報の印刷された説明書又はコンピュータ可読説明書を含むことができる。例えば患者に処方される総治療期間が1年であり、胃内滞留システムが1週間の滞留時間又は1週間の有効放出期間を有する場合、キットは、週に1回同じ日（例えば、毎土

曜日)に1つのカプセルを飲むという説明書とともに、52個のカプセル(1つのカプセルは、1つの胃内滞留システムを含む)を含むことができる。

【0268】

所望の総治療期間にわたって患者に定期投与するための十分な数の胃内滞留システムを含み、場合により投与処方、治療期間、又は胃内滞留システム及び／又は胃内滞留システムに含まれる治療薬の使用に関する他の情報の説明書を含む製造品もまた、本発明に含まれる。製造品は、適切なパッケージ中で、例えばディスペンサー、トレイ、又は処方された間隔での胃内滞留システムの投与で患者を補助する他のパッケージ中で供給されてよい。

【0269】

例示的实施態様

本発明は、以下の実施態様によりさらに説明される。各実施態様の特徴は、適切で実用的な場合、他の実施態様のいずれかに適合し得る。

【0270】

実施態様1

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、水性環境においてアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出を提供するように改変された成分とを含む、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムであって、前記システムが、水性環境において最初の24時間の間に、システム内に存在するアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の初期量の約10%~20%が溶解することを特徴とする、溶解プロファイルを有する、上記システム。

【0271】

実施態様2

前記システムが、水性環境において最初の48時間の間に、システム内に存在するアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の初期量の約20%~40%が溶解することを特徴とする、溶解プロファイルを有する、実施態様1に記載の胃内滞留システム。

【0272】

実施態様3

前記システムが、水性環境において1日当たり約20mg~約36mgのアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を溶出する、実施態様1又は実施態様2に記載の胃内滞留システム。

【0273】

実施態様4

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩がメマンチン又はメマンチンの医薬的に許容し得る塩である、実施態様1~3のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0274】

実施態様5

水性環境がヒト患者の胃である、実施態様1~4のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0275】

実施態様6

水性環境が模擬胃液である、実施態様1~4のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0276】

実施態様7

前記システムが、ヒト患者に投与された場合、少なくとも約4日間の胃内滞留期間を有する、実施態様1~5のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0277】

実施態様8

前記システムが約7日間の胃内滞留期間を有する、実施態様7に記載の胃内滞留システム。

10

20

30

40

50

ム。

【0278】

実施態様9

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出を提供するように改変された成分と混合されている、実施態様1～3のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0279】

実施態様10

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出を提供するように改変された前記成分が、担体ポリマーと少なくとも1種の賦形剤とを含む、実施態様9に記載の胃内滞留システム。

10

【0280】

実施態様11

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む胃内滞留システムであって、

【0281】

以下の特徴のうちの1つ又はそれ以上を特徴とする胃内滞留システム：

【0282】

a) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の t_{max} が約25時間±15時間であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；

20

【0283】

b) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の C_{max}/D が約 $1ng/mL/mg \pm 0.5ng/mL/mg$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供し、ここでDは胃内滞留システム内のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩のミリグラム単位の総質量である；

【0284】

c) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の C_{max}/D' が約 $1ng/mL/mg \pm 0.5ng/mL/mg$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供し、ここでD'は胃内で滞留期間中に胃内滞留システムから放出された薬物のミリグラム単位の総質量である；

30

【0285】

d) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の0～72時間のAUC/Dが約55時間- $ng/mL/mg \pm 25時間-ng/mL/mg$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；

【0286】

e) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の0～72時間のAUC/D'が約55時間- $ng/mL/mg \pm 25時間-ng/mL/mg$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する。

40

【0287】

実施態様12

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む胃内滞留システムであって、胃内滞留システムは、変動Fが約40%±35%であることを特徴とする、定常状態のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩のヒトインビボ血漿プロファイルを提供する、胃内滞留システム。

【0288】

50

実施態様 13

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む、実施態様 11～12 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0289】

実施態様 14

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、約 28 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む、実施態様 11～13 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0290】

実施態様 15

メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む胃内滞留システムであって、以下の特徴のうちの 1 つ又はそれ以上を特徴とする胃内滞留システム：

【0291】

a) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の t_{max} が約 25 時間 $\pm$ 15 時間であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；

【0292】

b) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の C_{max} / D が約 $1 \text{ ng/mL/mg} \pm 0.5 \text{ ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供し、ここで D は胃内滞留システム内のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩のミリグラム単位の総質量である；

【0293】

c) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の C_{max} / D' が約 $1 \text{ ng/mL/mg} \pm 0.5 \text{ ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供し、ここで D' は胃内で滞留期間中に胃内滞留システムから放出された薬物又はその医薬的に許容し得る塩のミリグラム単位の総質量である；

【0294】

d) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の 0～72 時間の AUC / D が約 55 時間 $\text{ng/mL/mg} \pm 25 \text{ 時間 ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；

【0295】

e) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の 0～72 時間の AUC / D' が約 55 時間 $\text{ng/mL/mg} \pm 25 \text{ 時間 ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；

【0296】

f) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の C_{max} が約 $30 \text{ ng/mL} \pm 15 \text{ ng/mL}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；

【0297】

g) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の 0～72 時間の AUC が約 1500 時間 $\text{ng/mL} \pm 750 \text{ 時間 ng/mL}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する。

【0298】

実施態様 16

メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む胃内滞留システムであって、以下の特

10

20

30

40

50

徴のうちの1つ又はそれ以上を特徴とする胃内滞留システム：

【0299】

a) 胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{max, ss}$ が約 $140 \text{ ng/mL} \pm 50 \text{ ng/mL}$ である、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；

【0300】

b) 胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{min, ss}$ が約 $90 \text{ ng/mL} \pm 40 \text{ ng/mL}$ である、定常状態のヒトのインビボ血漿プロファイルを提供するが、但し、その $C_{min, ss}$ は $C_{max, ss}$ よりも小さい；

【0301】

c) 胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{ave, ss}$ が約 $115 \text{ ng/mL} \pm 15 \text{ ng/mL}$ である、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するが、但し、 $C_{ave, ss}$ は $C_{min, ss}$ より大きく、 $C_{ave, ss}$ は $C_{max, ss}$ より小さい；そして

【0302】

d) 胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の AUC_{τ} が約 $2750 \text{ 時間} \cdot \text{ng/mL} \pm 750 \text{ 時間} \cdot \text{ng/mL}$ である、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供する。

【0303】

実施態様17

胃内滞留システムが約 20 mg ～約 60 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含むか、又は胃内滞留システムが約 140 mg ～約 420 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む、実施態様15又は実施態様16に記載の胃内滞留システム。

【0304】

実施態様18

胃内滞留システムが約 20 mg ～約 40 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含むか、又は胃内滞留システムが約 140 mg ～約 280 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む、実施態様15又は実施態様16に記載の胃内滞留システム。

【0305】

実施態様19

胃内滞留システムが約 28 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含むか、又は胃内滞留システムが約 196 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得るその塩を含む、実施態様15又は実施態様16に記載の胃内滞留システム。

【0306】

実施態様20

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む胃内滞留システムであって、胃内滞留システムは、圧縮形状及び非圧縮形状を有し、胃内滞留システムは、中心エラストマーに固定された複数の細長部材を含み、各細長部材はリンカーによって結合された少なくとも2つのセグメントを含み、ここでリンカーは、特定の胃内滞留期間の後、これらが細長部材の少なくとも2つのセグメントを結合することができなくなるように構成され、前記細長部材は、a) 担体ポリマー、b) 少なくとも1種の賦形剤、及びc) アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含み、胃内滞留システムは、特定の胃内滞留期間にわたってアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を放出するように構成される、上記システム。

【0307】

実施態様21

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩がメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩である、実施態様20に記載の胃内滞留システム。

【0308】

実施態様22

少なくとも1種のリンカーが腸溶性ポリマーを含む、実施態様20又は実施態様21に記載の胃内滞留システム。

【0309】

実施態様23

少なくとも1種のリンカーが、水性環境において時間依存的に分解するポリマーを含む、実施態様20～22のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0310】

実施態様24

胃内滞留期間が少なくとも約4日間である、実施態様20～23のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0311】

実施態様25

胃内滞留期間が約7日間である、実施態様20～23のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0312】

実施態様26

前記担体ポリマーがポリカプロラクトンである、実施態様20～25のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0313】

実施態様27

少なくとも1種の賦形剤が、可溶性賦形剤、不溶性ウィッキング賦形剤、分解性賦形剤、不溶性膨潤性賦形剤、及び界面活性剤からなる群から選択される、実施態様20～26のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0314】

実施態様28

実施態様20～26のいずれか1つに記載の胃内滞留システムであって、少なくとも1種の賦形剤が、P407、オイドラギットE、PEG、ポリビニルピロリドン(PVP)、ポリ酢酸ビニル(PVAc)、ポリビニルアルコール(PVA)、オイドラギットRS、オイドラギットRL、PLA、PLGA、PLA-PCl、ポリジオキサノン、クロスポビドン、クロスカルメロース、HPMCAS、レシチン、タウロコール酸、SDS、ソルプルス、脂肪酸、及びコリフォルRH40から成る群から選択される、上記胃内滞留システム。

【0315】

実施態様29

実施態様20～28のいずれか1つに記載の胃内滞留システムであって、前記リンカーの少なくとも1つが腸溶性ポリマーであり、前記腸溶性ポリマーが、ポリ(メタクリル酸-コーアクリル酸エチル)、酢酸フタル酸セルロース、酢酸コハク酸セルロース、フタル酸ヒドロキシプロピルメチルセルロース、フタル酸メチルセルロース、フタル酸エチルヒドロキシセルロース、フタル酸ポリ酢酸ビニル、酢酸ポリ酪酸ビニル、酢酸ビニル-無水マレイン酸コポリマー、スチレン-マレイン酸モノエステルコポリマー、メタクリル酸メチルメタクリレートコポリマー、アクリル酸メチル-メタクリル酸コポリマー、メタクリレート-メタクリル酸-アクリル酸オクチルコポリマー、ならびにこれらのコポリマー、混合物(mixture)、混合物(blend)、及び組み合わせからなる群から選択される、上記胃内滞留システム。

【0316】

実施態様30

中心エラストマーがシリコーンゴムを含む、実施態様20～29のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

10

20

30

40

50

【0317】

実施態様31

実施態様20～30のいずれか1つに記載の胃内滞留システムであって、前記システムが、二酸化ケイ素、親水性ヒュード二酸化ケイ素、ステアリン酸塩、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、微結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、疎水性コロイドシリカ、ヒプロメロース、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、リン脂質、ステアリン酸ポリオキシエチレン、酢酸亜鉛、アルギン酸、レシチン、脂肪酸、ラウリル硫酸ナトリウム、非毒性金属酸化物、酸化アルミニウム、多孔質無機材料、及び極性無機材料を含む群から選択される分散剤をさらに含む、上記胃内滞留システム。

【0318】

実施態様32

実施態様20～31のいずれか1つに記載の胃内滞留システムであって、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩の粒子を担体ポリマー中に配置された粒子の形態で含むことができ、粒子の質量の少なくとも約80%は、直径が約1ミクロン～約50ミクロンのサイズを有する、上記胃内滞留システム。

【0319】

実施態様33

実施態様20～32のいずれか1つに記載の胃内滞留システムであって、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩はメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩であり、胃内滞留システムは約150mg～約350mgのメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む、胃内滞留システム。

【0320】

実施態様34

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩、シリカ、アクリレートポリマー又はコポリマー、ポリアルキレングリコール、及びポリラクトンを含む、アダマンタン系薬物の持続放出用配合物。

【0321】

実施態様35

抗酸化物質をさらに含む、実施態様34に記載の配合物。

【0322】

実施態様36

以下を含む、アダマンタン系薬物を持続放出するための配合物：

【0323】

a) 約10%～約30%のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩、b) 約0.1%～約4%のシリカ、c) 約5%～約30%のアクリレートポリマー又はコポリマー、及びd) 約0.2%～約10%のポリアルキレングリコール、ここでe) 組成物の残りはポリラクトンを含む。

【0324】

実施態様37

f) 約0.1%～約2%の抗酸化物質をさらに含む、実施態様36に記載の配合物。

【0325】

実施態様38

前記抗酸化物質が、トコフェロール、アスコルビン酸、又はカロチンからなる群から選択される1つ又はそれ以上の化合物を含む、実施態様37に記載の配合物。

【0326】

実施態様39

前記抗酸化物質が α -トコフェロールを含む、実施態様37に記載の配合物。

【0327】

実施態様40

10

20

30

40

50

アダマンタン系薬物がメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩である、実施態様 34～39 のいずれか 1 つに記載の配合物。

【0328】

実施態様 41

前記シリカが親水性ヒュームドシリカ粒子を含む、実施態様 34～40 のいずれか 1 つに記載の配合物。

【0329】

実施態様 42

アクリレートポリマー又はコポリマーが、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、及びメタクリル酸トリメチルアンモニオエチルのコポリマーを含む、実施態様 34～41 のいずれか 1 つに記載の配合物。

10

【0330】

実施態様 43

アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、及びメタクリル酸トリメチルアンモニオエチルのコポリマーが、アクリル酸エチル、メタクリル酸メチル、及びメタクリル酸トリメチルアンモニオエチルを約 1 : 2 : 0.1 のモル比で含む、実施態様 42 に記載の配合物。

【0331】

実施態様 44

ポリアルキレングリコールが、ポリエチレングリコール (PEG)、ポリプロピレングリコール (PPG)、及び PEG と PPG とのブロックコポリマーからなる群から選択される、実施態様 34～43 のいずれか 1 つに記載の配合物。

20

【0332】

実施態様 45

ポリアルキレングリコールが、PEG と PPG とのブロックコポリマーを含む、実施態様 34～44 のいずれか 1 つに記載の配合物。

【0333】

実施態様 46

PEG と PPG のブロックコポリマーが、 $H-(OCH_2CH_2)_x-(O-CH(CH_3)CH_2)_y-(OCH_2CH_2)_z-OH$ を含み、 x 及び z が約 101 であり、 y が約 56 である、実施態様 45 に記載の配合物。

30

【0334】

実施態様 47

ポリラクトンがポリカプロラクトンを含む、実施態様 34～46 のいずれか 1 つに記載の配合物。

【0335】

実施態様 48

ポリカプロラクトンが約 60,000～100,000 の平均 M_n を有する、実施態様 47 に記載の配合物。

【0336】

実施態様 49

ポリカプロラクトンが約 75,000～85,000 の平均 M_n を有する、実施態様 47 に記載の配合物。

40

【0337】

実施態様 50

ポリカプロラクトンが約 80,000 の平均 M_n を有する、実施態様 47 に記載の配合物。

【0338】

実施態様 51

実施態様 34～50 のいずれか 1 つに記載の配合物を含む材料から形成された細長部材。

50

【0339】

実施態様52

実施態様51に記載の少なくとも1つの細長部材を含む胃内滞留システム。

【0340】

実施態様53

実施態様51に記載の少なくとも1つの細長部材を含む、実施態様1～33のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0341】

実施態様54

胃内滞留システムを製造する方法であって、a) 実施態様34～50のいずれか1つに記載の配合物を含む材料から形成される少なくとも3つの細長部材を調製する工程と、b) 前記細長部材を中心エラストマーに結合させて、中心エラストマーから放射状に突出する細長部材を有する胃内滞留システムを形成する工程とを含む、上記方法。

10

【0342】

実施態様55

実施態様1～33又は52～53のいずれか1つに記載の胃内滞留システムを被験体に投与することを含む、障害の治療を必要とする被験体における神経障害又は精神障害を治療する方法。

【0343】

実施態様56

神経障害又は精神障害が中枢神経系障害である、実施態様55に記載の方法。

20

【0344】

実施態様57

神経障害又は精神障害がアルツハイマー病である、実施態様55に記載の方法。

【0345】

実施態様58

神経障害又は精神障害が認知症である、実施態様55に記載の方法。

【0346】

実施態様59

神経障害又は精神障害がレビー小体型認知症である、実施態様55に記載の方法。

30

【0347】

実施態様60

神経障害又は精神障害がHIV関連認知症である、実施態様55に記載の方法。

【0348】

実施態様61

神経障害又は精神障害が血管性認知症である、実施態様55に記載の方法。

【0349】

実施態様62

神経又は精神障害が器質性脳症候群である、実施態様55に記載の方法。

【0350】

実施態様63

神経障害又は精神障害が痙縮である、実施態様55に記載の方法。

40

【0351】

実施態様64

神経障害又は精神障害が脳卒中又は脳卒中の結果として生じる影響である、実施態様55に記載の方法。

【0352】

実施態様65

神経障害又は精神障害が、自閉症スペクトラム障害である、実施態様55に記載の方法。

50

【0353】

実施態様66

神経障害又は精神障害がパーキンソン病である、実施態様55に記載の方法。

【0354】

実施態様67

神経障害又は精神障害が神経因性疼痛である、実施態様55に記載の方法。

【0355】

実施態様68

神経障害又は精神障害が、注意欠陥／多動性障害（ADHD）である、実施態様55に記載の方法。

10

【0356】

実施態様69

神経障害又は精神障害が強迫神経症（OCD）である、実施態様55に記載の方法。

【0357】

実施態様70

神経障害又は精神障害が大うつ病である、実施態様55に記載の方法。

【0358】

実施態様71

胃内滞留システムが、少なくとも約1ヶ月の期間にわたってほぼ1週間に1回の頻度で患者に投与される、実施態様55～70のいずれか1つに記載の方法。

20

【0359】

実施態様72

胃内滞留システムが、放出速度制御ポリマーフィルムを有する少なくとも1つのセグメントを含む、実施態様1～33又は52～53のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0360】

実施態様73

実施態様1～33、52～53、又は72のいずれか1つに記載の胃内滞留システムを被験体に投与することを含む、そのような治療を必要とする被験体における緑内障を治療する方法。

30

【0361】

実施態様74

実施態様1～43、52～53、又は72のいずれか1つに記載の胃内滞留システムを被験体に投与することを含む、そのような治療を必要とする被験体におけるウイルス感染症を治療する方法。

【0362】

実施態様75

ウイルス感染症がインフルエンザである、実施態様74に記載の方法。

【0363】

実施態様76

被験体はヒトである、実施態様55～71又は73～75のいずれか1つに記載の方法。

40

【0364】

実施態様77

セグメントが、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及びアダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムのセグメントであって、ここで模擬胃液内でのセグメントの7日間のインキュベーションにわたって、5日目に放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量は、2日目に放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量の少なくとも約40%であり、及びここでセグメント内のアダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約7%

50

は2日目に放出され、アダマンタン系薬物の総量の少なくとも約7%は5日目に放出される、上記セグメント。

【0365】

実施態様78

セグメントが、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及びアダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムのセグメントであって、ここで模擬胃液内でのセグメントの7日間のインキュベーションにわたって、7日目に放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量は、1日目に放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量の少なくとも約20%であり、及びここでセグメント内のアダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約4%は1日目に放出され、アダマンタン系薬物の総量の少なくとも約4%は7日目に放出される、上記セグメント。

10

【0366】

実施態様79

セグメントが、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及びアダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムのセグメントであって、ここで前記放出速度調節ポリマーフィルムは、1時間にわたる40%エタノール/60%模擬胃液内のセグメントからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、1時間にわたる100%模擬胃液内の同等のセグメントからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出と比較して、約40%高いか又はそれ以下であるように構成されている、上記セグメント。

20

【0367】

実施態様80

セグメントが、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及びアダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムのセグメントであって、ここで前記放出速度調節ポリマーフィルムは、1時間にわたる40%エタノール/60%模擬胃液内の前記セグメントからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、1時間にわたる40%エタノール/60%模擬胃液内の第2のセグメントからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出よりも少なくとも約40%低くなるように構成され、この第2のセグメントは、担体ポリマーとアダマンタン系薬物又はその塩の同じ組合せを含むが、放出速度調節ポリマーフィルムを欠いている、上記セグメント。

30

【0368】

実施態様81

セグメントが、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及びアダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムのセグメントであって、ここで放出速度調節ポリマーフィルムは、最初の6時間にわたる模擬胃液内のセグメントからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、最初の6時間にわたる模擬胃液内の第2のセグメントからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出よりも少なくとも約40%低くなるように構成され、この第2のセグメントは、担体ポリマーとアダマンタン系薬物又はその塩の同じ組合せを含むが、放出速度調節ポリマーフィルムを欠いており、及びここで7日間にわたる模擬胃液内のセグメントからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、セグメント内に最初に存在するアダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約60%である、上記セグメント。

40

【0369】

実施態様82

7日間にわたる模擬胃液内のセグメントからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、セグメント内に最初に存在するアダマンタン系薬物又はその塩の総量の放出の少なくとも約70%である、上記セグメント。

【0370】

50

実施態様 8 3

7 日間にわたる模擬胃液内のセグメントからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、セグメント内に最初に存在するアダマンタン系薬物又はその塩の総量の放出の少なくとも約 80 % である、上記セグメント。

【0371】

実施態様 8 4

セグメントが、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及び放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムのセグメントであって、ここで前記ポリマーフィルムは、模擬胃液内のセグメントからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出速度の最良適合線形回帰モデルが、最初の 7 日間にわたって少なくとも約 0.8 の決定係数 R^2 を有するように、アダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成され、及びここで前記セグメントは、7 日間のうちの約 40 %～約 60 %の期間内に、アダマンタン系薬物又はその塩の約 40 %～約 60 %を放出する、上記セグメント。

【0372】

実施態様 8 5

前記ポリマーフィルムは、模擬胃液内のセグメントからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出速度の最良適合線形回帰モデルが、最初の 7 日間にわたって少なくとも約 0.9 の決定係数 R^2 を有するように、アダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成され、及びここで前記セグメントは、7 日間のうちの約 40 %～約 60 %の期間内に、アダマンタン系薬物又はその塩の約 40 %～約 60 %を放出する、実施態様 8 4に記載のセグメント。

【0373】

実施態様 8 6

セグメントが、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及び放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムのセグメントであって、ここで前記ポリマーフィルムは、7 日間の任意の 1 日にわたるセグメントからの放出速度の変動が、7 日間にわたるセグメントからの 1 日の平均総放出量から約 25 % 以下であるように、7 日間にわたる模擬胃液内のセグメントからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成される、上記セグメント。

【0374】

実施態様 8 7

前記放出速度調節ポリマーフィルムは、1 つ又はそれ以上のポリエステル物質を含む、実施態様 7 7～8 6 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システムのセグメント。

【0375】

実施態様 8 8

ポリマーフィルムが、式： $-R^1-O-C(=O)-$ （式中、 R^1 は、 $C_{11} \sim C_{12}$ アルキレン基、2～12 個の炭素原子を含有するエーテル、及び 3～12 個の炭素原子を含有するポリエーテルからなる群から選択される）の繰り返し単位を有するポリエステルを含む、実施態様 8 7 に記載のセグメント。

【0376】

実施態様 8 9

前記ポリマーフィルムがポリカプロラクトン又はポリジオキサノンを含む、実施態様 8 7 に記載のセグメント。

【0377】

実施態様 9 0

前記ポリマーフィルムが約 10,000～約 150,000 Mn のポリカプロラクトンを含む、実施態様 8 7 に記載のセグメント。

【0378】

実施態様 9 1

前記ポリマーフィルムが、約 80,000 Mn～約 110,000 Mn のポリカプロラ

10

20

30

40

50

クトンを含む、実施態様 87 に記載のセグメント。

【0379】

実施態様 92

前記ポリマーフィルムが約 90,000 Mn のポリカプロラクトンを含む、実施態様 87 に記載のセグメント。

【0380】

実施態様 93

前記ポリマーフィルムが約 1.5 dL/g ~ 約 2.1 dL/g の固有粘度を有するポリカプロラクトンを含む、実施態様 87 に記載のセグメント。

【0381】

実施態様 94

前記ポリマーフィルムがポロゲンをさらに含む、実施態様 77 ~ 93 のいずれか 1 つに記載のセグメント。

【0382】

実施態様 95

ポロゲンが、水溶性ポリマー、水溶性小分子、無機塩、又は有機塩を含む、実施態様 77 ~ 93 のいずれか 1 つに記載のセグメント。

【0383】

実施態様 96

前記ポロゲンが、前記約 1 重量% ~ 約 30 重量% のフィルム含を含む、実施態様 77 ~ 93 のいずれか 1 つに記載のセグメント。

【0384】

実施態様 97

実施態様 77 ~ 93 のいずれか 1 つに記載のセグメントであって、前記ポロゲンが、アルカリ金属塩、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、硝酸カリウム、アルカリ土類金属塩、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、遷移金属塩、塩化第 2 鉄、硫酸第 1 鉄、硫酸亜鉛、塩化第 2 銅、サッカライド、糖類、例えばスクロース、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトース、アルドヘキソース、アルトロース、タロース、ラクトース、セルロース、単糖類、二糖類、水溶性多糖類、ソルビトール、マンニトール、有機脂肪族及び芳香族油、ジオール及びポリオール、多価アルコール、ポリ(アルキレングリコール)、ポリグリコール、アルキレングリコール、ポリ(a, m)アルキレンジオールエステル、アルキレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、水可溶性高分子材料、ポロキサマー、ヒプロメロース(HPMC)、コリフォール RH40、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル(PVAc)、ポリエチレングリコール(PEG)、ソルプルス(ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、及びポリエチレングリコールのコポリマー)、コポビドン、オイドラギット(E、RS、RL)、ポリ(メチルビニルエーテル-a1t-無水マレイン酸)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリソルベート、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリデキストロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリアクリル酸(カルボポール)、架橋PVP(クロスコビドン)、架橋セルロース(クロスカルメロース)、ケイ酸カルシウム、キサンタンガム、及びジェランガムから成る群から選択される、上記セグメント。

【0385】

実施態様 98

ポロゲンが、コビドン、コポビドン、及びポリオキシシヒマシ油からなる群から選択される、実施態様 77 ~ 93 のいずれか 1 つに記載のセグメント。

【0386】

実施態様 99

セグメントが、アダマンタン系薬物又はその塩、放出速度調節ポリマーフィルムを含み

10

20

30

40

50

、前記ポリマーフィルムが１種以上のポリエステル物質を含む、胃内滞留システムのセグメント。

【０３８７】

実施態様１００

実施態様９９に記載のセグメントであって、前記ポリマーフィルムが、式： $-R^1-O-C(=O)-$ の繰り返し単位を有するポリエステルを含み、 R^1 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン基、２～１２個の炭素原子を含有するエーテル、及び３～１２個の炭素原子を含有するポリエーテルから成る群から選択される、上記セグメント。

【０３８８】

実施態様１０１

前記ポリマーフィルムが、ポリカプロラクトン又はポリジオキサノンを含む、実施態様９９に記載のセグメント。

【０３８９】

実施態様１０２

前記ポリマーフィルムが、約１０，０００～約１５０，０００Ｍｎのポリカプロラクトンを含む、実施態様９９に記載のセグメント。

【０３９０】

実施態様１０３

前記ポリマーフィルムが、約８０，０００Ｍｎ～約１１０，０００Ｍｎのポリカプロラクトンを含む、実施態様９９に記載のセグメント。

【０３９１】

実施態様１０４

前記ポリマーフィルムが、約９０，０００Ｍｎのポリカプロラクトンを含む、実施態様９９に記載のセグメント。

【０３９２】

実施態様１０５

前記ポリマーフィルムが、約１．５ｄＬ／ｇ～約２．１ｄＬ／ｇの固有粘度を有するポリカプロラクトンを含む、実施態様９９に記載のセグメント。

【０３９３】

実施態様１０６

前記セグメントが、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、放出速度調節ポリマーフィルムを含み、前記ポリマーフィルムが、ポリカプロラクトン、酢酸セルロース、及びエチルセルロースからなる群から選択される材料を含む、胃内滞留システムのセグメント。

【０３９４】

実施態様１０７

前記セグメントが、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、放出速度調節ポリマーフィルムを含み、前記ポリマーフィルムが前記セグメントの総重量の約０．１％～約１０％を占める、胃内滞留システムのセグメント。

【０３９５】

実施態様１０８

前記ポリマーフィルムが、前記セグメントの総重量の約０．１％～約５％を占める、実施態様１０７に記載のセグメント。

【０３９６】

実施態様１０９

前記ポリマーフィルムが、前記セグメントの総重量の約０．５％～約５％を占める、実施態様１０７に記載のセグメント。

【０３９７】

実施態様１１０

前記ポリマーフィルムが、前記セグメントの総重量の約０．５％～約２％を占める、実

10

20

30

40

50

実施態様 107 に記載のセグメント。

【0398】

実施態様 111

前記ポリマーフィルムが、前記セグメントの総重量の約 1 % ~ 約 2 % を占める、実施態様 107 に記載のセグメント。

【0399】

実施態様 112

前記ポリマーフィルムが、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、放出速度調節ポリマーフィルムを含み、前記ポリマーフィルムが約 1 ミクロン ~ 約 20 ミクロンの厚さを有する、胃内滞留システムのセグメント。

10

【0400】

実施態様 113

前記ポリマーフィルムが、約 5 ミクロン ~ 約 15 ミクロンの厚さを有する、実施態様 112 に記載のセグメント。

【0401】

実施態様 114

前記ポリマーフィルムが、式： $-R^1-O-C(=O)-$ （式中、 R^1 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン基、2 ~ 12 個の炭素原子を含有するエーテル、及び 3 ~ 12 個の炭素原子を含有するポリエーテルからなる群から選択される）の繰り返し単位を有するポリエステルを含む、実施態様 107 ~ 113 のいずれか 1 つに記載のセグメント。

20

【0402】

実施態様 115

前記ポリマーフィルムが、ポリカプロラクトン又はポリジオキサノンを含む、実施態様 107 ~ 113 のいずれか 1 つに記載のセグメント。

【0403】

実施態様 116

前記ポリマーフィルムが約 10,000 ~ 約 150,000 Mn のポリカプロラクトンを含む、実施態様 107 ~ 113 のいずれか 1 つに記載のセグメント。

【0404】

実施態様 117

前記ポリマーフィルムが、約 80,000 Mn ~ 約 110,000 Mn のポリカプロラクトンを含む、実施態様 107 ~ 113 のいずれか 1 つに記載のセグメント。

30

【0405】

実施態様 118

前記ポリマーフィルムが約 90,000 Mn のポリカプロラクトンを含む、実施態様 107 ~ 113 のいずれか 1 つに記載のセグメント。

【0406】

実施態様 119

前記ポリマーフィルムが、約 1.5 dL/g ~ 約 2.1 dL/g の固有粘度を有するポリカプロラクトンを含む、実施態様 107 ~ 113 のいずれか 1 つに記載のセグメント。

40

【0407】

実施態様 120

前記セグメントが、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及び放出速度調節ポリマーフィルムを含み、ここで前記ポリマーフィルムがポロゲンをさらに含む、胃内滞留システムのセグメント。

【0408】

実施態様 121

前記ポロゲンが、水溶性ポリマー、水溶性小分子、無機塩、又は有機塩を含む、実施態様 120 に記載のセグメント。

【0409】

50

実施態様 1 2 2

前記ポロゲンが約 1 重量%～約 30 重量%のフィルムを含む、実施態様 1 2 0 又は実施態様 1 2 1 に記載のセグメント。

【0 4 1 0】

実施態様 1 2 3

実施態様 4 4～4 6 のいずれか 1 つに記載のセグメントであって、前記ポロゲンが、アルカリ金属塩、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、硝酸カリウム、アルカリ土類金属塩、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、遷移金属塩、塩化第 2 鉄、硫酸第 1 鉄、硫酸亜鉛、塩化第 2 銅、サッカライド、糖類、例えばスクロース、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトース、アルドヘキソース、アルトロース、タロース、ラクトース、セルロース、単糖類、二糖類、水溶性多糖類、ソルビトール、マンニトール、有機脂肪族及び芳香族油、ジオール及びポリオール、多価アルコール、ポリ（アルキレングリコール）、ポリグリコール、アルキレングリコール、ポリ（a, m）アルキレングリコールエステル、アルキレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、水可溶性高分子材料、ポロキサマー、ヒプロメロース（HPMC）、コリフォール RH 40、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル（PVAc）、ポリエチレングリコール（PEG）、ソルプルス（ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、及びポリエチレングリコールのコポリマー）、コポビドン、オイドラギット（E、RS、RL）、ポリ（メチルビニルエーテル－alt－無水マレイン酸）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリソルベート、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリデキストロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリアクリル酸（カルボポール）、架橋 PVP（クロスポビドン）、架橋セルロース（クロスカルメロース）、ケイ酸カルシウム、キサンタンガム、及びジェランガムから成る群から選択される、上記セグメント。

10

20

【0 4 1 1】

実施態様 1 2 4

前記ポロゲンが、ポビドン、コポビドン、及びポリオキシシロヒマシ油からなる群から選択される、実施態様 1 2 0～1 2 2 のいずれか 1 つのセグメント。

【0 4 1 2】

実施態様 1 2 5

前記ポリマーフィルムが可塑剤をさらに含む、実施態様 1 2 0～1 2 4 のいずれか 1 つに記載のセグメント。

30

【0 4 1 3】

実施態様 1 2 6

前記可塑剤が、約 1 重量%～40 重量%のフィルムを含む、実施態様 1 2 5 に記載のセグメント。

【0 4 1 4】

実施態様 1 2 7

前記可塑剤が、フタル酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アジピン酸塩、セバシン酸塩、スルホンアミド、コハク酸塩、グリコール酸塩、グリセロール酸塩、安息香酸塩、ミリスチン酸塩、ハロゲン化フェニル、トリアセチン、クエン酸トリエチル、PEG、及びポロキサマーから成る群から選択される、実施態様 1 2 5 又は実施態様 1 2 6 に記載のセグメント。

40

【0 4 1 5】

実施態様 1 2 8

前記可塑剤が、クエン酸トリエチル及びトリアセチンから成る群から選択される、実施態様 1 2 5 又は実施態様 1 2 6 に記載のセグメント。

【0 4 1 6】

実施態様 1 2 9

50

前記ポリマーフィルムが、式： $-R^1-O-C(=O)-$ （式中、 R^1 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン基、2～12個の炭素原子を含有するエーテル、及び3～12個の炭素原子を含有するポリエーテルからなる群から選択される）の繰り返し単位を有するポリエステルを含む、実施態様120～128のいずれか1つに記載のセグメント。

【0417】

実施態様130

前記ポリマーフィルムが、ポリカプロラクトン又はポリジオキサノンを含む、実施態様120～128のいずれか1つに記載のセグメント。

【0418】

実施態様131

前記ポリマーフィルムが、約10,000～約150,000Mnのポリカプロラクトンを含む、実施態様120～128のいずれか1つに記載のセグメント。

【0419】

実施態様132

前記ポリマーフィルムが、約80,000Mn～約110,000Mnのポリカプロラクトンを含む、実施態様120～128のいずれか1つに記載のセグメント。

【0420】

実施態様133

前記ポリマーフィルムが約90,000Mnのポリカプロラクトンを含む、実施態様120～128のいずれか1つに記載のセグメント。

【0421】

実施態様134

前記ポリマーフィルムが、約1.5dL/g～約2.1dL/gの固有粘度を有するポリカプロラクトンを含む、実施態様120～128のいずれか1つに記載のセグメント。

【0422】

実施態様135

前記セグメントが、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及び放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムのセグメントであって、前記ポリマーフィルムは、アダマンタン系薬物又はその塩に対して透過性であり、かつ水に対して透過性である透過性成分をさらに含む、上記セグメント。

【0423】

実施態様136

前記透過性成分がポリマー又は膨潤性材料である、実施態様135に記載のセグメント。

【0424】

実施態様137

前記透過性成分が約1重量%～約30重量%のフィルムを含む、実施態様135又は実施態様136に記載のセグメント。

【0425】

実施態様138

前記透過性成分が、SSG、クロスビドン、クロスカルメローズ、及びカルボポール(PAA)からなる群から選択される、実施態様135～137のいずれか1つに記載のセグメント。

【0426】

実施態様139

前記ポリマーフィルムが可塑剤をさらに含む、実施態様135～138のいずれか1つに記載のセグメント。

【0427】

実施態様140

前記可塑剤がフィルムの約1重量%～40重量%のフィルムを含む、実施態様139に

10

20

30

40

50

記載のセグメント。

【0428】

実施態様141

前記可塑剤が、フタル酸塩、リン酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、アジピン酸塩、セバシン酸塩、スルホンアミド、コハク酸塩、グリコール酸塩、グリセロレート、安息香酸塩、ミリスチン酸塩、ハロゲン化フェニル、トリアセチン、クエン酸トリエチル、PEG、ポロキサマー、クエン酸トリブチル、及びセバシン酸ジブチルからなる群から選択される、実施態様139又は実施態様140に記載のセグメント。

【0429】

実施態様142

前記可塑剤が、クエン酸トリエチル及びトリアセチンからなる群から選択される、実施態様139又は実施態様140に記載のセグメント。

【0430】

実施態様143

前記ポリマーフィルムが、式： $-R^1-O-C(=O)-$ （式中、 R^1 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン基、2～12個の炭素原子を含有するエーテル、及び3～12個の炭素原子を含有するポリエーテルからなる群から選択される）の繰り返し単位を有するポリエステルを含む、実施態様135～142のいずれか1つに記載のセグメント。

【0431】

実施態様144

前記ポリマーフィルムがポリカプロラクトン又はポリジオキサノンを含む、実施態様135～142のいずれか1つに記載のセグメント。

【0432】

実施態様145

前記ポリマーフィルムが約10,000～約150,000Mnのポリカプロラクトンを含む、実施態様135～142のいずれか1つに記載のセグメント。

【0433】

実施態様146

前記ポリマーフィルムが約80,000Mn～約110,000Mnのポリカプロラクトンを含む、実施態様135～142のいずれか1つに記載のセグメント。

【0434】

実施態様147

前記ポリマーフィルムが約90,000Mnのポリカプロラクトンを含む、実施態様135～142のいずれか1つに記載のセグメント。

【0435】

実施態様148

前記ポリマーフィルムが、約1.5dL/g～約2.1dL/gの固有粘度を有するポリカプロラクトンを含む、実施態様135～142のいずれか1つのセグメント。

【0436】

実施態様149

エラストマー成分と、エラストマー成分に結合した少なくとも3つの細長部材とを含む、患者に投与するための胃内滞留システムであって、ここで各細長部材は、近位端、遠位端、その間の外面を含み、各細長部材の近位端はエラストマー成分に結合され、エラストマー成分から放射状に突き出し、各細長部材はその遠位端がエラストマー成分に結合されておらず、近位端よりもエラストマー成分からより大きい放射状距離に配置され、ここで少なくとも1つの細長部材は、実施態様77～148のいずれか1つに記載のセグメントを含む、上記胃内滞留システム。

【0437】

実施態様150

実施態様77～148のいずれか1つに記載の少なくとも1つのセグメントを含む、患

10

20

30

40

50

者に投与するための胃内滞留システム。

【0438】

実施態様151

担体ポリマーとアダマンタン系薬物又はその塩とを含むセグメントをポリマーフィルム配合物の溶液でコーティングしてフィルムコーティングセグメントを製造し、そして前記フィルムコーティングセグメントを乾燥することを含む、胃内滞留システムのセグメントを製造する方法。

【0439】

実施態様152

前記コーティングがディップコーティングによって行われる、実施態様151に記載の方法。 10

【0440】

実施態様153

前記コーティングがパンコーティングによって行われる、実施態様151に記載の方法。

【0441】

実施態様154

前記コーティングが噴霧コーティングによって行われる、実施態様151に記載の方法。

【0442】

実施態様155

前記コーティングが流動床コーティングによって行われる、実施態様151に記載の方法。 20

【0443】

実施態様156

ポリマーフィルム配合物の溶液に使用される溶媒が有機溶媒を含む、実施態様151～155のいずれか1つに記載の方法。

【0444】

実施態様157

前記ポリマーフィルム配合物に使用される溶媒が、酢酸エチル、ジクロロメタン、アセトン、又はこれらの任意の組み合わせを含む、実施態様156に記載の方法。 30

【0445】

実施態様158

胃内滞留システムのセグメントを作製する方法であって、

【0446】

ポリマーフィルムと、担体ポリマー及びアダマンタン系薬物又はその塩との混合物とを同時押出しすることを含む方法。

【0447】

実施態様159

前記ポリマーフィルム配合物が、式： $-R^1-O-C(=O)-$ （式中、 R^1 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン基、2～12個の炭素原子を含有するエーテル、及び3～12個の炭素原子を含有するポリエーテルからなる群から選択される）の繰り返し単位を有するポリエステルを含む、実施態様151～158のいずれか1つに記載の方法。 40

【0448】

実施態様160

前記ポリマーフィルム配合物がポリカプロラクトン又はポリジオキサノンを含む、実施態様151～158のいずれか1つに記載の方法。

【0449】

実施態様161

前記ポリマーフィルム配合物が約10,000～約150,000 Mnのポリカプロラ 50

クトンを含む、実施態様 151～158 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0450】

実施態様 162

前記ポリマーフィルム配合物が約 80,000 Mn～約 110,000 Mn のポリカプロラクトンを含む、実施態様 151～158 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0451】

実施態様 163

前記ポリマーフィルム配合物が約 90,000 Mn のポリカプロラクトンを含む、実施態様 151～158 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0452】

実施態様 164

前記ポリマーフィルム配合物が、約 1.5 dL/g～約 2.1 dL/g の固有粘度を有するポリカプロラクトンを含む、実施態様 151～158 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0453】

実施態様 165

前記ポリマーフィルムがポロゲンをさらに含む、実施態様 151～164 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0454】

実施態様 166

前記ポロゲンが水溶性ポリマー、水溶性小分子、無機塩、又は有機塩を含む、実施態様 164 に記載の方法。

【0455】

実施態様 167

前記ポロゲンが約 1 重量%～約 30 重量%のフィルムを含む、実施態様 165～166 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0456】

実施態様 168

実施態様 165～167 のいずれか 1 つに記載の方法であって、前記ポロゲンが、アルカリ金属塩、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、硝酸カリウム、アルカリ土類金属塩、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、遷移金属塩、塩化第 2 鉄、硫酸第 1 鉄、硫酸亜鉛、塩化第 2 銅、サッカライド、糖類、例えばスクロース、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトース、アルドヘキソース、アルトロース、タロース、ラクトース、セルロース、単糖類、二糖類、水溶性多糖類、ソルビトール、マンニトール、有機脂肪族及び芳香族油、ジオール及びポリオール、多価アルコール、ポリ（アルキレングリコール）、ポリグリコール、アルキレングリコール、ポリ（a, m）アルキレンジオールエステル、アルキレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、水可溶性高分子材料、ポロキサマー、ヒプロメロース（HPMC）、コリフォール RH 40、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル（PVAc）、ポリエチレングリコール（PEG）、ソルプルス（ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、及びポリエチレングリコールのコポリマー）、コポビドン、オイドラギット（E、RS、RL）、ポリ（メチルビニルエーテル-a1t-無水マレイン酸）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリソルベート、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリデキストロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリアクリル酸（カルボポール）、架橋 PVP（クロスボビドン）、架橋セルロース（クロスカルメロース）、ケイ酸カルシウム、キサンタンガム、及びジェランガムから成る群から選択される、上記方法。

【0457】

実施態様 169

前記ポロゲンが、ポビドン、コポビドン、及びポリオキシヒマシ油からなる群から選

10

20

30

40

50

択される、実施態様 165～168 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0458】

実施態様 170

前記中心エラストマーが液体シリコンゴムから形成される、実施態様 149 に記載の胃内滞留システム。

【0459】

実施態様 171

前記細長部材が、崩壊性マトリックスを介して中心エラストマーに結合されている、実施態様 149 又は実施態様 170 に記載の胃内滞留システム。

【0460】

実施態様 172

前記崩壊マトリックスが HPMC-A S 及びポリカプロラクトンを含む、実施態様 171 に記載の胃内滞留システム。

【0461】

実施態様 173

実施態様 149、150、又は 170～172 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システムを圧縮状態で含有する容器を患者に投与することを含む、胃内滞留システムを患者に投与する方法であって、ここで前記容器は、患者の胃に入り、胃に入った後に溶解し、胃内滞留システムを放出し、これが次に非圧縮状態を取る、上記方法。

【0462】

実施態様 174

前記患者はヒトである、実施態様 173 の方法。

【0463】

実施態様 175

胃内滞留システムを含有する前記容器が、嚥下によって、栄養管によって、又は胃瘻チューブによって投与される、実施態様 173 又は 174 の方法。

【0464】

実施態様 176

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、メマンチン、アマンタジン、アダプロミン、ニトロメマンチン、リマンタジン、プロマンタン、トロマンタジン、ネラメキサン、及びメマンチンの医薬的に許容し得る塩、アマンタジンの医薬的に許容し得る塩、アダプロミンの医薬的に許容し得る塩、ニトロメマンチンの医薬的に許容し得る塩、リマンタジンの医薬的に許容し得る塩、プロマンタンの医薬的に許容し得る塩、トロマンタジンの医薬的に許容し得る塩、及びネラメキサンの医薬的に許容し得る塩からなる群から選択される、実施態様 77～148 のいずれか 1 つに記載のセグメント。

【0465】

実施態様 177

アダマンタン系薬物又はその塩が、メマンチン及びメマンチンの医薬的に許容し得る塩からなる群から選択される、実施態様 77～148 のいずれか 1 つに記載のセグメント。

【0466】

実施態様 178

アダマンタン系薬物又はその塩がメマンチンである、実施態様 77～148 のいずれか 1 つに記載のセグメント。

【0467】

実施態様 179

アダマンタン系薬物又はその塩がメマンチンの医薬的に許容し得る塩である、実施態様 77～148 のいずれか 1 つに記載のセグメント。

【0468】

実施態様 180

アダマンタン系薬物又はその塩が塩酸メマンチンである、実施態様 77～148 のい

10

20

30

40

50

れか 1 つに記載のセグメント。

【0469】

実施態様 181

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、メマンチン、アマンタジン、アダプロミン、ニトロメマンチン、リマンタジン、プロマンタン、トロマンタジン、ネラメキサンの医薬的に許容し得る塩、アマンタジンの医薬的に許容し得る塩、アダプロミンの医薬的に許容し得る塩、ニトロメマンチンの医薬的に許容し得る塩、リマンタジンの医薬的に許容し得る塩、プロマンタジンの医薬的に許容し得る塩、トロマンタジンの医薬的に許容し得る塩、及びネラメキサンの医薬的に許容し得る塩からなる群から選択される、実施態様 149～150 又は 170～172 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

10

【0470】

実施態様 182

アダマンタン系薬物又はその塩が、メマンチン及びメマンチンの医薬的に許容し得る塩からなる群から選択される、実施態様 149～150 又は 170～172 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0471】

実施態様 183

アダマンタン系薬物又はその塩がメマンチンである、実施態様 149～150 又は 170～172 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

20

【0472】

実施態様 184

アダマンタン系薬物又はその塩がメマンチンの医薬的に許容し得る塩である、実施態様 149～150 又は 170～172 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0473】

実施態様 185

アダマンタン系薬物又はその塩が塩酸メマンチンである、実施態様 149～150 又は 170～172 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0474】

実施態様 186

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、メマンチン、アマンタジン、アダプロミン、ニトロメマンチン、リマンタジン、プロマンタン、トロマンタジン、ネラメキサンの医薬的に許容し得る塩、アマンタジンの医薬的に許容し得る塩、アダプロミンの医薬的に許容し得る塩、ニトロメマンチンの医薬的に許容し得る塩、リマンタジンの医薬的に許容し得る塩、プロマンタジンの医薬的に許容し得る塩、トロマンタジンの医薬的に許容し得る塩、及びネラメキサンの医薬的に許容し得る塩からなる群から選択される、実施態様 151～169 又は 173～175 のいずれか 1 つに記載の方法。

30

【0475】

実施態様 187

アダマンタン系薬物又はその塩が、メマンチン及びメマンチンの医薬的に許容し得る塩からなる群から選択される、実施態様 151～169 又は 173～175 のいずれか 1 つに記載の方法。

40

【0476】

実施態様 188

アダマンタン系薬物又はその塩がメマンチンである、実施態様 151～169 又は 173～175 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0477】

実施態様 189

アダマンタン系薬物又はその塩がメマンチンの医薬的に許容し得る塩である、実施態様 151～169 又は 173～175 のいずれか 1 つに記載の方法。

50

【0478】

実施態様190

アダマンタン系薬物又はその塩が塩酸メマンチンである、実施態様151～169又は173～175のいずれか1つに記載の方法。

【0479】

実施態様191

実施態様149～150又は170～172のいずれか1つに記載の胃内滞留システムを被験体に投与することを含む、障害の治療を必要とする被験体における神経障害又は精神障害を治療する方法。

【0480】

実施態様192

神経障害又は精神障害が中枢神経系障害である、実施態様191に記載の方法。

【0481】

実施態様193

神経障害又は精神障害がアルツハイマー病である、実施態様191に記載の方法。

【0482】

実施態様194

神経障害又は精神障害が認知症である、実施態様191に記載の方法。

【0483】

実施態様195

神経障害又は精神障害がレビー小体型認知症である、実施態様191に記載の方法。

【0484】

実施態様196

神経障害又は精神障害がHIV関連認知症である、実施態様191に記載の方法。

【0485】

実施態様197

神経障害又は精神障害が血管性認知症である、実施態様191に記載の方法。

【0486】

実施態様198

神経障害又は精神障害が器質性脳症候群である、実施態様191に記載の方法。

【0487】

実施態様199

神経障害又は精神障害が痙縮である、実施態様191に記載の方法。

【0488】

実施態様200

神経障害又は精神障害が脳卒中又は脳卒中の結果として生じる影響である、実施態様191に記載の方法。

【0489】

実施態様201

神経障害又は精神障害が自閉症スペクトラム障害である、実施態様191に記載の方法。

【0490】

実施態様202

神経障害又は精神障害がパーキンソン病である、実施態様191に記載の方法。

【0491】

実施態様203

神経障害又は精神障害が神経因性疼痛である、実施態様191に記載の方法。

【0492】

実施態様204

神経障害又は精神障害が注意欠陥／多動性障害（ADHD）である、実施態様191に

10

20

30

40

50

記載の方法。

【0493】

実施態様205

神経障害又は精神障害が強迫神経症（OCD）である、実施態様191に記載の方法。

【0494】

実施態様206

神経障害又は精神障害が大うつ病である、実施態様191に記載の方法。

【0495】

実施態様207

胃内滞留システムが、少なくとも約1ヶ月間にわたって約1週間に1回の頻度で患者に投与される、実施態様191～206のいずれか1つに記載の方法。 10

【0496】

実施態様208

実施態様149～150又は170～172のいずれか1つに記載の胃内滞留システムを被験体に投与することを含む、そのような治療を必要とする被験体における緑内障を治療する方法。

【0497】

実施態様209

実施態様149～150又は170～172のいずれか1つに記載の胃内滞留システムを被験体に投与することを含む、そのような治療を必要とする被験体におけるウイルス感染症を治療する方法。 20

【0498】

実施態様210

ウイルス感染症がインフルエンザである、実施態様209に記載の方法。

【0499】

実施態様211

被験体がヒトである、実施態様191～210のいずれか1つに記載の方法。

【0500】

実施態様212

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、メマンチン、アマンタジン、アダプロミン、ニトロメマンチン、リマンタジン、プロマンタン、トロマンタジン、ネラメキサン、メマンチンの医薬的に許容し得る塩、アマンタジンの医薬的に許容し得る塩、アダプロミンの医薬的に許容し得る塩、ニトロメマンチンの医薬的に許容し得る塩、リマンタジンの医薬的に許容し得る塩、プロマンタンの医薬的に許容し得る塩、トロマンタジンの医薬的に許容し得る塩、及びネラメキサンの医薬的に許容し得る塩を含む、実施態様11～12のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。 30

【0501】

実施態様213

メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む胃内滞留システムであって、以下の特徴のうちの1つ又はそれ以上を特徴とする胃内滞留システム： 40

【0502】

a) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩の t_{max} が約25時間±15時間であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；

【0503】

b) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩の C_{max}/D が約 $1\text{ ng/mL/mg} \pm 0.5\text{ ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供し、ここでDは胃内滞留システム内のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩のミリグラム単位の総質量である； 50

【0504】

c) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩の C_{max}/D' が約 $1 \text{ ng/mL/mg} \pm 0.5 \text{ ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供し、ここで D' は胃内で滞留期間中に胃内滞留システムから放出された薬物又はその医薬的に許容し得る塩のミリグラム単位の総質量である；

【0505】

d) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩の $0 \sim 72$ 時間の AUC/D が約 $55 \text{ 時間} - \text{ng/mL/mg} \pm 25 \text{ 時間} - \text{ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；

10

【0506】

e) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩の $0 \sim 72$ 時間の薬物 AUC/D' が約 $55 \text{ 時間} - \text{ng/mL/mg} \pm 25 \text{ 時間} - \text{ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；

【0507】

f) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩の C_{max} が約 $30 \text{ ng/mL} \pm 15 \text{ ng/mL}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；

20

【0508】

g) 胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩の $0 \sim 72$ 時間の AUC が約 $1500 \text{ 時間} - \text{ng/mL} \pm 750 \text{ 時間} - \text{ng/mL}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供する。

【0509】

実施態様 214

メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む胃内滞留システムであって、以下の特徴のうちの1つ又はそれ以上を特徴とする胃内滞留システム：

【0510】

30

a) 胃内滞留システムは、メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{max,ss}$ が約 $140 \text{ ng/mL} \pm 50 \text{ ng/mL}$ である、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供する；

【0511】

b) 胃内滞留システムは、メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{min,ss}$ が約 $90 \text{ ng/mL} \pm 40 \text{ ng/mL}$ である、定常状態でヒトのインビボ血漿プロファイルを提供するが、但し、その $C_{min,ss}$ は $C_{max,ss}$ よりも小さい；

【0512】

c) 胃内滞留システムは、メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{ave,ss}$ が約 $115 \text{ ng/mL} \pm 15 \text{ ng/mL}$ である、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するが、但し、 $C_{ave,ss}$ は $C_{min,ss}$ より大きく、 $C_{ave,ss}$ は $C_{max,ss}$ より小さい；そして

40

【0513】

d) 胃内滞留システムは、メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩の AUC_{τ} が約 $750 \text{ 時間} - \text{ng/mL} \pm 750 \text{ 時間} - \text{ng/mL}$ である、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供する。

【0514】

実施態様 215

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、水性環境において前記薬物又はその塩を持続放出するように改変された成分とを含む、持続放出薬物剤形を

50

提供する胃内滞留システムであって、前記胃内滞留システムをイヌに投与すると、イヌは胃内滞留システムの投与後7日間にわたって各24時間の間に利用可能なアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の少なくとも5%を吸収し、利用可能なアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、胃内滞留期間にわたって吸収されたアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の総量を表す、上記胃内滞留システム。

【0515】

実施態様216

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、水性環境において前記薬物又はその塩を持続放出するように構成された成分とを含む、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムであって、前記胃内滞留システムをイヌに投与すると、投与後24時間から投与後7日間までのアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の平均血漿濃度が約8 ng/mL～約60 ng/mLである、上記胃内滞留システム。

10

【0516】

実施態様217

前記イヌが、体重約8 kg～約12 kg、好ましくは約10 kgのビーグル犬である、実施態様215又は216に記載の胃内滞留システム。

【0517】

実施態様218

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、メマンチン又は塩酸メマンチンである、実施態様215～217のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

20

【0518】

実施態様219

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が塩酸メマンチンである、実施態様215～217のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0519】

実施態様220

胃内滞留システムが、約100 mg～約200 mgの塩酸メマンチン、好ましくは約125 mg～約175 mgの塩酸メマンチン、好ましくは約150 mgの塩酸メマンチンを含む、実施態様215～219のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

30

【0520】

実施態様221

胃内滞留システムの投与後の7日間にわたって各24時間の間に、利用可能なアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の約25%以下が吸収される、実施態様215～220のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0521】

実施態様222

胃内滞留システムの投与後の7日間にわたって各24時間の間に、利用可能なアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の約5%～約25%が吸収される、実施態様215～220のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

40

【0522】

実施態様223

実施態様215～222のいずれか1つに記載の胃内滞留システムであって、ここで胃内滞留システムは中心エラストマーに固定された複数の細長部材を含み、ここで少なくとも1つの細長部材は薬物又はその塩の持続放出を提供するように改変された成分を含み、ここで薬物又はその塩の持続放出を提供するように改変された成分は担体ポリマーを含む、上記胃内滞留システム。

【0523】

実施態様224

胃内滞留システムが放出速度調節ポリマーフィルムをさらに含む、実施態様215～223のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

50

【0524】

実施態様225

胃内滞留システムの少なくとも1つの細長部材が放出速度調節ポリマーフィルムをさらに含む、実施態様223に記載の胃内滞留システム。

【0525】

実施態様226

担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及び放出速度調節ポリマーフィルムを含む胃内滞留システムであって、ここで前記ポリマーフィルムは、模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出速度の最良適合線形回帰モデルが、最初の7日間にわたって少なくとも約0.9の決定係数 R^2 を有するように、アダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成され、及びここで前記システムは、7日間のうちの約40%～約60%の期間内に、アダマンタン系薬物又はその塩の約40%～約60%を放出する、上記システム。

10

【0526】

実施態様A1

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む胃内滞留システムであって、ここで前記胃内滞留システムは、圧縮形状及び非圧縮形状とを有し、前記胃内滞留システムは、中心エラストマーに固定された複数の細長部材を含み、ここで少なくとも1つの細長部材は、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩、及び少なくとも1つの細長部材の表面にコーティングされた放出速度調節ポリマーフィルムを含み、ここで前記胃内滞留システムは、前記アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を特定の胃内滞留期間にわたって放出するように構成されている、上記システム。

20

【0527】

実施態様A2

前記細長部材は、リンカーを介して前記中心エラストマーに固定されており、前記リンカーは、特定の胃内滞留期間後に胃内滞留システムが幽門を通過することを可能にするように、弱化又は劣化するように構成されている、実施態様A1に記載の胃内滞留システム。

【0528】

実施態様A3

少なくとも1つの細長部材は、リンカーによって結合された少なくとも2つのセグメントを含み、前記リンカーは、特定の胃内滞留期間後に胃内滞留システムが幽門を通過することを可能にするように、弱化又は劣化するように構成されている、実施態様A1に記載の胃内滞留システム。

30

【0529】

実施態様A4

前記アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、メマンチン、アマンタジン、アダプロミン、ニトロメマンチン、リマンタジン、プロマンタン、トロマンタジン、及びネラメキサンの、ならびにメマンチン、アマンタジン、アダプロミン、ニトロメマンチン、リマンタジン、プロマンタン、トロマンタジン、及びネラメキサンのいずれか1つの医薬的に許容し得る塩から成る群から選択される、実施態様A1～A3のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

40

【0530】

実施態様A5

前記アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、メマンチン及びメマンチンの医薬的に許容し得る塩からなる群から選択される、実施態様A1～A3に記載のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0531】

実施態様A6

50

前記放出速度調節ポリマーフィルムが1つ又はそれ以上のポリエステル物質を含む、実施態様A1～A3のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0532】

実施態様A7

前記ポリマーフィルムが、式： $-R^1-O-C(=O)-$ （式中、 R^1 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン基、2～12個の炭素原子を含有するエーテル、及び3～12個の炭素原子を含有するポリエーテルからなる群から選択される）の繰り返し単位を有するポリエステルを含む、実施態様A6に記載の胃内滞留システム。

【0533】

実施態様A8

前記ポリマーフィルムがポリカプロラク톤を含む、実施態様A7に記載の胃内滞留システム。

【0534】

実施態様A9

前記ポリマーフィルムがポロゲンをさらに含む、実施態様A7に記載の胃内滞留システム。

【0535】

実施態様A10

前記ポロゲンが、ポビドン、コポビドン、及びポリオキシシヒマシ油からなる群から選択される、実施態様A9に記載の胃内滞留システム。

【0536】

実施態様A11

前記放出速度調節ポリマーフィルムが1つ又はそれ以上のポリエステル物質を含む、実施態様A1～A5のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0537】

実施態様A12

前記ポリマーフィルムが、式： $-R^1-O-C(=O)-$ （式中、 R^1 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン基、2～12個の炭素原子を含有するエーテル、及び3～12個の炭素原子を含有するポリエーテルからなる群から選択される）の繰り返し単位を有するポリエステルを含む、実施態様A11に記載の胃内滞留システム。

【0538】

実施態様A13

前記ポリマーフィルムがポリカプロラク톤又はポリジオキサノンを含む、実施態様A12に記載の胃内滞留システム。

【0539】

実施態様A14

前記ポリマーフィルムが約10,000～約150,000Mnのポリカプロラク톤を含む、実施態様A13に記載の胃内滞留システム。

【0540】

実施態様A15

前記ポリマーフィルムが約80,000Mn～約110,000Mnのポリカプロラク톤を含む、実施態様A13に記載の胃内滞留システム。

【0541】

実施態様A16

前記ポリマーフィルムが約90,000Mnのポリカプロラク톤を含む、実施態様A13に記載の胃内滞留システム。

【0542】

実施態様A17

前記ポリマーフィルムが約1.5dL/g～約2.1dL/gの固有粘度を有するポリカプロラク톤を含む、実施態様A13に記載の胃内滞留システム。

10

20

30

40

50

【0543】

実施態様 A 1 8

前記ポリマーフィルムがポロゲンをさらに含む、実施態様 A 1 ～ A 1 7 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0544】

実施態様 A 1 9

前記ポロゲンが、水溶性ポリマー、水溶性小分子、無機塩、又は有機塩を含む、実施態様 A 1 8 に記載の胃内滞留システム。

【0545】

実施態様 A 2 0

前記ポロゲンが約 5 重量%～約 30 重量%の前記フィルムを含む、実施態様 A 1 8 又は実施態様 A 1 9 に記載の胃内滞留システム。

【0546】

実施態様 A 2 1

実施態様 A 1 8 ～ A 2 0 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システムであって、前記ポロゲンが、アルカリ金属塩、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、硝酸カリウム、アルカリ土類金属塩、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、遷移金属塩、塩化第 2 鉄、硫酸第 1 鉄、硫酸亜鉛、塩化第 2 銅、サッカライド、糖類、例えばスクロース、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトース、アルドヘキソース、アルトロース、タロース、ラクトース、セルロース、単糖類、二糖類、水溶性多糖類、ソルビトール、マンニトール、有機脂肪族及び芳香族油、ジオール及びポリオール、多価アルコール、ポリ（アルキレングリコール）、ポリグリコール、アルキレングリコール、ポリ（a, m）アルキレンジオールエステル、アルキレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、水可溶性高分子材料、ポロキサマー、ヒプロメロース（HPMC）、コリフォール RH 40、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル（PVAc）、ポリエチレングリコール（PEG）、ソルプルス（ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、及びポリエチレングリコールのコポリマー）、コポビドン、オイドラギット（E、RS、RL）、ポリ（メチルビニルエーテル－a l t－無水マレイン酸）、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリソルベート、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリデキストロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリアクリル酸（カルボポール）、架橋 PVP（クロスポビドン）、架橋セルロース（クロスカルメロース）、ケイ酸カルシウム、キサンタンガム、及びジェランガムから成る群から選択される、上記システム。

【0547】

実施態様 A 2 2

前記ポロゲンが、ポビドン、コポビドン、及びポリオキシヒマシ油からなる群から選択される、実施態様 A 1 8 ～ A 2 0 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0548】

実施態様 A 2 3

前記ポリマーフィルムが可塑剤をさらに含む、実施態様 A 1 ～ A 2 2 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0549】

実施態様 A 2 4

前記可塑剤が、クエン酸トリエチル、トリアセチン、PEG、ポロキサマー、クエン酸トリブチル、又はセバシン酸ジブチルを含む、実施態様 A 2 3 に記載の胃内滞留システム。

【0550】

実施態様 A 2 5

前記可塑剤が、約 5 重量%～約 30 重量%のフィルムを含む、実施態様 A 2 3 又は実施

10

20

30

40

50

態様 A 2 4 に記載の胃内滞留システム。

【0 5 5 1】

実施態様 A 2 6

前記ポリマーフィルムが粘着防止剤をさらに含む、実施態様 A 1 ～ A 2 5 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0 5 5 2】

実施態様 A 2 7

前記粘着防止剤が、ステアリン酸マグネシウム、タルク、及びモノステアリン酸グリセロールからなる群から選択される、実施態様 A 2 6 に記載の胃内滞留システム。

【0 5 5 3】

実施態様 A 2 8

前記担体ポリマーがポリラクトンを含む、実施態様 A 1 ～ A 2 7 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0 5 5 4】

実施態様 A 2 9

ポリラクトンがポリカプロラクトンを含む、実施態様 A 2 8 に記載の胃内滞留システム。

【0 5 5 5】

実施態様 A 3 0

ポリカプロラクトンが約 6 0, 0 0 0 ～約 1 0 0, 0 0 0 の平均 M n を有する、実施態様 A 2 9 に記載の胃内滞留システム。

【0 5 5 6】

実施態様 A 3 1

ポリカプロラクトンが約 7 5, 0 0 0 ～約 8 5, 0 0 0 の平均 M n を有する、実施態様 A 2 9 に記載の胃内滞留システム。

【0 5 5 7】

実施態様 A 3 2

ポリカプロラクトンが約 8 0, 0 0 0 の平均 M n を有する、実施態様 A 2 9 に記載の胃内滞留システム。

【0 5 5 8】

実施態様 A 3 3

前記細長部材が少なくとも 1 種の賦形剤をさらに含む、実施態様 A 1 ～ A 3 2 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0 5 5 9】

実施態様 A 3 4

前記少なくとも 1 種の賦形剤がポリアルキレングリコールを含む、実施態様 A 3 3 に記載の胃内滞留システム。

【0 5 6 0】

実施態様 A 3 5

前記ポリアルキレングリコールが、ポリエチレングリコール (P E G)、ポリプロピレングリコール (P P G)、及び P E G と P P G のブロックコポリマーからなる群から選択される、実施態様 A 3 4 に記載の胃内滞留システム。

【0 5 6 1】

実施態様 A 3 6

前記ポリアルキレングリコールが P E G と P P G のブロックコポリマーを含む、実施態様 A 3 4 に記載の胃内滞留システム。

【0 5 6 2】

実施態様 A 3 7

前記 P E G と P P G とのブロックコポリマーが、 $H-(OCH_2CH_2)_x-(O-CH(CH_3)CH_2)_y-(OCH_2CH_2)_z-OH$ を含み、 x 及び z は約 1 0 1 であ

10

20

30

40

50

り、y は約 56 である、実施態様 A 34 に記載の胃内滞留システム。

【0563】

実施態様 A 38

前記細長部材が酸化防止剤をさらに含む、実施態様 A 1 ～ A 37 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0564】

実施態様 A 39

前記細長部材がシリカをさらに含む、実施態様 A 1 ～ A 38 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0565】

実施態様 A 40

前記中心エラストマーがシリコーンゴムを含む、実施態様 A 1 ～ A 39 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0566】

実施態様 A 41

前記複数の細長部材が少なくとも 3 つの細長部材を含む、実施態様 A 1 ～ A 40 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0567】

実施態様 A 42

前記複数の細長部材が 6 つの細長部材である、実施態様 A 1 ～ A 40 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0568】

実施態様 A 43

前記システムが、ヒト患者に投与された場合、約 4 日～約 8 日の胃内滞留期間を有する、実施態様 A 1 ～ A 42 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0569】

実施態様 A 44

前記システムが、ヒト患者に投与された場合、約 7 日～約 10 日の胃内滞留期間を有する、実施態様 A 1 ～ A 42 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0570】

実施態様 A 45

前記システムが、水性環境において最初の 24 時間の間に、前記システム内に存在するアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の初期量の約 10% ～ 20% が溶解することを特徴とする溶解プロファイルを有するように構成されている、実施態様 A 1 ～ A 44 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0571】

実施態様 A 46

前記システムが、水性環境において最初の 48 時間の間に、前記システム内に存在するアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の初期量の約 20% ～ 40% が溶解することを特徴とする溶解プロファイルを有するように構成されている、実施態様 A 1 ～ A 44 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0572】

実施態様 A 47

前記システムが、水性環境において最初の 2 日間に、1 日当たり約 20 mg ～ 約 36 mg のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を溶出するように構成されている、実施態様 A 1 ～ A 44 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0573】

実施態様 A 48

前記アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、メマンチン又はメマンチンの医薬的に許容し得る塩である、実施態様 A 45 ～ A 47 のいずれか 1 つに記載の胃内滞

10

20

30

40

50

留システム。

【0574】

実施態様 A 4 9

前記水性環境が哺乳動物の胃である、実施態様 A 4 5～A 4 8 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0575】

実施態様 A 5 0

水性環境がヒト患者の胃である、実施態様 A 4 5～A 4 8 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0576】

実施態様 A 5 1

前記水性環境が、模擬胃液、絶食状態模擬胃液、又は摂食状態模擬胃液である、実施態様 A 4 5～A 4 8 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0577】

実施態様 A 5 2

実施態様 1～5 1 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システムであって、

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の t_{max} が、約 2.5 時間±1.5 時間であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の C_{max}/D (D は、前記胃内滞留システム内のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩のミリグラム単位の総質量である) が、約 $1\text{ ng/mL/mg} \pm 0.5\text{ ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の C_{max}/D' (D' は、胃内滞留期間中に胃内滞留システムから放出されたアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩のミリグラム単位の総質量である) が、約 $1\text{ ng/mL/mg} \pm 0.5\text{ ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後 0～7.2 時間のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の AUC/D が、約 $5.5\text{ 時間} - \text{ng/mL/mg} \pm 2.5\text{ 時間} - \text{ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後 0～7.2 時間のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の AUC/D' が約 $5.5\text{ 時間} - \text{ng/mL/mg} \pm 2.5\text{ 時間} - \text{ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容される塩の C_{max} が、約 $30\text{ ng/mL} \pm 15\text{ ng/mL}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後 0～7.2 時間のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の AUC が約 $1500\text{ 時間} - \text{ng/mL} \pm 750\text{ 時間} - \text{ng/mL}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、定常状態のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容される塩の変動 F が約 $40\% \pm 35\%$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の C_{max}

10

20

30

40

50

$C_{x, ss}$ が約 $140 \text{ ng/mL} \pm 50 \text{ ng/mL}$ であることを特徴とする、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{min, ss}$ が約 $90 \text{ ng/mL} \pm 40 \text{ ng/mL}$ である、定常状態でヒトのインビボ血漿プロファイルを提供するように構成され（但し、その $C_{min, ss}$ は $C_{max, ss}$ よりも小さい）、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{ave, ss}$ が約 $115 \text{ ng/mL} \pm 15 \text{ ng/mL}$ である、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成され（但し、 $C_{ave, ss}$ は $C_{min, ss}$ より大きく、 $C_{ave, ss}$ は $C_{max, ss}$ より小さい）、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の AUC_t が約 $2750 \text{ 時間} \cdot \text{ng/mL} \pm 750 \text{ 時間} \cdot \text{ng/mL}$ である、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成され、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{max, ss}$ が約 $140 \text{ ng/mL} \pm 50 \text{ ng/mL}$ である、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成され、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{min, ss}$ が約 $90 \text{ ng/mL} \pm 40 \text{ ng/mL}$ である、定常状態でヒトのインビボ血漿プロファイルを提供するように構成され（但し、その $C_{min, ss}$ は $C_{max, ss}$ よりも小さい）、又は、

【0578】

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{ave, ss}$ が約 $115 \text{ ng/mL} \pm 15 \text{ ng/mL}$ である、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成され（但し、 $C_{ave, ss}$ は $C_{min, ss}$ より大きく、 $C_{ave, ss}$ は $C_{max, ss}$ より小さい）、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の AUC_t が約 $2750 \text{ 時間} \cdot \text{ng/mL} \pm 750 \text{ 時間} \cdot \text{ng/mL}$ である、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成される、上記システム。

【0579】

実施態様 A 53

前記アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む、実施態様 1～52 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0580】

実施態様 A 54

前記システムが、約 80 mg ～約 260 mg のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む、実施態様 A 1～A 53 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0581】

実施態様 A 55

前記胃内滞留システムが、約 140 mg ～約 420 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む、実施態様 A 1～A 53 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0582】

実施態様 A 56

前記胃内滞留システムが、約 140 mg ～約 280 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む、実施態様 A 1～A 53 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0583】

実施態様 A 57

前記胃内滞留システムが、約 196 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む、実施態様 A 1～A 53 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0584】

実施態様 A 58

10

20

30

40

50

担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩を含む、胃内滞留システムであって、ここで模擬胃液内での前記システムの7日間のインキュベーションにわたって、5日目にシステムから放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量は、2日目に放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量の少なくとも約40%であり、及びここで前記システム内のアダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約7%は2日目に放出され、アダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約7%は5日目に放出される、上記システム。

【0585】

実施態様A59

担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩を含む胃内滞留システムであって、ここで模擬胃液内での前記システムの7日間のインキュベーションにわたって、7日目にシステムから放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量は、1日目に放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量の少なくとも約20%であり、及びここで前記システム内のアダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約4%は1日目に放出され、アダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約4%は7日目に放出される、上記システム。

【0586】

実施態様A60

担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩を含む胃内滞留システムであって、ここで、前記放出速度調節ポリマーフィルムは、1時間にわたる40%エタノール/60%模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、1時間にわたる100%模擬胃液内の同等のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出と比較して、約40%高いか又はそれ以下であるように構成されている、上記システム。

【0587】

実施態様A61

前記アダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムをさらに含む、実施態様A58～A60のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0588】

実施態様A62

担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及びアダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムであって、ここで前記放出速度調節ポリマーフィルムは、1時間にわたる40%エタノール/60%模擬胃液内の前記システムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、1時間にわたる40%エタノール/60%模擬胃液内の第2のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出よりも少なくとも約40%低くなるように構成され、この第2のシステムは、担体ポリマーとアダマンタン系薬物又はその塩の同じ組合せを含むが、放出速度調節ポリマーフィルムを欠いている、上記システム。

【0589】

実施態様A63

担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及びアダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムであって、ここで前記放出速度調節ポリマーフィルムは、最初の6時間にわたる模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、最初の6時間にわたる模擬胃液内の第2のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出よりも少なくとも約40%低くなるように構成され、この第2のシステムは、担体ポリマーとアダマンタン系薬物又はその塩の同じ組合せを含むが、放出速度調節ポリマーフィルムを欠いており、及びここで7日間にわたる模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、システム内に最初に存在するアダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約60%である、上記システム。

【0590】

実施態様A64

10

20

30

40

50

7日間にわたる模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、システム内に最初に存在するアダマンタン系薬物又はその塩の総量の放出の少なくとも約70%である、実施態様A63に記載の胃内滞留システム。

【0591】

実施態様A65

7日間にわたる模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、システム内に最初に存在するアダマンタン系薬物又はその塩の総量の放出の少なくとも約80%である、実施態様A63に記載の胃内滞留システム。

【0592】

実施態様A66

担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及び放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムであって、ここで前記ポリマーフィルムは、模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出速度の最良適合線形回帰モデルが、最初の7日間にわたって少なくとも約0.8の決定係数 R^2 を有するように、アダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成され、及びここで前記システムは、7日間のうちの約40%～約60%の期間内に、アダマンタン系薬物又はその塩の約40%～約60%を放出する、上記システム。

【0593】

実施態様A67

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と担体ポリマーとを含む複数の細長部材と、少なくとも1つの細長部材をコーティングする放出速度調節ポリマーフィルムとを含む、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムであって、ここで、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、前記薬物又はその塩が細長部材全体に分布されるように担体ポリマーと混合され、及びここで、複数の細長部材は中心エラストマーに結合されており、及びここで、前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出を提供する、上記システム。

【0594】

実施態様A68

細長部材が、賦形剤及び酸化防止剤からなる群から選択される1つ又はそれ以上の追加の成分をさらに含み、ここで1つ又はそれ以上の追加の成分は、薬物又はその塩及び1つ又はそれ以上の追加の成分が細長部材全体に分布されるように、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩及び担体ポリマーと混合される、実施態様A67に記載の胃内滞留システム。

【0595】

実施態様A69

担体ポリマーと、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、存在する場合は1つ又はそれ以上の追加の成分とを溶融し及び一緒に混合することによって、担体ポリマーが、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩、及び存在する場合は1つ又はそれ以上の追加の成分と混合される、実施態様A67又は実施態様A68に記載の胃内滞留システム。

【0596】

実施態様A70

前記細長部材はリンカーを介して前記中心エラストマーに結合され、前記リンカーは弱化又は劣化して、特定の胃内滞留期間の後、胃内滞留システムが幽門を通過することを可能にするように構成される、実施態様A67～A69のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0597】

実施態様A71

少なくとも1つの細長部材がリンカーによって結合された少なくとも2つのセグメントを含み、前記リンカーは弱化又は劣化して、特定の胃内滞留期間の後、胃内滞留システム

10

20

30

40

50

が幽門を通過することを可能にするように構成される、実施態様 A 6 7 ~ A 6 9 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0598】

実施態様 A 7 2

前記細長部材をポリマーフィルム配合物の溶液でコーティングしてフィルムコーティングされた細長部材を製造し、フィルムコーティングされた細長部材を乾燥することにより、前記放出速度調節ポリマーフィルムが前記細長部材上にコーティングされる、実施態様 A 7 0 に記載の胃内滞留システム。

【0599】

実施態様 A 7 3

セグメントをポリマーフィルム配合物の溶液でコーティングしてフィルムコーティングされたセグメントを製造し、フィルムコーティングされたセグメントを乾燥することにより、放出速度調節ポリマーフィルムがセグメント上にコーティングされる、実施態様 A 7 1 に記載の胃内滞留システム。

【0600】

実施態様 A 7 4

前記コーティングがディップコーティングによって行われる、実施態様 A 7 2 又は実施態様 A 7 3 に記載の胃内滞留システム。

【0601】

実施態様 A 7 5

前記コーティングがパンコーティングによって行われる、実施態様 A 7 2 又は実施態様 A 7 3 に記載の胃内滞留システム。

【0602】

実施態様 A 7 6

前記コーティングが噴霧コーティングによって行われる、実施態様 A 7 2 又は実施態様 A 7 3 に記載の胃内滞留システム。

【0603】

実施態様 A 7 7

前記コーティングが流動床コーティングによって行われる、実施態様 A 7 2 又は実施態様 A 7 3 に記載の胃内滞留システム。

【0604】

実施態様 A 7 8

ポリマーフィルム配合物の溶液に使用される前記溶媒が有機溶媒を含む、実施態様 A 7 2 ~ A 7 7 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0605】

実施態様 A 7 9

ポリマーフィルム配合物に使用される前記溶媒が、酢酸エチル、ジクロロメタン、アセトン、イソプロピルアルコール、又はこれらの任意の組み合わせを含む、実施態様 A 7 8 に記載の胃内滞留システム。

【0606】

実施態様 A 8 0

ポリマーフィルムと、担体ポリマー及びアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の混合物とを同時押出ししてセグメント又は細長部材を形成することによって調製される、放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムのセグメント、又は放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムの細長部材。

【0607】

実施態様 A 8 1

ポリマーフィルムと、担体ポリマー及びアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩とを同時押出ししてセグメント又は細長部材を形成することを含む、放出速度調節ポ

10

20

30

40

50

リマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムのセグメント又は放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムの細長部材の、製造方法。

【0608】

実施態様A82

胃内滞留システムの製造方法であって、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む薬剤を担体ポリマーと混合して、担体ポリマー-薬物混合物又は担体ポリマー-薬物塩混合物を形成して、薬剤又はその塩が担体ポリマー-薬物混合物又は担体ポリマー-薬物塩混合物全体に分布されるようにする工程と、担体ポリマー-薬物混合物又は担体ポリマー-薬物塩混合物から複数の細長部材を形成する工程（前記薬剤又はその塩は細長部材全体に分布される）と、複数の細長部材を放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングする工程と、複数の細長部材を中心エラストマーに結合させる工程とを含む、上記方法。

10

【0609】

実施態様A83

少なくとも1つの細長部材が、リンカーによって結合された少なくとも2つのセグメントを含み、前記リンカーは、これらが、特定の胃内滞留期間後に各細長部材の少なくとも2つのセグメントにもはや結合しないように構成されている、実施態様A82に記載の方法。

【0610】

実施態様A84

胃内滞留システムの製造方法であって、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む薬剤を担体ポリマーと混合して、担体ポリマー-薬物混合物又は担体ポリマー-薬物塩混合物を形成して、薬剤又はその塩が担体ポリマー-薬物混合物又は担体ポリマー-薬物塩混合物全体に分布されるようにする工程と、担体ポリマー-薬物混合物又は担体ポリマー-薬物塩混合物から複数のセグメントを形成する工程（前記薬剤又はその塩はセグメント全体に分布される）と、セグメントを放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングする工程と、リンカーにより少なくとも2つのセグメントと一緒に結合させて細長部材を作製することにより、複数の細長部材を形成する工程と、複数の細長部材を中心エラストマーに結合させる工程とを含む、上記方法。

20

【0611】

実施態様A85

賦形剤及び酸化防止剤からなる群から選択される1つ又はそれ以上の追加の成分を、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩及び担体ポリマーと混合して、前記薬物又はその塩及び1つ又はそれ以上の追加の成分が、担体ポリマー-薬物混合物又は担体ポリマー-薬物塩混合物全体に分布されるようにする工程をさらに含む、実施態様A82～A84のいずれか1つに記載の方法。

30

【0612】

実施態様A86

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、存在する場合は1つ又はそれ以上の追加の成分との混合が、担体ポリマーと、薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、存在する場合は1つ又はそれ以上の追加の成分とを、一緒に溶融及び混合することを含む、実施態様A82～A85のいずれか1つに記載の方法。

40

【0613】

実施態様A87

細長部材がリンカーを介して中心エラストマーに結合され、リンカーが、特定の胃内滞留期間後にもはや細長部材を中心エラストマーに結合しないように構成される、実施態様A82～A86のいずれか1つに記載の方法。

【0614】

実施態様A88

細長部材又はセグメント上への放出速度調節ポリマーフィルムのコーティングが、ポリ

50

マーフィルム配合物の溶液で細長部材又はセグメントをコーティングして、フィルムコーティングされた細長部材又はフィルムコーティングされたセグメントを製造する工程と、フィルムコーティングされた細長部材又はフィルムコーティングされたセグメントを乾燥する工程とを含む、実施態様 A 8 2 ～ A 8 7 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0615】

実施態様 A 8 9

前記コーティングがディップコーティングを含む、実施態様 A 8 2 ～ A 8 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0616】

実施態様 A 9 0

前記コーティングがパンコーティングを含む、実施態様 A 8 2 ～ A 8 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0617】

実施態様 A 9 1

前記コーティングが噴霧コーティングを含む、実施態様 A 8 2 ～ A 8 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0618】

実施態様 A 9 2

前記コーティングが流動床コーティングを含む、実施態様 A 8 2 ～ A 8 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0619】

実施態様 A 9 3

ポリマーフィルム配合物の溶液に使用される溶媒が有機溶媒を含む、実施態様 A 8 8 ～ A 9 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0620】

実施態様 A 9 4

ポリマーフィルム配合物に使用される溶媒が、酢酸エチル、ジクロロメタン、アセトン、イソプロピルアルコール、又はこれらの任意の組み合わせを含む、実施態様 A 9 3 に記載の方法。

【0621】

実施態様 A 9 5

実施態様 A 8 2 ～ A 9 4 の方法のいずれかによって作製された胃内滞留システム。

【0622】

実施態様 A 9 6

ポリマーフィルムと、担体ポリマー及びアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の混合物とを同時押出しして、セグメント又は細長部材を形成する工程を含む、放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムのセグメント又は放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムの細長部材を作製する方法。

【0623】

実施態様 A 9 7

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、水性環境において薬物又はその塩の持続放出を提供するように改変された成分とを含む、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムであって、水性環境において最初の 24 時間の間にシステム内に存在する薬物の初期量の約 10 % ～ 20 % が溶解することを特徴とする溶解プロフィールを有する、上記システム。

【0624】

実施態様 A 9 8

前記システムが、水性環境において最初の 48 時間の間にシステム内に存在する薬物の初期量の約 20 % ～ 40 % が溶解することを特徴とする溶出プロフィールを有する、実施

10

20

30

40

50

態様 A 97 に記載の胃内滞留システム。

【0625】

実施態様 A 99

前記システムが、水性環境において 1 日当たり約 20 mg ～ 約 36 mg の薬物を溶出する、実施態様 A 97 又は実施態様 A 98 に記載の胃内滞留システム。

【0626】

実施態様 A 100

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩がメマンチン又はメマンチンの医薬的に許容し得る塩である、実施態様 A 97 ～ A 99 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

10

【0627】

実施態様 A 101

水性環境がヒト患者の胃である、実施態様 A 97 ～ A 100 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0628】

実施態様 A 102

水性環境が模擬胃液である、実施態様 A 97 ～ A 100 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

【0629】

実施態様 A 103

前記システムが、ヒト患者に投与された場合、少なくとも約 4 日間の胃内滞留期間を有する、実施態様 A 97 ～ A 101 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

20

【0630】

実施態様 A 104

前記システムが約 7 日間の胃内滞留期間を有する、実施態様 A 103 に記載の胃内滞留システム。

【0631】

実施態様 A 105

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、薬物又はその塩の持続放出を提供するように改変された成分と混合されている、実施態様 A 97 ～ A 100 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システム。

30

【0632】

実施態様 A 106

薬物又はその塩の持続放出を提供するように改変された成分が、担体ポリマー及び少なくとも 1 種の賦形剤を含む、実施態様 A 105 に記載の胃内滞留システム。

【0633】

実施態様 A 107

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、水性環境においてアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出を提供するように改変された成分とを含む、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムであって、水性環境において最初の 24 時間の間に、システム内に存在するアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の初期量の約 10 % ～ 20 % が溶解することを特徴とする溶解プロフィールを有する、上記システム。

40

【0634】

実施態様 A 108

セグメントが、担体ポリマー、アダマンタン系薬物又はその塩、及びアダマンタン系薬物の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムのセグメントであって、模擬胃液内でのセグメントの 7 日間のインキュベーションにわたって、5 日目にセグメント放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量は、2 日目に放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量の少なくとも約 40 % であり、及

50

び、セグメント内のアダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約7%は2日目に放出され、アダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約7%は5日目に放出される、上記セグメント。

【0635】

実施態様A109

複数の細長部材を含む、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムであって、少なくとも1つの細長部材が治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩及び担体ポリマーを含み、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、前記薬物又はその塩が少なくとも1つの細長部材全体に分布されるように、担体ポリマーと混合され、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、少なくとも1つの細長部材の約40重量%～約60重量%を占め、複数の細長部材は中心エラストマーに結合され、前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出を提供する、上記システム。

10

【0636】

実施態様A110

少なくとも1つの細長部材が治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩及び担体ポリマーを含む複数の細長部材と、少なくとも1つの細長部材をコーティングする放出速度調節ポリマーフィルムとを含む、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムであって、ここでアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、前記薬物又はその塩が少なくとも1つの細長部材全体に分布されるように担体ポリマーと混合され、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、少なくとも1つの細長部材の約40重量%～約60重量%を占め、複数の細長部材は中心エラストマーに結合され、そして前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出を提供する、上記システム。

20

【0637】

実施態様A111

実施態様1～A57、A67～A79、A95、A97～A107、A109、若しくはA110のいずれか1つの胃内滞留システム、又は実施態様A80若しくは実施態様A108のセグメントであって、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、実施態様1～A57、A67～A79、A95、A97～A107、A109、若しくはA110の少なくとも1つの細長部材の約40重量%～約60重量%、又は実施態様A80又は実施態様A108のセグメントの約40重量%～約60重量%を占めるが、但し少なくとも1つの細長部材又はセグメントに結合された任意のエラストマー又はリンカーの重量は除かれる、上記システム又はセグメント。

30

【0638】

実施態様A112

実施態様1～A57、A67～A79、A95、A97～A107、A109、若しくはA110のいずれか1つの胃内滞留システム、又は実施態様A80若しくは実施態様A108のセグメントであって、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、実施態様1～A57、A67～A79、A95、A97～A107、A109、若しくはA110の少なくとも1つの細長部材の約51重量%～約60重量%、又は実施態様A80若しくは実施態様A108のセグメントの約51重量%～約60重量%を占める、上記システム又はセグメント。

40

【0639】

実施態様A113

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、担体ポリマーの重量の約67重量%～約150重量%の量で存在する、実施態様A58～A66のいずれか1つに記載の胃内滞留システム。

【0640】

実施態様A114

50

実施態様 A 1 ～ A 7 9、A 9 5、A 9 7 ～ A 1 0 7、A 1 0 9、A 1 1 0、又は A 1 1 3 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システムを被験体に投与することを含む、障害の治療を必要とする被験体における神経障害又は精神障害を治療する方法。

【0641】

実施態様 A 1 1 5

神経障害又は精神障害が中枢神経系障害である、実施態様 A 1 1 4 に記載の方法。

【0642】

実施態様 A 1 1 6

神経障害又は精神障害がアルツハイマー病である、実施態様 A 1 1 4 に記載の方法。

【0643】

実施態様 A 1 1 7

神経障害又は精神障害が認知症である、実施態様 A 1 1 4 に記載の方法。

【0644】

実施態様 A 1 1 8

神経障害又は精神障害が、レビー小体型認知症、H I V 関連認知症、血管性認知症、器質性脳症候群、痙縮、脳卒中又は脳卒中の結果として生じる影響、自閉症スペクトラム障害、パーキンソン病、神経因性疼痛、注意欠陥／多動性障害（A D H D）、強迫性障害（O C D）、又は大うつ病である、実施態様 A 1 1 4 に記載の方法。

【0645】

実施態様 A 1 1 9

胃内滞留システムが、少なくとも約 1 ヶ月の期間にわたってほぼ 1 週間に 1 回の頻度で患者に投与される、実施態様 A 1 1 4 ～ A 1 1 8 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0646】

実施態様 A 1 2 0

実施態様 A 1 ～ A 7 9、A 9 5、A 1 0 9、A 1 1 0、又は A 1 1 3 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システムを被験体に投与することを含む、そのような治療を必要とする被験体における緑内障を治療する方法。

【0647】

実施態様 A 1 2 1

実施態様 A 1 ～ A 7 9、A 9 5、A 1 0 9、A 1 1 0、又は A 1 1 3 のいずれか 1 つに記載の胃内滞留システムを被験体に投与することを含む、そのような治療を必要とする被験体におけるウイルス感染症を治療する方法。

【0648】

実施態様 A 1 2 2

ウイルス感染症がインフルエンザである、実施態様 A 1 2 1 に記載の方法。

【0649】

実施態様 A 1 2 3

被験体がヒトである、実施態様 A 1 1 4 ～ A 1 2 2 のいずれか 1 つに記載の方法。

【0650】

実施態様 A 1 2 4

担体ポリマー及びアダマンタン系薬物若しくはその塩が、以下の表からの賦形剤及び追加の添加剤の組合せのうちの 1 つと組み合わせられる、前述の実施態様 1 ～ 2 2 6 又は実施態様 A 1 ～ A 1 2 3 のいずれかの、胃内滞留システム、胃内滞留システムの製造方法若しくは使用方法、又はセグメント：

10

20

30

40

【表 8】

EP0, P407, シリカ, α -トコフェロール
EP0, シリカ, α -トコフェロール
オイドラギットRL, オイドラギットRS, コリフォールP407, シリカ, α -トコフェロール
オイドラギットRL, コリフォールP407, シリカ, α -トコフェロール
オイドラギットRL, オイドラギットRS, コリフォールP407, シリカ, α -トコフェロール
オイドラギットRL, コリフォールP407, シリカ, α -トコフェロール
オイドラギットRL, コリフォールP407, シリカ, α -トコフェロール
オイドラギットRS, P407, シリカ, α -トコフェロール
オイドラギットRS, シリカ, α -トコフェロール
コリドンVA64, シリカ, α -トコフェロール
コリフォールP407, シリカ, α -トコフェロール
コリフォールRH40, シリカ, α -トコフェロール
PDO, シリカ, α -トコフェロール
PEG-PCL, シリカ, α -トコフェロール
ポリ酢酸ビニル, シリカ, α -トコフェロール
PVP, シリカ, α -トコフェロール
SIF, シリカ, α -トコフェロール
シリカ, P188, P407, α -トコフェロール
シリカ, α -トコフェロール

10

20

【0651】

実施態様 A 1 2 5

存在する場合は放出速度制御ポリマーフィルムが以下の表の組成から選択される、前述の実施態様 1～226 又は実施態様 A 1～A 124 のいずれかの胃内滞留システム、胃内滞留システムの製造又は使用方法、又はセグメント：

30

【表 9】

オイドラギットRS	
PCL 55k	
エチルセルロース	
75:25 PLGA	
50:50 PLGA	
25:75 PLGA	
50:50 PLGA	
エチルセルロース	10
酢酸セルロース	
PCL 55k	
PCL 15k	
PLGA 50:50 エステル末端 35 - 45k	
PLGA 50:50 酸末端 35-45k	
PCL 80k	
エチルセルロース Cp 10	
エチルセルロース Cp 10	
ポリカプロラクトン、コポビドン、クエン酸トリエチル、ステアリン酸Mg	20
エチルセルロース :PVP 1.3M	
PCL 80k:TEC	
エチルセルロース Cp10:TEC	
80k PCL:PVP	
80k PCL:コリフォールRH40	
80k PCL:コリドンVA64	
PCL 80k:TEC	
エチルセルロース Cp10:TEC	
PCL 55k:P407	30
PCL 55k:P188	
PCL 55k:PEG 10k	
PCL 55k:PEG 100k	
PCL 55k:P407	
PCL 55k:P188	
PCL 55k:PVP 1M	
エチルセルロース :PEG 1M	
エチルセルロース :PEG 100k	
PCL 80k:TEC	40
エチルセルロース Cp10:TEC	
PVP	
80k PCL:コリフォールRH40	
80k PCL:コリドンVA64	

【0652】

実施態様 A 1 2 6

前述の実施態様 1 ～ 2 2 6 又は実施態様 A 1 ～ A 1 2 5 のいずれにおいても、用語「約」は、示された数の ± 1 0 % の変動を示す。

【実施例】

【0653】

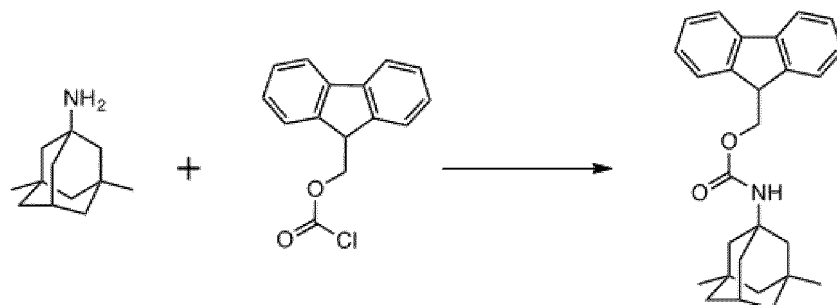
本発明を以下の非限定的実施例によってさらに説明する。

【0654】

実施例 1

メマンチンの HPLC 検出

【化 1】



10

【0655】

メマンチンは、HPLC 検出のためにフルオレニルメチルオキシカルボニル基で好適に誘導体化される。誘導体化は、0.1 N 塩酸中の 1 mL のメマンチン溶液を 3 mL の 0.25 M ホウ酸緩衝液、pH 8.5 (メマンチンに添加後の pH $\geq$ 8.0)、Fmoc-Cl を可溶化するための 5.8 mL のアセトニトリル、及び 200 μ L の 100 mM Fmoc-Cl と組み合わせることによって行われる。反応は 30 $^{\circ}$ C で少なくとも 30 分間行われる。HPLC クロマトグラムを図 23A に示し、メマンチン-Fmoc 標準曲線を図 23B に示す。使用した HPLC 条件は以下の通りであった：Eclipse XDB C18 カラム (150 mm $\times$ 4.6 mm $\times$ 5 μ m)；25 $^{\circ}$ C のカラム；5% の 0.1 M TEAA 緩衝液、1 mL/分の 95% アセトニトリルで均一溶媒溶出；吸光度は 254 nm で測定した。Fmoc-メマンチンの溶出時間は 5.05 分であった。

20

【0656】

実施例 2

メマンチンの粉砕

配合前のメマンチンの粉砕は、担体ポリマー及び賦形剤とのより均一な混合物を提供する。図 34 は、粉砕前 (左パネル) 及び粉砕後 (右パネル) のメマンチン粉末の明視野顕微鏡画像を示す (スケールバー = 400 ミクロン)。粉砕された粒子は、サイズが低下し均一性が上昇する。

30

【0657】

実施例 3

配合物からのメマンチンの放出速度

様々な担体ポリマー-賦形剤-薬物配合物からのメマンチンのインビトロ放出速度を模擬胃液内で評価した。

40

【0658】

絶食状態模擬胃液 (FaSSGF) は、販売業者の説明書 (Biorelevant.com, London, United Kingdom) に従って調製した。2.0 g の NaCl を約 0.9 L の精製水に溶解することにより NaCl/HCl 溶液を調製した。pH を HCl で 1.6 に調整した。室温で精製水を用いて容量を 1.0 L にした。0.060 g の FaSSIF、FeSSIF、及び FaSSGF 粉末を約 0.5 L の HCl/NaCl 溶液に添加し、その容量を HCl/NaCl 溶液で室温で 1.0 L にして、FaSSGF (本明細書では SGF とも呼ばれる) を作製した。

【0659】

Jantratid et al., Pharm. Res. 25(7):1663-76 (2008) に開示された処方を使用して、

50

摂食状態模擬胃液（F e S S G F）を調製した。酢酸緩衝液は、N a C l、237.02 mmol/L；酢酸、17.12 mmol/L；酢酸ナトリウム、29.75 mmol/Lを使用し、脱塩水を加えて全量を1000 mLにして調製した。Vanilla Ensure（登録商標）：酢酸緩衝液の1：1混合液を調製し、濃HClでpH5.0に調整した。（ENSUREはAbbott Laboratoriesの栄養飲料の登録商標である。）

【0660】

メマンチンと混合した担体ポリマー及び賦形剤の様々な配合物を試験し、M1、M2などと命名した。メマンチンを1%シリカと共にボールミル粉碎し、75ミクロンの篩を通した。配合物は次の成分を含有していた：20%メマンチン、0.5%二酸化ケイ素（Ca b-O-Sil）、0.5%αートコフェロール、及び表4に記載の追加の賦形剤；配合物の残

10

【0661】

【表10】

配合物	追加の賦形剤
M1	9% オイドラギットE
M2	9% P407
M3	4.5% オイドラギットE, 4.5% P407
M4	9% ポリ酢酸ビニル
M5	9% PVP
M6	9% コリドンVA64
M7	5% コリフォールRH40
M17	7% オイドラギットE, 2% P407
M18	25% オイドラギットRS 5% P407
M19	5% タウロコール酸塩/レシチン
M20	9% タウロコール酸塩/レシチン
M21	25% オイドラギットRL, 5% P407
M22	30% ポリジオキサノン
M23	9% オイドラギットE
M24	20% オイドラギットRS, 2% P407
M25	19.85% オイドラギットRS, 0% P407
M26	17.5% オイドラギットRS, 5% P407
M27	10% オイドラギットRS and 5% P407
M28	14.78% オイドラギットRS, 0.226% P407
M29	25% オイドラギットRS, 0% P407
M30	21.25% オイドラギットRS, 2.5% P407
M31	25% オイドラギットRS, 5% P407

20

30

40

【0662】

図3～図22は、担体ポリマーと賦形剤の様々な配合物からのF a S S G F及びF e S S G F内のメマンチンの放出速度を示す。

【0663】

図3は、種々の量のオイドラギットE及びP407を含むメマンチン配合物M1、M2、及びM3のインビトロ放出データを示す。配合物M3は、9%P407を添加した基本配合物を含有し、約24%の総放出、約16%の線形放出、及び約5%のバースト放出をもたらす。配合物M1は、9%オイドラギットEを添加した基本配合物を含有し、はるかに高い約60%の総放出、約40%の線形放出をもたらし、約12%の低いバースト放出

50

を維持する。配合物が 4.5 % オイドラギット E 及び 4.5 % P 4 0 7 を含有する場合、約 26 % のより低い総放出、約 18 % の線形放出、及び約 5 % のバースト放出がある。

【0664】

図 4 は、それぞれ 9 % ポリ酢酸ビニル (P V A) 又は 9 % ポリビニルピロリドン (P V P) を添加した基本配合物を含む配合物 M 4 及び M 5 のインビトロ放出データを示す。P V A の添加は、わずかに約 5 % の総放出をもたらした、P V P の添加は約 13 % のわずかに高い総放出をもたらした。

【0665】

図 5 は、5 % コリフォール R H 4 0 を添加した基本配合物を含む配合物 M 7 のインビトロ放出データを示す。この配合物は、約 9 % の低い総薬物放出、約 7 % の線形放出、及び約 2 % のバースト放出を有する。

10

【0666】

図 7 は、2 % P 4 0 7 及び 7 % オイドラギット E を添加した基本配合物を含む配合物 M 1 7 のインビトロ放出データを示す。これは、約 37 % の総放出、約 25 % の線形放出、及び約 7 % のバースト放出をもたらす。

【0667】

図 8 は、基本配合物と種々の量の P 4 0 7 及びオイドラギット R S を含有する配合物 M 1 8、M 2 1、及び M 2 4 のインビトロ放出データを示す。M 2 1 は 5 % P 4 0 7 を含み、追加のオイドラギット R S を含まず、約 92 % の非常に高い総放出をもたらす。しかしこの配合物はまた、約 92 % の高い線形放出、及び約 58 % のバーストを示した。2 % P 4 0 7 及び 20 % オイドラギット R S の両方を含む配合物 M 2 4 は、約 58 % のより良好な総放出、約 40 % の線形放出、及び約 12 % のバースト放出をもたらした。5 % P 4 0 7 及び 25 % オイドラギット R S を含む配合物 M 1 8 は、約 90 % の高い総放出、約 68 % の線形放出、及び約 15 % の低いバースト放出をもたらした。

20

【0668】

図 9 は、それぞれ 5 % 又は 9 % タウロコール酸／レシチンを添加した基本配合物を含む配合物 M 1 9 及び M 2 0 のインビトロ放出データを示す。これは、M 1 9 について約 10 % の総薬物放出を与えた。M 2 0 は、約 29 % の総放出、約 18 % の線形放出、及び約 7 % のバースト放出をもたらした。

【0669】

図 10 は、30 % ポリジオキサノン を添加した基本配合物を含む配合物 M 2 2 のインビトロ放出データを示す。この配合物は、約 20 % の総薬物放出、約 15 % の線形放出、及び約 7 % のバースト放出を有した。

30

【0670】

図 11 は、それぞれ 19.85 % 及び 25 % オイドラギット R S を添加した基本配合物を含む配合物 M 2 5 及び M 2 9 のインビトロ放出データを示す。M 2 5 は、約 22 % の総放出、約 12 % の線形放出、及び約 3 % のバースト放出をもたらした。M 2 9 は、約 31 % のより高い総薬物放出、約 18 % の線形放出、及び約 4 % のバースト放出をもたらした。

【0671】

図 12 は、基本配合物、5 % P 4 0 7、及び種々の量のオイドラギット R S を含む配合物 M 2 6、M 2 7、及び M 3 1 のインビトロ放出データを示す。M 3 1 配合物は M 1 8 と同一であるが、この薬物充填配合物は別の粉碎バッチで調製され、粒径及び粒度分布にわずかな差があった。M 2 6 は 17.5 % のオイドラギット R S を含有し、70 % の総放出、47 % の線形放出、及び 10 % のバースト放出をもたらした。M 2 7 は 10 % のオイドラギット R S を含有し、79 % の総放出、54 % の線形放出、及び 12 % のバースト放出をもたらした。M 3 1 は 25 % のオイドラギット R S を含有し、79 % の総放出、58 % の線形放出、及び 12 % のバースト放出をもたらした。

40

【0672】

図 13 は、2.5 % P 4 0 7 及び 21.25 % オイドラギット R S を添加した基本配合

50

物を含む配合物 M 3 0 のインビトロ放出データを示す。この配合物は、約 4 5 % の総薬物放出、約 2 9 % の線形放出、及び約 6 % のバースト放出をもたらす。

【 0 6 7 3 】

実施例 4

模擬ヒト血漿値

実施例 3 で決定された放出速度を使用して、各配合物についてのヒト血漿濃度の模擬値を、以下の薬物動態パラメータを使用して計算した：平均分布容積 = 9 ~ 1 1 L / k g ; 吸収速度 (K_a) = 0 . 2 1 / 時間、及びクリアランス (CL) = 5 . 2 L / 時間。

【 0 6 7 4 】

9 つの配合物 (M 1 6 ~ M 2 4) についての累積インビトロ放出プロファイルをシミュレーションに使用した。分析は、放出値を、システム内に残存している薬物の量 (すなわち、1 0 0 % - 放出画分) に変換した後に行った。各配合物について、最初の採取間隔 (0 ~ 6 時間) 中の放出はその後の間隔中よりも著しく速く、これはその間隔中の「バースト」を示唆している。従って、第 1 の間隔についての放出速度 (速度定数として、すなわちシステムから吸収区画に移される薬物の瞬間分率としてモデル化された) は、その後の間隔についての放出速度とは無関係にモデル化された。これは、時間ゼロから最初の区間の終わりまでの間に 1 次の放出を仮定することによって (対数変換されたデータに線形回帰を当てはめることによって) モデル化された。これらの放出プロファイルからのその後のデータを薬物動態 (PK) シミュレーションに組み込むために、2 つのアプローチが使用された。1 つでは、残りのプロファイル全体からの放出速度を、対数変換されたデータに線形回帰を当てはめることによって、単一の 1 次プロセスとしてモデル化した。別の 1 つでは、これと同じ手順を各サンプリング間隔に適用した。これらのアプローチの最初のもものは、間隔間の対数変換されたデータの勾配の変化が「残余誤差」の結果であると仮定しているため、共通の放出速度は、より短い期間にわたって決定された放出速度より適切である。通常、2 つの方法の差は小さく、従って分析には重要ではない。

【 0 6 7 5 】

次に、これらの放出プロファイルを上記の薬物動態パラメータと組み合わせて、得られるメマンチン血漿濃度プロファイルを推定した。分析の前提は次のとおりであった：

【 0 6 7 6 】

1 . 各システムからの放出は、たとえば薬物がシステム内に残っていたとしても、1 6 8 時間で突然終了した。

【 0 6 7 7 】

2 . メマンチンの PK 特性は、時間及び投与量に関して直線的であった。従って、単一システムからの PK プロファイルがシミュレートされ (投与量 = 1 9 6 m g) 、それに続いて毎週投与の PK プロファイルが重ね合わせの原理を用いてシミュレートされる (すなわち、反復投与からの C_p プロファイルは付加的である) 。

【 0 6 7 8 】

リンドラ (Lyndra) システムの PK プロファイルをシミュレートすることに加えて、即時放出メマンチンの PK プロファイルを、同じ吸収及び全体性 PK パラメータを使用してシミュレートした。

【 0 6 7 9 】

モデル化放出プロファイル、モデル化累積放出プロファイル (及び観察値との比較) 、単一投与システムからの C_p プロファイル、及び週間隔で投与した 4 つのシステムからの C_p プロファイルを示すグラフを作成した (即時放出システムについては、後者の 2 つのパネルのみが作成された) 。即時放出 (1 投与当たり 2 8 m g) のメマンチンプロファイルが図 2 4 A に示される。配合物 M 2 4 も図 2 4 B に示される。配合物 M 1 6 及び M 1 7 は、それぞれ図 2 5 A 及び図 2 5 B に示される。配合物 M 1 8 、M 1 9 、及び M 2 0 は、それぞれ図 2 6 A 、図 2 6 B 、及び図 2 6 B に示され、配合物 M 2 1 、M 2 2 、及び M 2 3 は、それぞれ図 2 7 A 、図 2 7 B 、及び図 2 7 C に示される。次に、要約グラフィックスを作成して、すべてのリンドラシステムの定常状態 C_p プロファイル (最後に投与され

たシステムに基づく)を単一パネルに重ね合わせた。これらのグラフィックスの2つのバージョンが作成され、一方は生の濃度データを示し(図28)、他方はそのデータをシステムの最大Cpの割合として標準化した(図29)。

【0680】

実施例5

イヌへのメマンチンの投与

ハウンド犬で試験を行って、胃内滞留システムでメマンチンを投与した後に得られた血漿レベルと、即時放出配合物(メマンチンの経口溶液)を投与した後に得られた血漿レベルとを比較した。4匹のイヌへの胃内滞留システム内のメマンチンの送達のために、配合物M18を使用した。比較のために、メマンチン100mgを含有する経口溶液を2匹のイヌに投与した。動物322は経口投与後に激しく嘔吐したため、この動物では薬物吸収及び血漿中濃度が大幅に減少したと考えられる。メマンチンの血清レベルを、ミリリットル当たりのナノグラム(ng/mL)の単位で表5に示す。星状システムを投与された4匹の動物における血清レベルのグラフを図39Aに示し、これら4匹の動物について平均した血清レベルを図39Bに示し、経口溶液を投与された2匹の動物の血清レベルを図30に示す。

【0681】

結果は、本発明の胃内滞留システムが長期間にわたってメマンチンの有意な血漿レベルを与えることができることを示している。

【0682】

【表11】

	322mgのメマンチンを投与した動物 (システム当たり161mgを有する 2つの星状胃内滞留システム)				100mgのメマンチン経口 溶液を投与した動物	
時間(日数)	動物 420	動物 357	動物 938	動物 438	動物 667	動物 322*
0	0	0	0	0	0	0
0.041666667	15.3	14.8	5.45	11.2	391	92.0
0.0625	18.5	20.2	16.7	22.0	366	123
0.25	26.0	26.8	31.4	27.9	156	46.8
1	14.6	11.0	16.0	12.4	8.32	2.05
2	9.66	6.69	12.1	13.0	0.807	0
3	5.66	7.04	7.79	11.3	0	0
4	5.45	4.70	8.41	10.2	0	0
5	2.79	0.166	8.68	20.2	0	0
6	0	0	5.77	3.58	0	0
7			5.39	3.71	0	0
8			5.27	1.42	0	0

* 動物 322 は、投与後激しく嘔吐した

【0683】

実施例6

メマンチン配合物のラマン及びFTIRスペクトル

図31は、メマンチン(上のスペクトル)、薬物を含まない配合物(中央スペクトル、オイドラギットEPO、二酸化ケイ素、アルファトコフェロール、及び80,000MWのポリカプロラクトンを含む)、ならびにメマンチンを含む配合物(下のスペクトル、20%メマンチン、9%EPO、0.5%シリカ、0.5%アルファトコフェロール、70%80,000MWポリカプロラクトン)のラマンスペクトルを示す。メマンチンの特性

ピークは $500 \sim 700 \text{ cm}^{-1}$ に存在し、ラマン分光法がメマンチンを他の配合物成分から区別できることを示している。従ってラマン分光法は、製造及び貯蔵中の配合物のモニタリングに使用することができる。図 3 2 は、同じ配合物（上のスペクトル）、配合物内のメマンチン（中央のスペクトル）、及びメマンチン粉末（未粉碎；下のスペクトル）のフーリエ変換赤外スペクトル（FTIR）を示す。FTIR は製造中及び保存中に配合物をモニターするためにも使用できるが、薬物を含まない配合物に対するシグナルと重ならないメマンチンに対する強力な IR シグナルが欠如しているため、その使用はラマン分光法よりも制限される。

【0684】

実施例 7

メマンチン配合物の X 線回折パターン

図 3 3 は、メマンチン（上）、薬物を含まない配合物（中央、オイドラギット EPO、二酸化ケイ素、アルファトコフェロール、及び 80, 000 MW ポリカプロラクトンを含む）、及びメマンチンを含む配合物（下、20% メマンチン、9% の EPO、0.5% シリカ、0.5% アルファトコフェロール、70% の 80, 000 MW ポリカプロラクトン）の X 線回折パターンを示す。メマンチンについて独特のピークを観察することができ、製造及び貯蔵中の品質管理及びモニタリングに X 線回折も使用できることを示している。曲線フィッティングソフトウェアは、薬物結晶化度のおよその定量化のためのメマンチンピークの積分を可能にし得る。図 3 3 から明らかなように、結晶形態のメマンチンは、その担体ポリマー配合物中に薬物を調製するために使用されるホットメルト押出しプロセスの間保存された。

【0685】

実施例 8

配合中のメマンチンの熱安定性

ホットメルト加工の条件下でのメマンチンの安定性を試験した。ホットメルト加工に使用された配合物は、20% 薬物、0.5% SiO_2 、0.5% アルファトコフェロール、2% P4O7 、20% オイドラギット RS で、残りの材料は PCL で構成されていた。図 3 5 の結果から明らかなように、ポリマーと混合されたメマンチンは、顕著な劣化なしに、最大 160°C で最大 20 分間処理することができる。

【0686】

実施例 9

星形アーム製造用のダイ設計

星状胃内滞留システム用の星形アームは、ダイを通したホットメルト押出しによって製造することができる。ほぼ三角形の断面を有する星形アームを製造するために使用されるダイの例が図 3 6 に示される。

【0687】

実施例 10

メマンチンを含む配合物の機械的安定性

メマンチン充填星形アームの 2 つの配合物の機械的強度を純粋なポリカプロラクトン（PCL）の強度と比較した。標準的な 4 点曲げアッセイを用いた。調合物 M23 は、20% 薬物、0.5% SiO_2 、0.5% アルファトコフェロール、9% オイドラギット E を含み、残りの物質は PCL で構成されていた。配合物 M24 は、20% 薬物、0.5% SiO_2 、0.5% アルファトコフェロール、2% P4O7 、20% オイドラギット RS を含有し、残りの材料は PCL から構成されていた。

【0688】

結果を図 3 7 に示し、これは、マンチン充填アームの機械的強度が純粋なポリカプロラクトンの強度と同等であることを示している。

【0689】

実施例 11

胃内滞留システムによって与えられるメマンチンの血清レベルとカプセル内のメマンチ

10

20

30

40

50

ン持続放出配合物とのインビボ比較

前臨床非GLP試験をイヌ（ハウンド）モデルで行い、毎日のナメンダXRの薬物動態を本発明の胃内滞留システムと比較した。ナメンダXRは、カプセルで供給されるメマンチンの持続放出型である。試験は、Tufts University Cummings School of Veterinary Medicine (North Grafton, Massachusetts, USA) で行った。

【0690】

星状胃内滞留システムは、単一の時間依存性リンカーを用いて設計され、メマンチン含有した。各星状システムは、中心のポリカプロラクトン-ポリウレタンエラストマーから突出する6本のアームを有しており、エラストマーの直径は5mmであった。線状ブロックコポリマーとポリカプロラクトンとの比が30/70の、ジオキサノン（80%）及びエチレングリコール（20%）の線状ブロックコポリマーとポリカプロラクトンの混合物の押出混合物からなる時間依存性リンカーを用いて、アームをエラストマーの中心に熱溶着した。メマンチン粒子を粉碎し、 $<75\mu\text{m}$ に篩いにかけて、そして配合物M18を用いて、メマンチンを20%薬物充填で薬物-ポリマーアームに取り込んだ。システム当たりの総薬物充填量は、7日間にわたってシステム当たり約22mg/日の推定される潜在的放出に対して約156mgであった。投与のためにシステムを00EL HPMCカプセル (Capsugel) に入れた。2つのカプセル化システムを4匹のハウンド犬の喉の奥に投与し、続いて食餌を追いかけた。これにより、7日間にわたって約44mg/日の潜在的な放出がもたらされる。用量投与の1時間以内にX線による可視化を行い、星状剤形の完全な展開を確認し、そして次に0、1～7、9、及び11日目に（又はシステムが身体から出るまで）左側腹部X線写真を介して行った。投与前12時間イヌを絶食させ、次に標準的なイヌの食事を毎日与えた。

【0691】

星状胃内滞留システムを投与されているイヌについて、血液試料を1日目の0、0.5、1、1.5、及び6時間目に、次に実験期間中に毎日採取した。血液を上部が赤い採尿管に採取し（各時点で1mLを捨てた後に3mLを採取）、遠心分離し、ピペットで血清をエッペンドルフチューブに移し、そして -20°C で凍結した。その後、血液を生物分析のためにAgilux Laboratoriesに送った。

【0692】

比較のために、別の群のイヌに、市販の持続放出性カプセルを投与した。ナメンダXR（28mgカプセル）を、6匹のハウンド犬の喉の奥に5日間毎日投与した。血液試料を1日目の0、2、4及び6時間目、ならびに0日目（用量投与前）及び2～5日目の4時間目に採取した。血液を処理して血清にし、生物分析のためにAgilux Laboratories (Worcester, MA) に送った。

【0693】

全ての星状胃内滞留システムは正しく配置された。各イヌにおけるシステムの滞留期間は図38A及び図38Bに示される。各イヌに6アームの星状システムを2つ、各イヌにつき合計12のアームを投与した。比較群では、ナメンダXRが問題なく投与され、耐容性は良好であった。

【0694】

星状胃内滞留システム投与後のインビボのメマンチン濃度の薬物動態を、試験した個々のイヌ（動物357、420、438、及び938）について図39Aに示す。図39Bは、4匹のイヌについて平均されたメマンチン濃度を示す。ナメンダXRの投与後のメマンチンの薬物動態は図40に示される。図41は、2つの異なる本製剤の薬物動態データの重ね合わせを示す。図42は図41と同様のグラフを示し、イヌにおける星状胃内滞留システム（リンドラーメマンチン）配合物M18とナメンダXRメマンチンカプセルのインビボ薬物動態を比較している。2つの星状システムを組み合わせると、322mgのメマンチンが含まれていた。

【0695】

結果は、イヌにおける嚥下による胃内滞留システムの経口投与が容易に達成可能であり

、システムが正しく配置されることを示す。胃内滞留システムは、最大 1 1 日間（範囲：3～1 1 日間）胃内に保持される。

【0696】

胃内滞留システムの初期投与からのメマンチンの C_{max} （1 日当たり約 44 mg の潜在的な平均溶出を伴う）は、28 mg のナメンダ XR の 3 回投与後の C_{max} に類似している。特に、胃内滞留システムからのメマンチンの血清レベルは、毎日投与されたナメンダ XR からのものより一貫している。ハウンドモデルにおけるこの安全性試験において、ナメンダ XR 又は胃内滞留試験動物のいずれにおいても、有害事象は認められなかった。

【0697】

実施例 12

PCL/SGF 分配係数

メマンチンなどのアダマンタン系薬物のような活性医薬成分（API）を、構造ポリマー、ポリカプロラクトン（PCL）、及び絶食状態模擬胃液（FaSSGF）との間で分配することは、PCL ベースの配合物からの API 放出速度を予測するために重要である。API の PCL-SGF 分配係数を測定するために、API の濃縮原液を 1 mL の FaSSGF と 1 mL の 5：1 の PCL ジオール（MW 530）：酢酸エチルとの混合物に添加した。試料をボルテックス混合し、10000 rpm で 5 分間遠心分離した。SGF 相を HPLC により分析して薬物濃度を測定した。HPLC で定量する前に、PCL 相をメタノールで希釈した。メマンチンの PCL/SGF 分配係数を表 6 に示す。

【0698】

【表 12】

メマンチンの PCL/SGF 分配係数とオクタノール/水分配係数の比較

活性医薬成分	PCL/SGF 分配係数	LogP (PCL/SGF)	LogP (オクタノール/水)
メマンチン	0.28	-0.56	3.28

【0699】

実施例 13

メマンチン含有アームの熱溶着

薬物充填配合物（20%メマンチン、25%オイドラギット RS、5%P407、0.5%シリカ、0.5%アルファトコフェロール）を押出し及び圧縮成形によって調製した。薬物充填配合物は、メマンチン、ポリカプロラクトン（PCL）構造ポリマー、及び賦形剤を組み合わせることによって調製した。メマンチン及び賦形剤粉末を混合し、次にホットメルト押出し（HME）によってポリマーペレットと混合した。ホットメルト押出しは、逆回転二軸スクリーを備えた Thermo Fisher HAAKE MiniCTW 押出機で行った。混合物を 100℃、スクリー速度 75 rpm で 10 分間バッチ混合した後、20～30 rpm の速度で押出した。押し出された溶融物の切片をアルミニウム製の圧縮型に入れ、長さ 20 mm、幅 2 mm の三角棒に成形した。周囲温度に冷却後、アームをトリミングして過剰の配合物を除去し、冷凍庫（約 -20℃）内に保存した。

【0700】

薬物充填アームを 80 k PCL の三角棒に熱溶着した。溶着は、溶着温度とアライメントの制御を可能にするカスタム器具を使用して行った。溶着温度は 93～170℃ の範囲で変化させ、溶着部分は室温又は 8℃ で 24 時間保存した（条件当たり n = 6 試料）。溶着強度は、変位 600 ミクロンの 4 点曲げアッセイを用いて特性決定した。各試料について最大曲げ力、ならびに曲げ試験中に破損した溶着部の数を記録した。結果を表 7 に示す。

【0701】

10

20

30

40

【表 1 3】

メマンチン配合物の熱溶着。

熱溶着温度	溶着後曲げ前の 時間／温度	破壊された溶着%	平均曲げ力 (N)
93 °C	24hr / RT	0%	66.65 – 95.48
140 °C	24hr / RT	67%	96.68 ± 6.25
160 °C		50%	98.00 ± 2.17
140 °C	24hr / 8 °C	17%	102.72 ± 3.97
160 °C		0%	100.39 ± 2.41
170 °C		17%	98.95 ± 3.29

10

【0702】

実施例 1 4

摂食状態対絶食状態でのメマンチン放出

メマンチン配合物を、インビトロ放出プロフィールに対する媒体の pH 及び組成の影響について評価した。図 4 3 は、絶食状態模擬胃液 (F a S S G F) 及び摂食状態模擬胃液 (F e S S G F) における配合物 M 1 及び M 3 からの薬物放出の比較を示す。配合物の試料を絶食状態模擬胃液 (F a S S G F、pH 1.6) 及び摂食状態模擬胃液 (F e S S G F、pH 5.0) 媒体中でインキュベートした。配合物に 37 °C、200 rpm で 7 日間放出試験を行った。F a S S G F では、M 1 からの総薬物放出は約 60 % であり、線形放出は約 40 % であり、そしてバースト放出は約 12 % であった。同じ配合物は F e S S G F 中でより高い薬物放出を示し、約 70 % の総放出 (試料は 7 日目ではなく 6 日目に試験された)、約 55 % の線形放出、及び約 19 % のバースト放出を示した。配合物 M 3 は、F a S S G F 及び F e S S G F と同様の放出を示し、総放出は約 20 % であった。

20

【0703】

図 4 4 は、絶食状態模擬胃液 (F a S S G F) 及び摂食状態模擬胃液 (F e S S G F) における配合物 M 1 6 及び M 2 3 からのインビトロ薬物放出の比較を示す。M 1 6 及び M 2 3 のいずれも、配合物 M 1 と同じ組成 (20 % メマンチン、9 % オイドラギット E、0.5 % シリカ、0.5 % アルファトコフェロール、残りは 80 K P C L) を有する異なる粉碎バッチである。配合物 M 1 6 は、絶食状態と摂食状態の両方で約 30 % の総放出をもたらした。配合物 M 2 3 は、絶食状態と摂食状態の両方で同様の結果を示し、総放出は約 50 %、線形放出は約 33 %、バースト放出は約 10 % である。

30

【0704】

実施例 1 5

モノリシックマトリックス配合物からの薬物放出は時間とともに遅くなる

モノリシックポリマーマトリックス配合物を経時的な薬物放出速度について試験した。図 4 5 から明らかなように、塩酸メマンチンの代表的なモノリシックポリマーマトリックス配合物は、経時的に漸減する放出速度を示した (下記の表 8 を参照)。全ての配合物は、0.5 % w/w のシリカ、0.5 % w/w のアルファトコフェロール、下記の薬物含有量と賦形剤、ならびに残りの 80 k ポリカプロラクトン (P C L) を含有していた。M 1 7 : 20 % w/w メマンチン、7 % オイドラギット E、2 % P 4 0 7 ; M 1 8 : 20 % w/w メマンチン、25 % オイドラギット R S、5 % P 4 0 7 ; M 2 7 : 20 % w/w メマンチン、10 % オイドラギット R S、5 % P 4 0 7 ; M 4 8 : 35 % w/w メマンチン、2 % ポロキサマー P 1 8 8。モノリシックポリマーマトリックス配合物についてのこの経時的に漸減する薬物放出様式は、マトリックス系の薬物放出についての Higuchi モデルと一致する。Higuchi モデルでは、累積放出は時間の平方根に比例し、比例定数はマトリックスの性質 (多孔度、屈曲度) 及び薬物溶解度に依存する (Dash et al., Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research, Vol. 67 No. 3 pp. 217n223, 2010)。試験した広範囲の薬物-ポリマー混合物について、時間と累積放出の二乗との間の直線関係が観察され

40

50

た。代表例を図 4 5 B に示す。マトリックスからの薬物放出はポリマーマトリックスの特性を変えることによって加速又は減速することができるが、いずれの場合も放出速度は経時的に著しく遅くなった。試験したモノリシックマトリックスシステムにおいて、1 日目に送達された薬物の用量は、典型的には 7 日目に送達された用量よりも 4 ～ 6 倍多かった。この漸減用量プロファイルはいくつかの用途には許容し得るが、多くの適応症にはより直線的な放出プロファイルが望ましい。試験した塩酸メマンチンの約 5 0 の配合物についての直線性対放出量を図 4 5 C に示す。図 4 5 C に、7 日間にわたる総放出量（表 8 の X 値）を（7 日目の放出／1 日目の放出）（表 8 の Y 値）の比に対してプロットする。プロットの右上隅により近い（良好な総放出及び放出の良好な直線性が存在する）配合物が好ましい。図 4 5 C から明らかなように、7 日目の薬物放出は典型的には 1 日目の放出の 1 0 ～ 3 0 % であった。1 日目の放出に対する 7 日目の放出対の比によって測定される放出の直線性は、7 日目の総放出と負の相関を示した。従って、マトリックス系のシステムの開発において、7 日間の治療時間で完全な放出を達成することは放出の直線性を犠牲にすることを必要とし、これは Higuchi モデルと一致する。

10

【0705】

実施例 16A

ディップコーティングしたポリカプロラク톤は優れたエタノール耐性を与える

酢酸セルロース（CA）、エチルセルロース（EC）、アクリル酸エステルとメタクリル酸エステルのコポリマー（例えばオイドラギット RS）、及びポリカプロラク톤（PCL）を放出速度調節ポリマーフィルムとして試験した。

20

【0706】

配合物調製

塩酸メマンチンを、Haake MiniCTW マイクロコンパウンダー上で PCL 及び他の賦形剤と混合した。成分を 100 ～ 120 °C で 10 分間バッチ混合し、次に 2 mm シリンダーに押出した。溶融押出し物を、三角形断面の 20 mm の棒形状の圧縮型に圧入し、室温で冷却した。

【0707】

代表的な配合物を表 8 に列記する。

【0708】

【表 1 4 - 1】

メマンチンの代表的な配合物

配合物 コード	メマンチン (%ww)	80K PCL (%ww)	賦形剤 (%ww)	Y-値	X-値
M1	20	70	9% EP0, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコ フェロール	0.16	59.35
M2	20	70	9% P407, 0.5% シリカ, 0.5% α -ト コフェロール	0.18	23.36
M3	20	70	4.5% EP0, 4.5% P407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.16	25.48
M4	20	70	9% ポリ酢酸ビニル, 0.5% シリカ, 0 .5% α -トコフェロール	0.14	4.87
M5	20	70	9% PVP, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコ フェロール	0.18	13.47
M6	20	70	9% コリドンVA64, 0.5% シリカ, 0.5 % α -トコフェロール	0.08	28.63
M7	20	74	5% コリフォールRH40, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.09	9.41
M16	20	70	9% EP0, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコ フェロール	0.19	33.77
M17	20	70	7% EP0, 2% P407, 0.5% シリカ, 0.5 % α -トコフェロール	0.20	37.33
M18	20	49	25% オイドラギットRS, 5% P407, 0. 5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.11	89.73
M19	20	74	5% SIF, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコ フェロール	0.12	9.81
M20	20	70	9% SIF, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコ フェロール	0.22	28.97
M21	20	49	25% オイドラギットRL, 5% P407, 0. 5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.00	91.57
M22	20	49	30% PD0, 0.5% シリカ, 0.5% α -ト コフェロール	0.00	20.04
M23	20	70	9% EP0, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコ フェロール	0.17	50.17
M24	20	57	20% オイドラギットRS, 2% P407, 0. 5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.17	57.73
M25	20	59.2	19.8% オイドラギットRS, 0.5% シリ カ, 0.5% α -トコフェロール	0.31	21.61

10

20

30

40

【表 1 4 - 2】

配合物 コード	メマンチン (%ww)	80K PCL (%ww)	賦形剤(%ww)	Y-値	X-値
M26	20	56.5	17.5% オイドラギットRS, 5% P407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.18	70.45
M27	20	64	10% オイドラギットRS, 5% P407, 0. 5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.15	78.20
M28	20	64	14.78% オイドラギットRS, 0.226% P 407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフ ェロール	0.22	16.08
M29	20	54	25% オイドラギットRS, 0.5% シリカ , 0.5% α -トコフェロール	0.28	30.93
M30	20	55.25	21.25% オイドラギットRS, 2.5% P40 7, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェ ロール	0.23	45.59
M31	20	49	25% オイドラギットRS, 5% P407, 0. 5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.10	79.42
M32	14.37	56.63	39.5% PEG-PCL, 0.36% シリカ, 0.36 % α -トコフェロール	0.00	6.27
M33	20	62.5	10% オイドラギットRS, 5% P407, 2% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.13	68.62
M34	20	65	10% オイドラギットRS, 2.5% P407, 2% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.23	22.65
M35	20	69	3.5% オイドラギットRS, 5% P407, 2 % シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.17	35.89
M36	20	71.5	3.5% オイドラギットRS, 2.5% P407, 2% シリカ, 0.5% α -トコフェロー ル	0.12	11.14
M37	22.5	64.5	6.75% オイドラギットRS, 3.75% P40 7, 2% シリカ, 0.5% α -トコフェロ ール	0.20	49.37
M38	25	57.5	10% オイドラギットRS, 5% P407, 2% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.12	74.11
M39	25	64	3.5% オイドラギットRS, 5% P407, 2 % シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.13	77.66

10

20

30

40

【表 1 4 - 3】

配合物 コード	メマンチン (%ww)	80K PCL (%ww)	賦形剤(%ww)	Y-値	X-値
M40	25	66.5	3.5% オイドラギットRS, 2.5% P407, 2% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.19	20.43
M41	20	64	10% オイドラギットRS, 5% P407, 0. 5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.17	65.14
M42	35	64	0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.12	7.40
M43	35	62	2% P407, 0.5% シリカ, 0.5% α -ト コフェロール	0.17	47.96
M44	35	62	0.5% シリカ, 2% P407, 0.5% α -ト コフェロール	0.13	70.22
M45	35	62	0.5% シリカ, 2% P407, 0.5% α -ト コフェロール	0.15	39.91
M46	35	62	0.5% シリカ, 2% P407, 0.5% α -ト コフェロール	0.14	55.38
M47	35	62	0.5% シリカ, 2% P407, 0.5% α -ト コフェロール	0.15	43.59
M48	35	62	0.5% シリカ, 2% P407, 0.5% α -ト コフェロール	0.16	57.47
M49	35	59	0.5% シリカ, 3% オイドラギットRS, 2% P407, 0.5% α -トコフェロール	0.08	86.84
M50	35	60	0.5% シリカ, 2% P188, 2% P407, 0.5 % α -トコフェロール	0.09	87.84
M51	40	57	0.5% シリカ, 2% P407, 0.5% α -ト コフェロール	0.05	91.39
M52	40	59	0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロー ル	0.14	14.08
M53	45	52	0.5% シリカ, 2% P407, 0.5% α -ト コフェロール	0.00	86.72
M54	45	54	0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロー ル	0.11	79.42
M55	50	47	0.5% シリカ, 2% P407, 0.5% α -ト コフェロール	0.00	85.24

【表 1 4 - 4】

配合物 コード	メマンチン (%ww)	80K PCL (%ww)	賦形剤(%ww)	Y-値	X-値
M56	50	49	0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.00	90.63
M57	20	62	12% オイドラギットRL, 5% コリフォールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.01	85.77
M58	20	62	6% オイドラギットRL, 6% オイドラギットRS, 5% コリフォールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.05	88.40
M59	20	62	9% オイドラギットRL, 3% オイドラギットRS, 5% コリフォールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.01	87.95
M60	20	62	3% オイドラギットRL, 9% オイドラギットRS, 5% コリフォールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.08	88.63
M62	20	68	6% オイドラギットRL, 5% コリフォールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.00	86.67
M77	27.5	66.5	5% コリフォールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	1.42	91.30
M104	40	58	1% コリフォールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.01	103.8
M107	45	52	2% コリフォールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	0.00	94.8

【0709】

ディップコーティング

コーティング成分を適切な有機溶媒に溶解することによって、コーティング溶液を調製した。エタノール放出試験に使用されたコーティング溶液の組成は図46Aに示される。薬物アームをピンセットでつかみ、コーティング溶液中に完全に浸し、そして直ちに取出した。コーティングしたアームをドラフト内で一晩乾燥させた。

【0710】

インビトロ放出

絶食状態模擬胃液 (F a S S G F) を製造業者の説明書 (<<http://www.biorelevant.com>>) に従って調製した。個々のコーティングされた薬物アームを振盪インキュベーター中の10 mLの放出媒体中で37℃で7日間インキュベートした。放出媒体中の薬物含有量は、典型的には6時間後、24時間後、そしてその後7日目まで毎日、HPLCにより分析した。各時点で、放出媒体の全容量を新しい媒体と交換した。エタノール放出試験のために、試験の最初の1時間、薬物アームをF a S S G F中の40%エタノール中でインキュベートした。1時間後、放出媒体を分析用にサンプリングし、残りの7日間の試験のためにエタノール性放出媒体をF a S S G Fと交換した。

【0711】

エタノールに対するコーティング安定性

薬物アームは上記のように調製し、これは、20% w/wの塩酸メマンチン、0.5%のシリカ、0.5%のアルファトコフェロール、25%のオイドラギットRS、5%のP407、及び残りの80% PCLを含有した。図46Aに記載されたコーティング溶液

を使用して、アームをディップコーティングによってコーティングした。コーティング薬物アームからのメマンチン放出を、F a S S G F中で7日間にわたり、そしてF a S S G F中の40%エタノール中で1時間、続いてF a S S G F中で残りの7日間にわたって評価した。40%エタノール中での1時間の間、薬物含有量を15分間隔で分析した。結果を図46B～3Eに示す。

【0712】

いずれの場合も、最初の1時間の間にエタノールに曝されると放出が加速された。エタノール中での用量ダンプに抵抗するそれらの能力に関して、コーティング間に明らかな違いが観察された。オイドラギットRSなどのエタノール可溶性コーティングは、用量ダンプを最も受けやすく、6時間で薬物放出が5倍を超えて増加した(図46B)。PCLなどのエタノールに不溶のコーティングは、エタノールへの曝露時に薬物放出の最小の変化を示した(図46C)。エチルセルロース(図46D)及び酢酸セルロース(図46E)コーティングは、中程度のエタノール安定性を示した。エタノールからF a S S G Fに切り替えた後、残りの放出プロファイルは、エタノール曝露なしでF a S S G Fで観察された放出プロファイルと概して類似していた。

【0713】

実施例16B

パンコーティング

この実験は、7日間にわたる線形放出を有する本製剤を作成するために、医薬パンコーティングプロセスを使用して、M57(20%w/wメマンチン、62%w/wの80k PCL、12%w/wオイドラギットRL、5%w/wコリフォルP407、0.5%w/wシリカ、0.5%w/wα-トコフェロール)薬物充填アーム上のエチルセルロース(EC)コーティングを調べるために行った。

【0714】

100%アセトン及び80:20のアセトン:イソプロピルアルコールの両方を可塑剤クエン酸トリエチル(TEC)とともに、EC:TECの比9:1で、かつ2.3~10%w/vの固形濃度で、ECの溶液を調製した。次に溶液を、Vector LDCS医薬パンコーターを用いて薬物充填アームに塗布した。コーティング溶液を、少量の薬物充填アームを加えたプラセボアームの予め秤量した土台に塗布した。パン速度を20rpmに設定し、生成物温度は約35~40℃であった。コーティング後、アームを約5分間乾燥させて、全ての残留アセトンを除去した。コーティングされたプラセボアームと薬物充填アームのバッチ全体を秤量して、塗布されたコーティングの質量増加パーセントを決定した。コーティングは、約2~7%w/wの質量増加パーセントまで塗布された。

【0715】

得られた薬物充填アームは全て、コーティングがよく接着されていなかった。コーティングされたプラセボ及び活性アームは視覚的欠陥を有しており、コーティングは明らかに薬物アームマトリックスと接触していなかった。コーティングは、薬物アームの表面を引っ掻くことで簡単に除去できた。コーティングの接着力の欠如は、コーティング層と表面の適切な統合を可能にしない滑らかな表面を有する薬物アームによるものと思われた。

【0716】

実施例17

PCLによるディップコーティングのための溶媒選択

この実施例は、PCLフィルムをディップコーティングするのに有用な溶媒の試験を証明する。

【0717】

ディップコーティングは、浸漬された材料上に連続ポリマーフィルムを残すのに十分な濃度で揮発性溶媒中にコーティングポリマーを溶解することを必要とする。コーティングの厚さと次に薬物放出速度は、溶液濃度及び/又は粘度を変えることによって調節することができる。80kのPCLコーティングについては、薬物放出に対するある程度の制御を提供するポリマー層を堆積させるために、約3%wt/volの最小溶液濃度が必要で

あった。頑強なコーティング性能のためには、5～10% w t / v o l の濃度が好ましい。これは、コーティング溶媒中のPCLの高い溶解度を必要とし、そして、これはコーティングを塗布するために使用され得る可能な溶媒系を制限する。図47は、PCLフィルムをディップコーティングするために使用される溶媒を要約している。ジクロロメタン及び酢酸エチルは両方とも、高濃度のPCLを溶解することができ、そして良好な性能を有する均一なコーティングを形成することができた。処理時の作業者の安全のために、ジクロロメタンよりも酢酸エチルを好ましい溶媒として選択した。ポロゲンを組み込んだコーティングについては、適切な溶媒選択基準は、適切な濃度のポロゲンの溶解を含む。必要ならば、酢酸エチル／イソプロパノールのような共溶媒系が、PCLコーティング溶液へのポロゲンの添加を可能にする。

10

【0718】

実施例18

水溶性ポリマー（WSP）を含むコーティングは線形放出と完全な放出を実現する

非コーティング薬物配合物からのバースト放出は、5% w / v のPCLコーティング溶液で薬物アームマトリックスをコーティングすることによって制御することができたが、これは、7日間で放出される総薬物も約90%（コーティングなし）から約60%の累積放出まで減少させた。この実験では、5% w / v のPCLコーティングにポロゲンを添加して線形放出プロファイルを速め、7日間で放出される累積薬物を増加させることの効果を調べた。溶解試験を絶食状態のSGF媒体中で7日間行った。

【0719】

20

コーティング方法は、薬物充填配合物（アーム）をコーティング溶液に浸すことによって実施した。80k PCLのコーティング溶液を、90：10のPCL対ポロゲン（コリドンVA64、コリフォルRH40、及びPVP）を用いて、5% w / v 酢酸エチル中で調製した。PVPの場合、8：2の酢酸エチル：イソプロピルアルコール（IPA）の共溶媒系を使用した。実施例16Aに記載のインビトロ放出（溶解）アッセイを実施して、種々のポロゲンを用いてコーティング溶液へのポロゲン添加の効果を調べた。

【0720】

外部コーティング層へのポロゲンの添加は、コーティングされていない配合物の累積7日間放出と同様に、バースト放出を制御しながら、累積7日間放出を>80%まで増加させる。この試験からの溶解結果は、ポロゲンを含む制御放出コーティングが、高い7日間累積薬物放出を達成しながら、バースト放出の制御及び放出の直線性の改善を可能にすることを示した（図48）。

30

【0721】

実施例19

ポロゲンの取り込みはPCL系コーティングの放出動態の再現性を改善する

実施例2に記載されているように、2回の別々の実験（実験1及び実験2）で薬物充填配合物（アーム）をコーティング溶液に浸漬することによって、コーティングプロセスを実施した。2種のコーティング溶液を各実験用に調製した：酢酸エチル中の5% w / v の80k PCLのみ、そしてポロゲン（コリドンVA64）溶液を含む80k PCLを、5% w / v の酢酸エチル中でPCL対ポロゲンを90：10で調製した。実験1及び2の両方について、実施例2のインビトロ放出方法に記載されているように、本製剤をF a S S G F中で7日間インキュベートすることによって溶解アッセイを実施した。

40

【0722】

この研究からの溶解結果（図49）は、80k PCLコーティング溶液へのポロゲンの添加が、実験1及び実験2の薬物放出プロファイルのバッチ間再現性を改善するのに役立つことを示した。PCLのみのコーティング溶液は、実験1及び実験2の放出プロファイルの変動をもたらす（図49）。

【0723】

実施例20

放出速度はポロゲンの比率を変えることによって調整することができる

50

この実験は、ディップコーティング後の本製剤の放出速度の調整に対する、80k PCL及びポロゲンコーティングの組成を変えることの効果を試験するために行った。実施例3及び4に記載したように適切な溶媒を用いて、80kのPCL及びポロゲンのコーティング溶液を、PCLとポロゲンの2つの異なる比率（90：10と70：30）で5% w/vで調製した。実施例2に記載したように、薬物アームをディップコーティングし、溶解試験を7日間行った。

【0724】

この試験からの溶解結果（図50）は、試験した様々なポロゲン（コリドンVA64、コリフォルRH40、及びPVP）について、70：30のPCL：ポロゲン比でコーティングされた薬物アームが、90：10のPCL：ポロゲン比でコーティングされたアームより速い放出プロフィールを有することを示した。コーティング溶液中のポロゲン量を増加させると、様々なポロゲンをPCLコーティング溶液に添加した場合に、コーティング配合物からの薬物放出速度が上昇する（図50）。ポロゲンのレベルを変えることにより、コーティング本製剤の放出速度を調整することが可能になる（図50）。

【0725】

実施例21

放出の直線性はコーティングに使用されるポロゲンの種類に依存する

この実験は、PCLコーティング中のポロゲンポリ（エチレングリコール）（PEG6000）のレベルが投与単位の放出速度にどのように影響するかを調べるために行った。一定量の可塑剤を用いて、PCLとPEG6000の比率を変えて、コーティング溶液を調製した。

【0726】

3. 3% w/vで酢酸エチル中の70：30、80：20、及び90：10の比のPCL対PEG6000及び30%クエン酸トリエチルの溶液を有する3. 3% w/vで酢酸エチル中で、加工助剤としての2%ステアリン酸マグネシウムを用いて、材料をコーティングすることにより、PCL、PEG6000、及びTECの溶液を調製した。次に、この溶液をVector LDCS医薬パンコーターを用いて、M57（20% w/wメマンチン、62% w/w 80k PCL、12% w/w オイドラギットRL、5% w/w コリフォルP407、0.5% w/w シリカ、0.5% w/w αートコフェロール）薬物充填アームに塗布した。コーティング溶液を、少量（約80アーム）の薬物充填アームを添加したプラセボアームの予め秤量した土台（約500g）に塗布した。パン速度を20～22rpmに設定し、生成物の温度を約40℃にした。コーティング後、アームを約5分間乾燥させて、全ての残留酢酸エチルを除去した。コーティングされたプラセボアーム及び薬物充填アームのバッチ全体を秤量して、塗布されたコーティングの質量増加パーセントを決定した。薬物アームは約2.5% w/wの質量増加までコーティングされた。

【0727】

この試験からの溶解結果は、PEG6000をコーティングに組み込んでも線形放出プロフィールをもたらさず、実験1及び2（両方とも80：20のPCL：PEG6000と30%のTECでコーティングされ、約2.5%の質量増加があった）に示されたようなバッチ間で一貫した結果を生成しないことを示した（図51）。コーティング中にPCLとPEG6000との相分離が観察され、これが制御された放出の欠如の原因の可能性がある。

【0728】

実施例22

コーティング中の可塑剤濃度を使用して放出速度を調整することができる（パンコーティング）

この実験は、PCLコーティング中の可塑剤TECのレベルが、医薬パンコーター中でコーティング後の投与単位の放出速度にどのように影響を及ぼすかを調べるために行った。様々なレベルの可塑剤TECと共に固定比のPCLとポロゲンコポビドンを使用して、コーティング溶液を調製した。

【0729】

80：20の比率のPCLとコポビドンを用いて、酢酸エチル中3.3%w/vでPCLとコポビドンの溶液を調製した。この溶液にクエン酸トリエチルを、10又は30%wTEC/wポリマーの量で添加した。加工助剤としてステアリン酸マグネシウム（2%w/wポリマー）を添加した。次に、この溶液を、Vector LDCS医薬パンコーターを用いてM77（27.5%w/wメマンチン、66.5%w/w80kPCL、5%w/wコリフォルP407、0.5%w/wシリカ、0.5%w/wαートコフェロール）薬物充填アームに適用した。コーティング溶液を、少量（約80アーム）の薬物充填アームを添加したプラセボアームの予め秤量した土台（約450g）に塗布した。パン速度を20～22rpmに設定し、生成物の温度を40℃にした。コーティング後、アームを約5分間乾燥させて、全ての残留酢酸エチルを除去した。コーティングされたプラセボアーム及び薬物充填アームのバッチ全体を秤量して、塗布されたコーティングの質量増加パーセントを決定した。薬物アームは約1.5%及び2.5%w/wの質量増加までコーティングされた。

10

【0730】

これらのアームに関する溶解結果は、コーティング溶液中のTECの量を調節することによって放出速度を調整できることを示す（図52A及び52B）。PCL対コポビドンの比率及びコーティングの質量増加%が一定に保たれるとき、TEC対PCLの比率が増加すると、より速い溶解がもたらされる。

20

【0731】

実施例23

ポロゲンの比率を変えることで放出速度を調整することができる（パンコーティング）

この実験は、PCLコーティング中のポロゲンコポビドンのレベルが、医薬パンコーティング後の投与単位の放出速度にどのように影響するかを調べるために行った。コーティング溶液を、PCLとPEG6000の比率を変えて、一定量の可塑剤を用いて調製した。

【0732】

80：20の比率のPCLとコポビドンを用いて、酢酸エチル中3.3%w/vでPCLとコポビドンの溶液を調製した。この溶液にクエン酸トリエチルを、10又は30%wTEC/wポリマーの量で添加した。加工助剤としてステアリン酸マグネシウム（2%w/wポリマー）を添加した。次に、この溶液を、Vector LDCS医薬パンコーターを用いて薬物充填アームに適用した。コーティング溶液を、少量（約80アーム）のM77（27.5%w/wメマンチン、66.5%w/w80kPCL、5%w/wコリフォルP407、0.5%w/wシリカ、0.5%w/wαートコフェロール）薬物充填アームを添加したプラセボアームの予め秤量した土台（約500g）に塗布した。パン速度を20～22rpmに設定し、生成物の温度は40℃であった。コーティング後、アームを約5分間乾燥させて、全ての残留酢酸エチルを除去した。コーティングされたプラセボアーム及び薬物充填アームのバッチ全体を秤量して、塗布されたコーティングの質量増加パーセントを決定した。薬物アームは約2.5%w/wの質量増加までコーティングされた。

30

【0733】

これらのアームの溶解結果は、コーティング溶液中のPCL：コポビドンの比率を調整することによって放出速度を調整できることを示す（図53A及び53B）。TECの量及びコーティングの質量増加%が一定に保たれるとき、PCL：コポビドンの比率が増加すると溶解がよりおそくなる。

40

【0734】

実施例24

パンコーティングによって塗布されたコーティングは最小のコーティング質量で放出速度を制御することができる

この実験は、PCLパンコーティングされた薬物充填アームの低コーティング重量（約6～12μmのコーティング厚さの範囲を与える<2.5%w/wの質量増加）が放出速

50

度を制御し、7日間の線形放出を与えることができるかどうかを調べるために行った。

【0735】

80:20の比率のPCLとコポビドンを用いて、酢酸エチル中3.3%w/vでPCLとコポビドンの溶液を調製した。この溶液にクエン酸トリエチルを、10又は30%wTEC/wポリマーの量で添加した。加工助剤としてステアリン酸マグネシウム(2%w/wポリマー)を添加した。次に、この溶液を、Vector LDCS医薬パンコーターを用いて薬物充填アームに適用した。コーティング溶液を、少量(約80アーム;約10g)のM77(27.5%w/wメマンチン、66.5%w/w80kPCL、5%w/wコリフォールP407、0.5%w/wシリカ、0.5%w/wαートコフェロール)薬物充填アームを添加したプラセボアームの予め秤量した土台(約500g)に塗布した。パン速度を20~22rpmに設定し、生成物の温度を40℃にした。コーティング後、アームを約5分間乾燥させて、全ての残留酢酸エチルを除去した。コーティングされたプラセボアーム及び薬物充填アームのバッチ全体を秤量して、塗布されたコーティングの質量増加パーセントを決定した。薬物アームは約1.5%w/wの質量増加までコーティングされた。これらのアームの溶解データは、2.5%未満で及び1.5%程度の低いコーティングパーセント質量増加で放出速度を制御できることを示している(図54)。

10

【0736】

実施例25

ウルスターコーター中の薬物-ポリマーアームのコーティング

薬物ポリマーアームは、ウルスターコーティング法を用いて流動床内でコーティングすることもできる。この方法では、ウルスターカラムを通して循環させながら、薬物ポリマーアームを加熱空気で流動化し、コーティング溶液、例えば酢酸エチル中5%w/wPCLでコーティングされる。溶解されたコーティング溶液は、それらがウルスターカラムに入りカラムの下に位置する噴霧ゾーンを通過するとき、薬物ポリマーアームに塗布される。アームがカラムを通過して移動し、ポリマー薬物アームの土台に戻って循環するにつれて、溶媒の蒸発が起こる。このプロセスは、適切な量のコーティングが薬物ポリマーアームに塗布されるまで続けられる。次に、コーティング噴霧を止めて、熱と空気を流して残存している溶媒を追い出すことでアームが乾燥される。

20

【0737】

実施例26

コーティングされた薬物アームは、アルコール投与の非存在下で非コーティング本製剤よりも一貫した塩酸メマンチンの薬物血清レベルをもたらす

体重9.3~11.1kgの8匹(n=4/群)のオスのビーグル犬をこの試験に使用した。投与量投与の前にイヌを12時間絶食させた。本製剤は、アセトン中6.67%エチルセルロースw/vの溶液でディップコーティングされたか又はコーティングされていないM57(20%w/wメマンチン、62%w/w80kPCL、12%w/wオイドラギットRL、5%w/wコリフォールP407、0.5%w/wシリカ、0.5%αートコフェロール)薬物アームに熱溶着された90Aデュロメーターポリウレタンエラストマーからなった。メマンチンは、7日間にわたって推定約22mg/日の潜在的放出のある、約155mg/本製剤の総充填で薬物-ポリマーアームに組み込まれた(実施例12~14における動物実験用の配合物を表9に列記する)。

30

40

【0738】

【表 15】

メマンチン配合物

配合物 コード	メマンチン (%ww)	80K PCL (%ww)	賦形剤(%ww)	コーティング 溶液組成
M57	20	62	12% オイドラギットRL, 5% コリフ オールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α -トコフェロール	アセトン中6.67%w/v エチルセルロース
M69	27.5	56.5	12% オイドラギットRL, 3% コリフ オールP407, 0.5% シリカ, 0.5% α - トコフェロール	酢酸エチル中 5%w/v PCL
M77	27.5	66.5	5% コリフオールP407, 0.5% シリカ , 0.5% α -トコフェロール	酢酸エチル中 4.5%w/v PCL/0.5%w/v コリドンVA 64

10

【0739】

コーティング及び非コーティング本製剤を投与直前にカプセルに入れた。カプセルはイヌの喉の奥に入れ、これを飲み込んだ後、イヌの缶詰食品のフードチェイスを行った。投与前、及び投与後2、4、6、24、48、72、96、120、144、及び168時間に、左又は右頸静脈から血液試料（2 mL）を採取した。血液試料をK₃ EDTAチューブに集め、5,000 rpmで5分間遠心分離して血漿を集めた。タンパク質沈殿法とそれに続くLC-MS/MSによる定量を用いて、血漿試料のメマンチン含有量を分析した（図55）。

20

【0740】

実施例27

基礎となる配合物の変動しても、PCLコーティングはほぼ一定の血漿中薬物濃度をもたらす：6匹のイヌの試験

体重9.1～10.8 kgの6匹のオスのビーグル犬をこの試験に使用した。投与前にイヌを12時間絶食させた。本製剤は、酢酸エチル中5%w/w PCLの溶液でディップコーティングされたか又はコーティングされていないM69（27.5%w/wメマンチン、56.5%w/w 80k PCL、12%w/w オイドラギットRL、3%w/w コリフオールP407、0.5%w/w シリカ、0.5%w/w α -トコフェロール）薬物アームに熱溶着された90Aデュロメーターポリウレタンエラストマーからなった。メマンチンは、7日間にわたって推定約26 mg/日の潜在的放出のある、約183 mg/本製剤の総充填で薬物-ポリマーアームに組み込まれた（メマンチン配合物については上記の表9を参照のこと）。投与直前に、コーティング本製剤及び非コーティング本製剤をカプセルに入れた。

30

【0741】

カプセルを犬の喉の奥に入れ、これを飲み込んだ後、イヌの缶詰食品のフードチェイスを行った。投与前、及び投与後2、4、6、24、48、72、96、120、144、及び168時間に、左又は右頸静脈から血液試料（2 mL）を採取した。血液試料をK₃ EDTAチューブに集め、5,000 rpmで5分間遠心分離して血漿を集めた。タンパク質沈殿法とそれに続くLC-MS/MSによる定量を用いて、血漿試料のメマンチン含有量を分析した。この試験の結果を図56に示す。

40

【0742】

実施例28

基礎となる配合物の変動しても、PCLコーティングはほぼ一定の血漿中薬物濃度をもたらす：16匹のイヌの試験

体重8.2～10.1 kgの16匹のオスのビーグル犬をこの試験に使用した。投与前にイヌを12時間絶食させ、次にイヌを3つの異なる給餌計画の1つに供した：（投与

50

前1時間の食餌、投与1時間後の食餌、及び投与4時間後の食餌)。本製剤は、酢酸エチル中4.5% PCL/0.5% コリドンVA64w/vの溶液でコーティングされたM77(27.5% w/wメマンチン、66.5% w/w80k PCL、5% w/wコリフォルP407、0.5% w/wシリカ、0.5% w/wαートコフェロール)薬物アームに熱溶着された60AデュロメーターLSRエラストマーIRからなった。メマンチンは、7日間にわたって推定約21mg/日の潜在的放出のある、投与量形態毎に約145mg/本製剤の総充填で薬物-ポリマーアームに組み込まれた(メマンチン配合物については上記の表9を参照のこと)。投与直前に、コーティング本製剤及び非コーティング本製剤をカプセルに入れた。

【0743】

10

カプセルを犬の喉の奥に入れ、これを飲み込んだ後、イヌの缶詰食品のフードチェイスを行った。投与前、及び投与後2、4、6、8、24、48、72、96、120、144、168、192及び240時間に、左又は右頸静脈から血液試料(2mL)を採取した。血液試料をK₃EDTAチューブに集め、5,000rpmで5分間遠心分離して血漿を集めた。タンパク質沈殿法とそれに続くLC-MS/MSによる定量を用いて、血漿試料のメマンチン含有量を分析した。結果を図57に示す。

【0744】

20

比較のために、28mgのメマンチンを含有するナメンダXRを同じ動物に投与し、血漿試料を採取し、同様の方法で分析した。個々の動物についての薬物動態パラメーターを図59示す。本製剤及びナメンダXRの平均C_{max}値はそれぞれ46.1±15.2及び64.9±20.7ng/mLであり、本製剤及びナメンダXRの平均AUC値はそれぞれ7438±1590及び1113±382hr*ng/mLであった。摂食/絶食条件の範囲にもかかわらず、コーティング本製剤で観察されたC_{max}及びAUCの変動は、ナメンダXRの場合と同等又はそれ以下であった。本製剤C_{max}及びAUCの相対標準偏差(RSD)は、それぞれ33%及び21%であり、一方、ナメンダXRの対応するRSDは32%及び34%であった。さらに、本製剤投与後に観察されたC_{max}は、低用量のナメンダXR投与後に観察された値よりも低かった。本製剤投与後に観察されたAUCは、ナメンダXR AUCより約7倍高く、これは、メマンチンのバイオアベイラビリティが両方の配合物について同様であることを示している。

【0745】

30

実施例29

薬物-ポリマーマトリックスのコーティングは薬物放出の直線性を高める

約50の塩酸メマンチン配合物について放出量に対する直線性を評価し、ここで、薬物-ポリマーマトリックスを、非コーティング配合物と比較して、本発明に従ってコーティングした(実施例1)。図15から明らかなように、7日目の薬物放出は、1日目の放出の100%までであった。1日目の放出に対する7日目の放出の比率によって測定される放出の直線性は、多くの配合物について30%超であり、7日目にほぼ完全な累積放出を示した多くの配合物を含んでいた。本発明のシステムでは、ほぼ線形の放出を維持しながら(7日目放出/1日目放出>0.3)、7日間の治療時間で完全放出を達成することが可能である。コーティング配合物は表10に列記した通りであった。7日間にわたる総放出量(表10中のX値)が図58中の(7日目放出/1日目放出)(表10中のY値)の比に対してプロットされる。図58の右上象限の近く又は中に入る配合物が、良好な直線性及び高い放出を示すため好ましい。

40

【0746】

【表 16-1】

コーティング配合物。

配合物 コード	コーティング 配合物	コーティング 溶媒	コーティング 溶液濃度 (%w/v)	Y-値	X-値
M18	9:1, PCL 55k:P407	DCM	33.3	0.94	30.92
M18	9:1, PCL 55k:P188	DCM	33.3	0.69	49.84
M18	オイドラギットRS	DCM	33.3	0.15	88.68
M18	9:1 PCL 55k:PEG 10k	DCM	33.3	0.95	33.73
M18	9:1 PCL 55k:PEG 100k	DCM	33.3	0.91	35.34
M18	PCL 55k	DCM	16.7	0.60	70.61
M18	9:1, PCL 55k:P407	DCM	16.7	0.62	54.22
M18	9:1, PCL 55k:P188	DCM	16.7	0.57	54.21
M18	9:1 PCL 55k:PVP 1M	DCM	16.7	0.42	74.51
M18	エチルセルロース	アセトン	6.7	0.19	82.44
M18	9:1 エチルセルロース : PVP 1.3M	アセトン	6.7	0.23	81.86
M18	9:1 エチルセルロース : PEG 1M	アセトン	6.7	0.44	72.87
M18	9:1 エチルセルロース : PEG 100k	アセトン	6.7	0.28	79.19
M18	75:25 PLGA	アセトン	16.7	0.54	43.48
M18	50:50 PLGA	アセトン	16.7	0.49	61.98
M18	25:75 PLGA	アセトン	13.9	0.28	58.86
M18	50:50 PLGA	アセトン	13.9	0.13	81.72
M18	50:50 PLGA	アセトン	13.9	0.18	72.64
M18	エチルセルロース	アセトン	6.7	0.25	62.67
M18	酢酸セルロース	アセトン	6.7	0.11	79.50
M18	9:1 エチルセルロース:P EG 1M	アセトン	6.7	0.16	72.18
M18	9:1 酢酸セルロース:PEG 1M	アセトン	6.7	0.10	81.60
M18	酢酸セルロース	アセトン	10.0	0.16	69.48
M18	PCL 55k	アセトン	20.0	0.08	86.53
M18	PCL 15k	アセトン	20.0	0.07	87.36
M18	PLGA 50:50 エステル末 端 35 - 45k	アセトン	16.7	0.39	56.45
M18	PLGA 50:50 酸末端 35-4 5k	アセトン	16.7	0.26	72.86
M18	PCL 80k	アセトン	10.0	0.10	82.69
M18	PCL 80k	酢酸エチル	10.0	0.26	68.57
M57	エチルセルロース	アセトン	6.7	0.29	73.18
M57	PCL 80k	酢酸エチル	10.0	0.49	58.76
M58	エチルセルロース	アセトン	6.7	0.41	56.02
M58	PCL 80k	酢酸エチル	10.0	0.62	39.53

10

20

30

40

【表 16-2】

配合物 コード	コーティング 配合物	コーティング 溶媒	コーティング 溶液濃度(%w/v)	Y-値	X-値
M59	エチルセルロース	アセトン	6.7	0.38	60.50
M59	PCL 80k	酢酸エチル	10.0	0.44	56.53
M60	エチルセルロース	アセトン	6.7	0.47	56.19
M60	PCL 80k	酢酸エチル	10.0	0.52	49.40
M57	PCL 80k	酢酸エチル	10.0	0.48	82.11
M57	PCL 80k	酢酸エチル	15.0	0.78	53.78
M57	9:1 PCL 80k:TEC	酢酸エチル	15.0	0.65	60.77
M57	8:2 PCL 80k:TEC	酢酸エチル	15.0	0.59	68.87
M57	7:3 PCL 80k:TEC	酢酸エチル	15.0	0.36	88.57
M57	エチルセルロース	アセトン	6.7	0.45	78.07
M57	エチルセルロース Cp 10	アセトン	6.7	0.21	92.28
M57	エチルセルロース Cp 10	アセトン	13.3	0.21	90.63
M57	9:1 エチルセルロース C p10:TEC	アセトン	13.3	0.30	89.24
M57	8:2 エチルセルロース C p10:TEC	アセトン	13.3	0.30	91.88
M57	7:3 エチルセルロース C p10:TEC	アセトン	13.3	0.25	92.46
M62	PCL 80k	酢酸エチル	10.0	0.46	79.46
M77	PCL 80k	酢酸エチル	3.0	0.22	81.19
M77	PCL 80k	酢酸エチル	5.0	0.47	63.90
M77	PCL 80k	酢酸エチル	10.0	0.58	71.51
M77	7:3 80k PCL:PVP	8:2 酢酸エチル :IPA	5.0	0.03	90.69
M77	9:1 PVP	8:2 酢酸エチル :IPA	5.0	0.23	84.89
M77	7:3 80k PCL:コリフォー ルRH40	酢酸エチル	5.0	0.01	90.74
M77	9:1 80k PCL:コリフォー ルRH40	酢酸エチル	5.0	0.29	82.26
M77	7:3 80k PCL:コリドンVA 64	酢酸エチル	5.0	0.05	89.56
M77	9:1 80k PCL:コリドンVA 64	酢酸エチル	5.0	0.21	86.21
M104	C3の1.25重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.01	100.03
M104	C3の2.5重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.01	101.12

10

20

30

40

【表 16-3】

配合物 コード	コーティング 配合物	コーティング 溶媒	コーティング 溶液濃度(%w/v)	Y-値	X-値
M107	C3の1.25重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.00	95.85
M107	C3の2.5重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.00	92.99
M104	C4の1.25重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.08	100.02
M104	C4の2.5重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.09	92.20
M107	C4の1.25重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.00	100.00
M107	C4の2.5重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.01	99.96
M104	C5の1.25重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.01	100.85
M104	C5の2.5重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.01	99.56
M107	C5の1.25重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.00	84.45
M107	C5の2.5重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.00	97.68
M104	C6の1.25重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.49	81.38
M104	C6の2.5重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.81	54.35
M107	C6の1.25重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.39	94.73
M107	C6の2.5重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.80	62.42
M104	C7の1.25重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.07	96.68
M104	C7の2.5重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.36	100.41
M107	C7の1.25重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.00	91.11
M107	C7の2.5重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.21	98.27
M107	C8の1.25重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.56	86.36
M107	C8の2.5重量%の増加 (表 12)	酢酸エチル	3.3	0.83	46.97

【0747】

実施例 30

メマンチン高薬物充填

この実験は、高薬物充填メマンチン配合物の押出しを調べるために行った。メマンチン

10

20

30

40

50

配合物を 35、40、45、及び 55 % w/w の API（それぞれ M103、M104、M105、及び M106 と命名）で押出した。全ての押し出しは 500 g 規模で行った。表 11 の配合物を、Leistritz 18 インチホットメルト押出機を用いて配合し、異形押出をした。各配合物をバッグ混合して均一な混合物を作製した。混合粉末を押出機ホッパーに供給し、0.5 kg/時の供給速度を使用して配合した。押出物を冷却し、インラインカッターを使用してペレット化して、異形押出しに適したサイズ（約 0.6 ~ 2.0 mm）のペレットを作製した。

【0748】

次に、ペレットを二軸スクリュウ押出機に供給し、特注の三角ダイを用いて 0.4 ~ 0.5 kg/時の供給速度で異形押出しをした。異形押出しをした薬物アームの試料を最初の 10 分間は 2 分ごとに採取し、プロセスの開始時、中間、及び終了時にさらに追加の試料を採取した。M105 及び M106 の試料を、メマンチン含有量分析のために実験をした。結果は、85 ~ 115 % のアッセイを有する全ての試料について妥当な均一性を示す（図 60 参照）。試料を流して絶食模擬胃液（FaSSGF）に溶解するした。全ての試料は、3 ~ 4 日間にわたって完全な放出を示した（図 61 参照）。

【0749】

【表 17】

メマンチン高薬物充填配合物の%組成

メマンチン高薬物充填配合物の%組成					
	M103	M104	M105	M106	M107
塩酸メマンチン	35.0	40.0	45.0	55.0	45.0
ポリカプロラクトン	62.0	58.0	54.0	44.0	52.0
ポロキサマーP407	2.0	1.0	0.0	0.0	2.0
コロイド二酸化ケイ素	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
コハク酸ビタミンE	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

【0750】

実施例 31

放出速度を制御するための高薬物充填メマンチンのコーティング

この実験は、ポリカプロラクトン、ポロゲンコポビドン、及び可塑剤クエン酸トリエチル（TEC）を含有するコーティングが、LCDSPANCOTER 中で塗布されたときに、M103、M104、及び M105 の放出速度をどのように制御できるかを調べるために行った。

【0751】

PCL、コポビドン、及びクエン酸トリエチルの 2 つの溶液を、酢酸エチル中 3.3 % w/v で調製した。第 1 のコーティング溶液（C1）は、95 : 5 の比率の PCL 対コポビドン及び 10 % TEC のコーティング材料、加工助剤として 2 % のステアリン酸マグネシウムと共に含有していた。第 2 の溶液（C2）は、80 : 20 の比率の PCL 対コポビドン及び 15 % TEC コーティング材料を、加工助剤としての 2 % のステアリン酸マグネシウムと共に含有していた。次に、この溶液を、Vector LDCS 医薬パンコーターを用いて薬物充填アームに適用した。コーティング溶液を、約 5 g の M105 薬物充填アームを添加した約 480 g のプラセボアームに塗布した。パン速度を 20 ~ 22 rpm に設定し、生成物温度は約 40 °C であった。コーティング後、アームを約 5 分間乾燥させて全ての残留酢酸エチルを除去した。コーティングされたプラセボアーム及び薬物充填アームのバッチ全体を秤量して、塗布されたコーティングの質量増加パーセントを決定した。薬物アームは約 2.5 % 及び 5.0 % w/w の質量増加までコーティングされた。

【0752】

このプロセスをM103及びM104について繰り返した。コーティング溶液C1及びC2を再度調製し、約10gのM103及び10gのM104薬物充填アームを添加した約465gのプラセボアームを含むコーティングパンに適用した。処理条件は前の段落と同じである。

【0753】

全てのコーティング材料をF a S S G Fへの溶解のために流した。結果は、C1コーティング溶液中のより少ない量のポロゲン及び可塑剤が、C2配合物でコーティングされた薬物アームと比較した場合、同様のコーティング重量で比較的遅い溶解をもたらすことを示した。図62は、C1コーティング、C2コーティング、及びコーティングなしの配合物M103の溶解のグラフを示す。図63は、C1コーティング、C2コーティング、及びコーティングなしの配合物M104の溶解のグラフを示す。図64は、C1コーティング、C2コーティング、及びコーティングなしの配合物M105の溶解のグラフを示す。両方のコーティング配合物について、コーティング重量の増加はより遅い溶解を引き起こす。これらの溶解実験は、わずか1.5%のコーティング重量で、試験した全ての高薬物充填メマンチン配合物からの放出速度が制御され得ることを示す。コーティング配合物は、対応する非コーティング配合物よりも高い直線性を示す。例えば、C1コーティングを有する配合物M104は、1.5%、2.5%、5.1%のコーティング重量について、それぞれ0.89、0.84、0.73の相関係数(R^2)値を示し、C2コーティングを有するM104は、1.5%、2.5%、5.2%のコーティング重量について、それぞれ0.98、0.98、0.96の相関係数(R^2)値を示し、非コーティングM104配合物は0.58の相関係数(R^2)値を示す。

【0754】

実施例32

放出量を増大させるための高薬物充填配合物のコーティング

この実験は、ポリカプロラクトンコーティングを使用して実施例31からのAPI放出量を増加させるために行い、LCDSパンコーターで塗布したときのM104及びM107の放出速度を制御するために、ポロゲン及び可塑剤クエン酸トリエチル(TEC)の量を増加させた。

【0755】

PCL、コポビドン、及びクエン酸トリエチルの6つの追加の溶液を、酢酸エチル中3.3% w/vで調製した。第1のコーティング溶液(C3)は、70:30の比のPCL対コポビドン及び30%のTECコーティング材料を、加工助剤としての2%ステアリン酸マグネシウムと共に含有していた。第2の溶液(C4)は、80:20の比のPCL対コポビドン及び30%のTECコーティング材料を、加工助剤としての2%のステアリン酸マグネシウムと共に含有していた。第3の溶液(C5)は、70:30の比のPCL対コポビドン及び20%のTECコーティング材料を、加工助剤としての2%ステアリン酸マグネシウムと共に含有していた。第4の溶液(C6)は、80:20の比のPCL対コポビドン及び20%のTECコーティング材料を、加工助剤としての2%ステアリン酸マグネシウムと共に含有していた。第5の溶液(C7)は、75:25の比のPCL対コポビドン及び15%のTECコーティング材料を、加工助剤としての2%のステアリン酸マグネシウムと共に含有していた。第6の溶液(C8)は、80:20の比のPCL対コポビドン及び10%のTECコーティング材料を、加工助剤としての2%ステアリン酸マグネシウムと共に含有していた。コーティング配合物を表12に要約する。次にこの溶液を、Vector LDCS医薬パンコーターを使用して薬物充填アームに塗布した。コーティング溶液を、約5gのM105薬物充填アームを添加した約480gのプラセボアームに塗布した。パン速度を20~22rpmに設定し、生成物温度は約40℃であった。コーティング後、アームを約5分間乾燥させて全ての残留酢酸エチルを除去した。コーティングされたプラセボ及び薬物充填アームのバッチ全体を秤量して、塗布されたコーティングの質量増加パーセントを決定した。薬物アームは、約1.25%及び2.5% w/wの質量増加までコーティングされた。全ての実験でM104とM107は同じバッチでコーティング

された。

【0756】

全てのコーティング材料をF a S S G Fへの溶解のために流した。結果は、C 3、C 4、C 5、及びC 7コーティング溶液中の増加した量のポロゲン及び可塑剤の量の増加が、試験したコーティング重量で、非コーティングアームと比較して、本質的に薬物放出の制御をもたらさないことを示した。しかしコーティングC 6及びC 8は、全てのコーティング重量で両方の薬物アーム配合物について7日間にわたって持続放出を示す。 $\leq 20\%$ のコポビドン及び $\leq 20\%$ のクエン酸トリエチルを含むコーティングのみが、非コーティング薬物アームと比較して制御放出を示す。図65は、C 3コーティング、C 4コーティング、及び非コーティング配合物M 104の溶解のグラフを示す。図66は、C 5コーティング、C 6コーティング、C 7コーティング、及び非コーティング配合物M 104の溶解のグラフを示す。図67は、C 3コーティング、C 4コーティング、C 5コーティング、及び非コーティング配合物M 107の溶解のグラフを示す。C 6コーティング、C 7コーティング、C 8コーティング、及び非コーティング配合物M 107の溶解のグラフを示す。

10

【0757】

【表18】

コーティング配合物の%w/w組成								
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
ポリカプロラクトン	83.8	66.7	48.0	54.9	54.9	62.7	62.5	70.6
コポビドン	4.4	16.6	20.6	13.7	23.5	15.7	20.8	17.6
クエン酸トリエチル	9.8	14.7	29.4	29.4	19.6	19.6	14.7	9.8
ステアリン酸マグネシウム	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
合計	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

20

【0758】

実施例33

イヌのPKデータの分析に基づくインビボ放出速度：血漿濃度

実施例26、実施例27、及び実施例28に記載のイヌにおける薬物動態学的血漿プロファイルを分析して、インビボ放出の動態を引き出した。イヌのメマンチンについて1コンパートメントモデルと 0.076 hr^{-1} の排泄速度定数(k_e)を仮定して、平均血漿濃度(図55、図56、及び図57にプロット)に基づいて、ワーグナー-ネルソン法を用いて、各配合物について時間に対する吸収された利用可能な薬物の割合を計算した。各配合物について24時間間隔で吸収された利用可能な薬物の割合を以下の表13にまとめる。「利用可能な薬物」は胃内滞留期間にわたって吸収された薬物の総量として定義される。

30

【0759】

【表 1 9】

時間間隔 (h)	吸収された利用可能な薬物の割合 (%)		
	PCL-コーティング M77	ECコーティング -M57	PCL-コーティング M69
0-24	20.7	17.5	6.6
24-48	16.5	23.8	11.7
48-72	13.7	18.8	17.9
72-96	11.5	15.0	15.8
96-120	8.3	12.6	17.8
120-144	7.9	7.8	20.5
144-168	6.3	4.6	9.7

10

【0 7 6 0】

同じ配合物について測定された平均血漿濃度 (ng/mL) を表 1 4 に示す。

【0 7 6 1】

【表 2 0】

時間 (hr)	M57 平均	M77 平均	M69 平均		範囲 (ng/mL)
2	3.70	11.05	0.856		
4	5.24	16.11	4.71		4.7 - 16.1
6	5.68	20.42	6.85		5.6 - 20.4
24	32.73	41.04	16.4		16.4 - 32.7
48	44.80	39.16	32.1		32.1 - 44.8
72	36.28	32.62	49.5		39.1 - 49.5
96	28.96	27.38	44.5		29.0 - 44.5
120	24.36	19.88	49.7		24.4 - 49.7
144	15.34	18.66	57.2		25.3 - 57.2
168	9.089	14.98	28.7		9.1 - 28.7

20

30

【0 7 6 2】

本明細書中で識別引用によって参照される全ての刊行物、特許、特許出願、及び公開された特許出願の開示は、その全体が参照により本明細書に組み入れられる。ユニフォームリソースロケータ (URL) の先頭にある「World-Wide-Web」を使用している Web サイト参照は、「World-Wide-Web」を「www」に置き換えることによってアクセスできる。

【0 7 6 3】

上記の発明は、理解を明確にする目的で例示及び実施例によってある程度詳細に記載されてきたが、特定の変更及び修飾が実施されることは当業者にとって明らかである。従って、本明細書の説明及び実施例は、本発明の範囲を限定するものと解釈すべきではない。

40

【図 1 A】

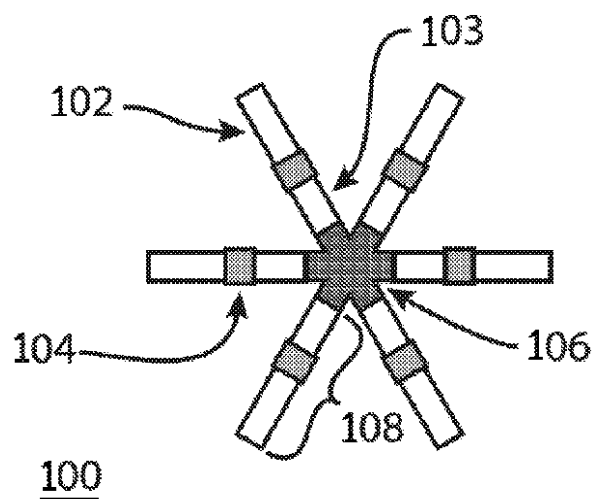


FIG. 1A

【図 1 B】

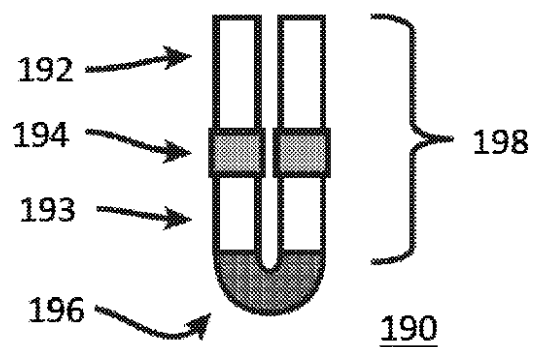


FIG. 1B

【図 1 C】

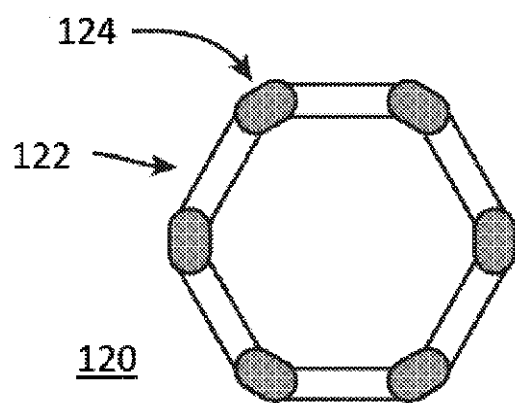


FIG. 1C

【図 2】

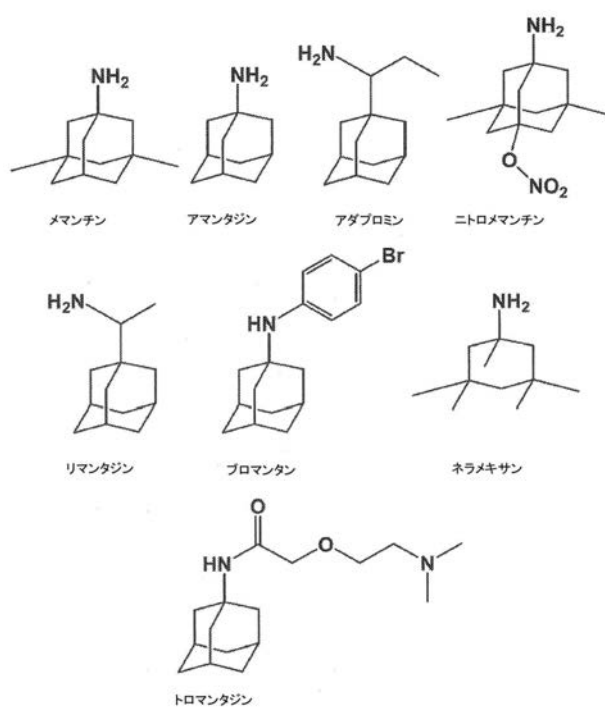


FIG. 2

【図 3】

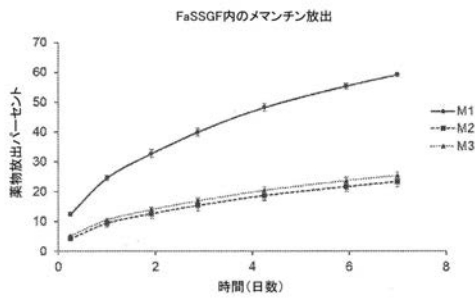


FIG. 3

【図 4】

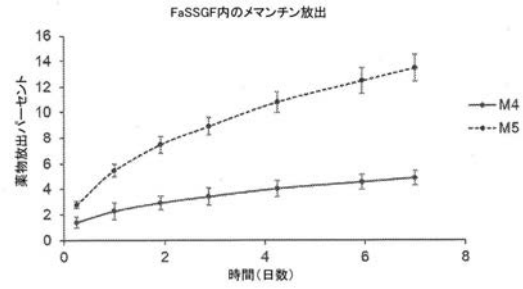


FIG. 4

【図 5】

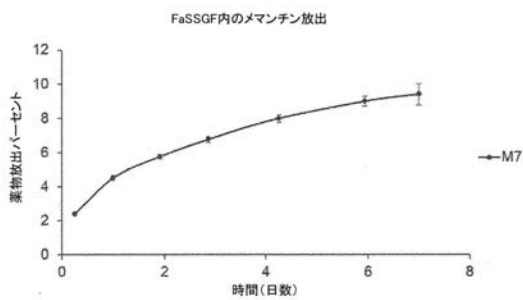


FIG. 5

【図 6】

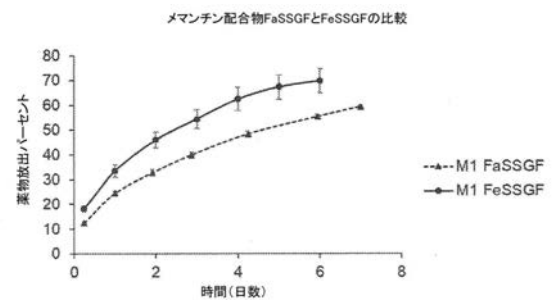


FIG. 6

【図 7】

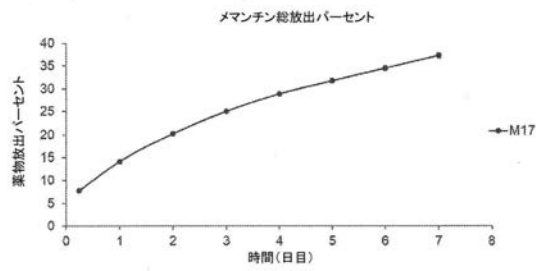


FIG. 7

【図 8】

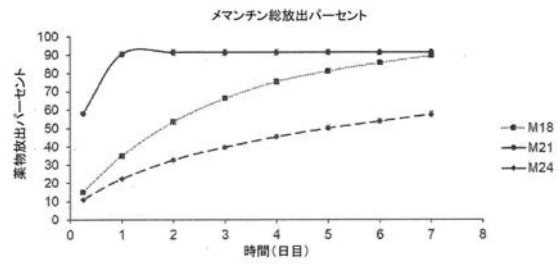


FIG. 8

【図 9】

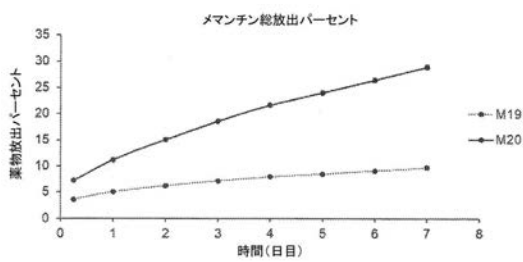


FIG. 9

【図 10】

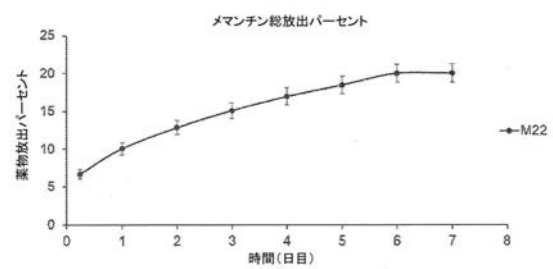


FIG. 10

【図 1 1】

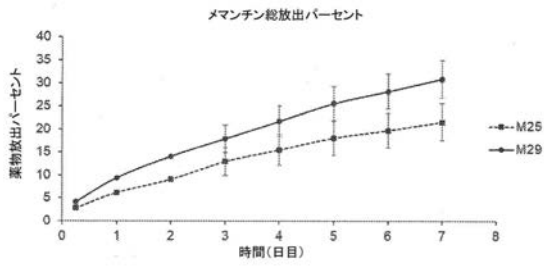


FIG. 11

【図 1 2】

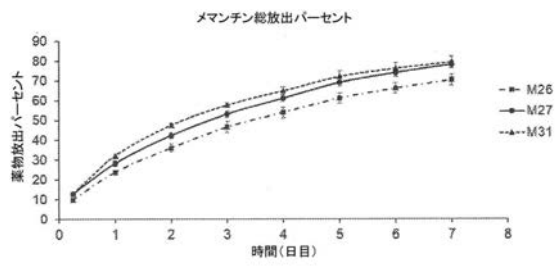


FIG. 12

【図 1 3】

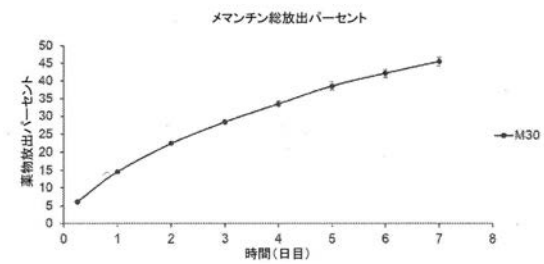


FIG. 13

【図 1 4】

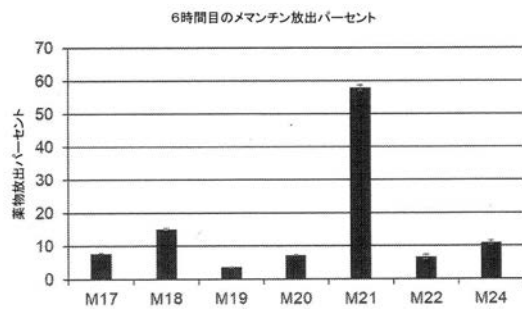


FIG. 14

【図 15】

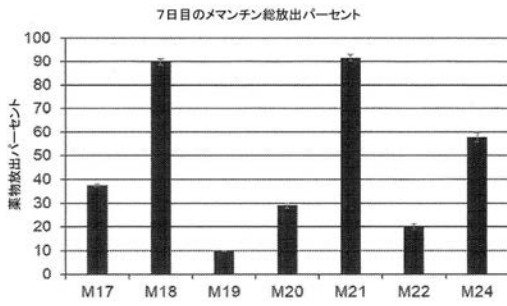


FIG. 15

【図 16】

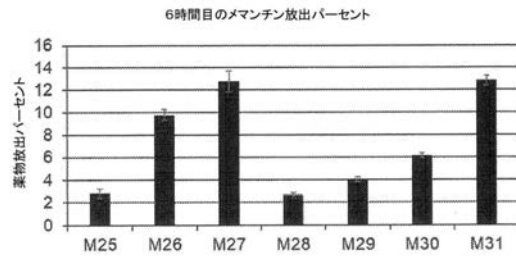


FIG. 16

【図 17】

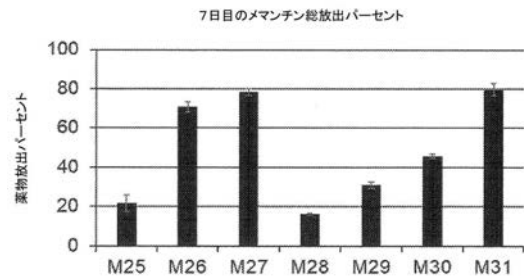


FIG. 17

【図 18】

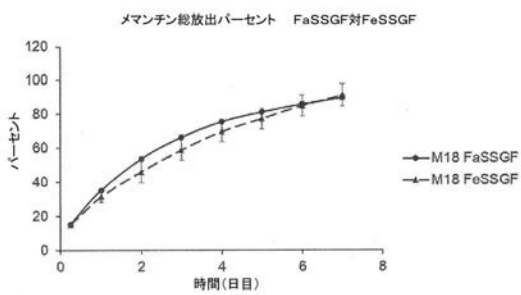


FIG. 18

【図 19】

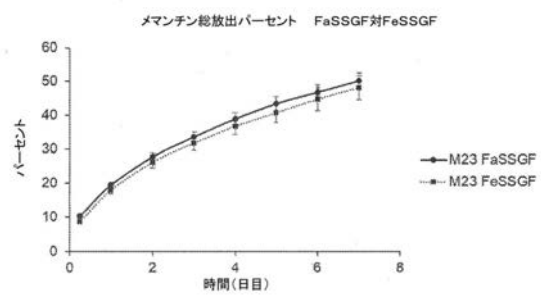


FIG. 19

【図 20】

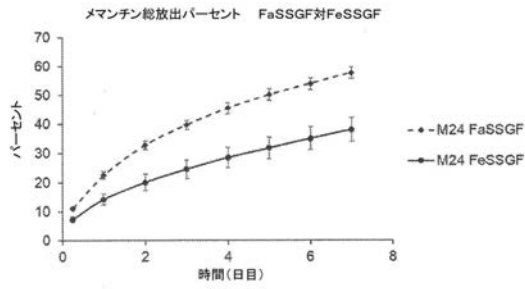


FIG. 20

【図 21】

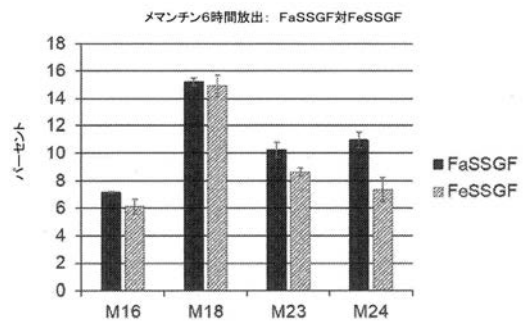


FIG. 21

【図 22】

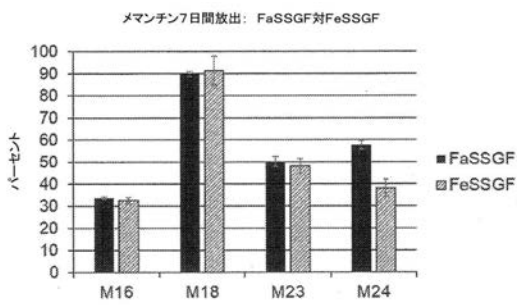


FIG. 22

【図 23 B】

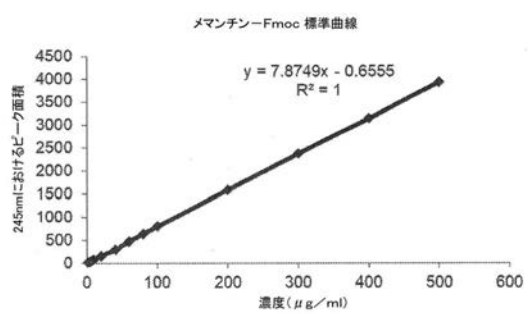


FIG. 23B

【図 23 A】

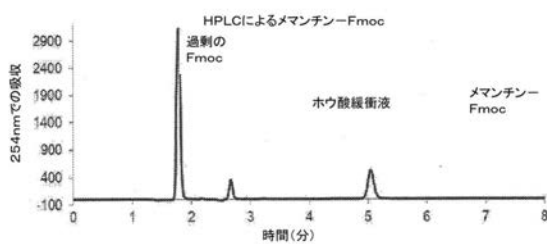


FIG. 23A

【図 24 A】

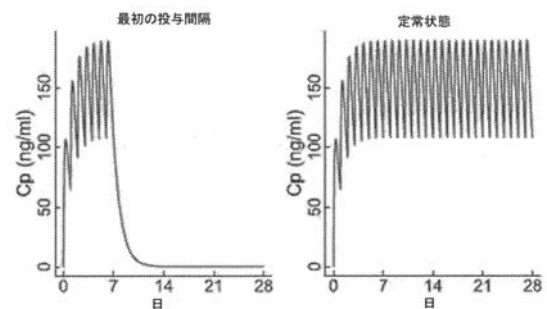


FIG. 24A

【図 2 4 B】

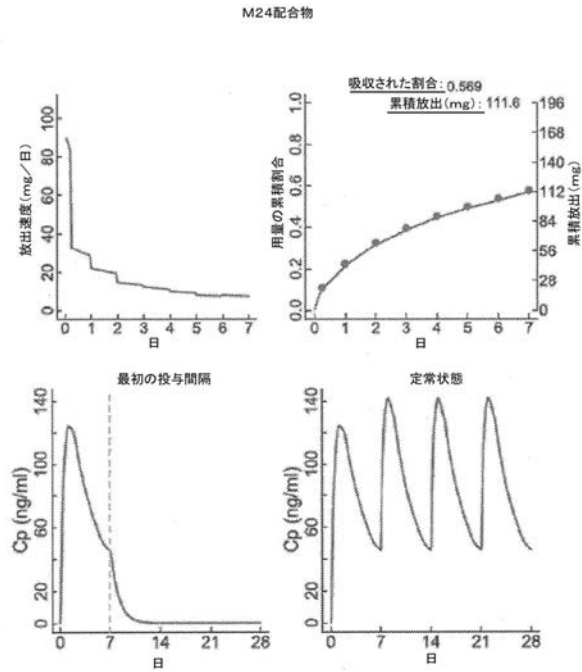


FIG. 24B

【図 2 5 A】

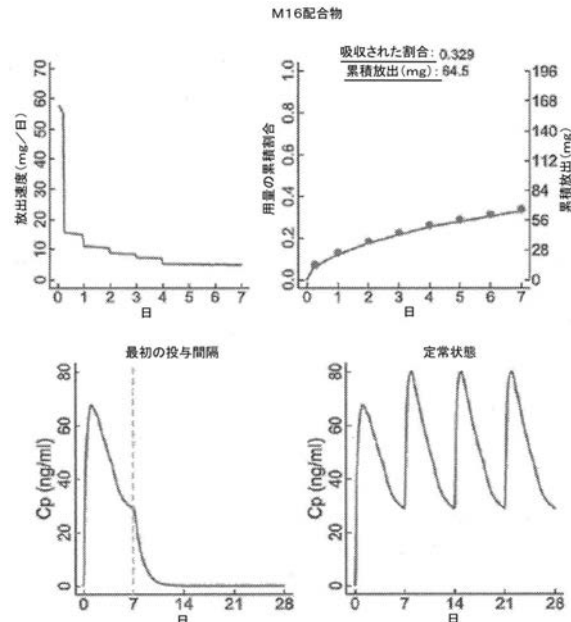


FIG. 25A

【図 2 5 B】

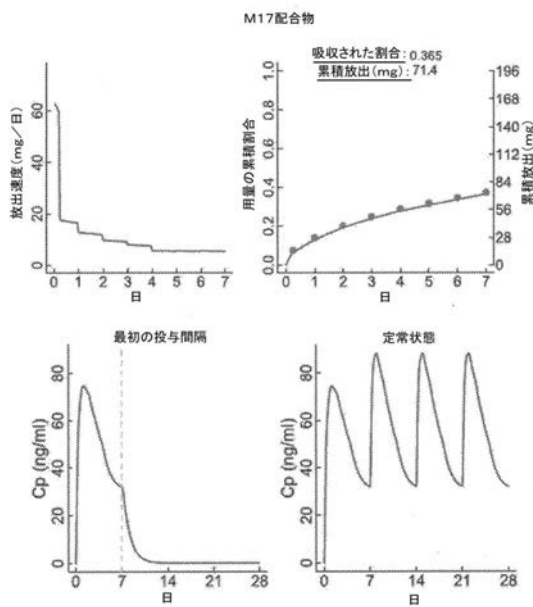


FIG. 25B

【図 2 6 A】

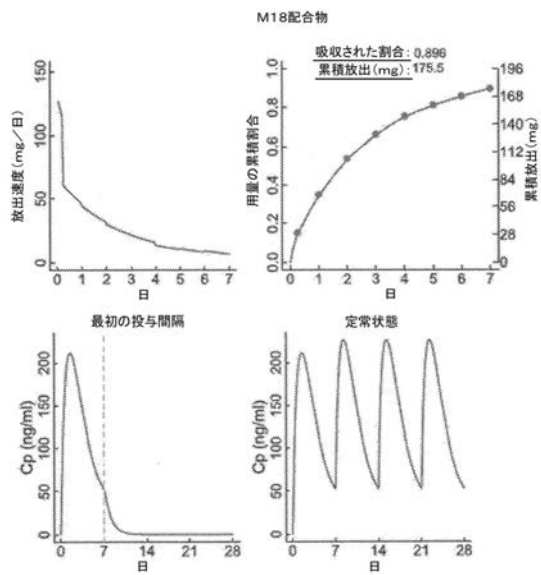


FIG. 26A

【図 26 B】

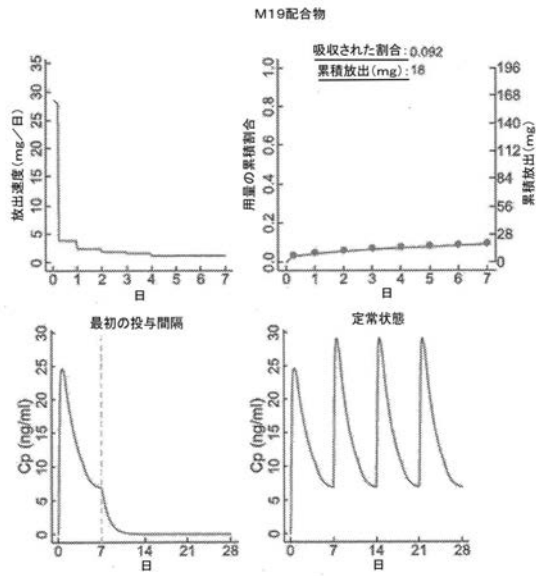


FIG. 26B

【図 26 C】

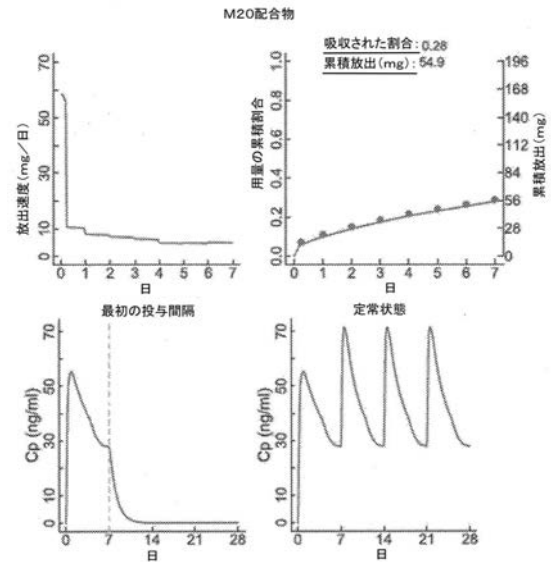


FIG. 26C

【図 27 A】

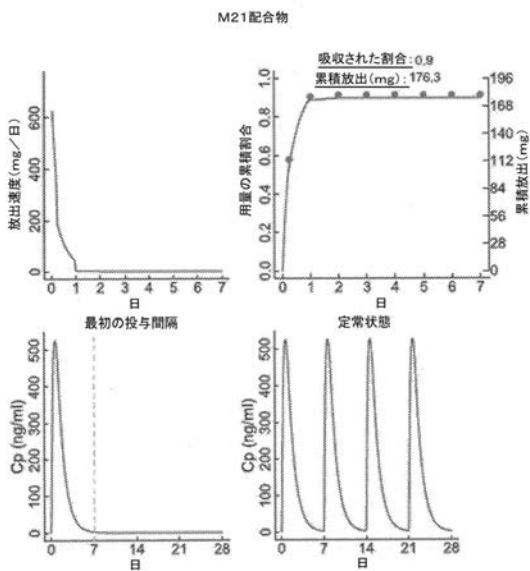


FIG. 27A

【図 27 B】

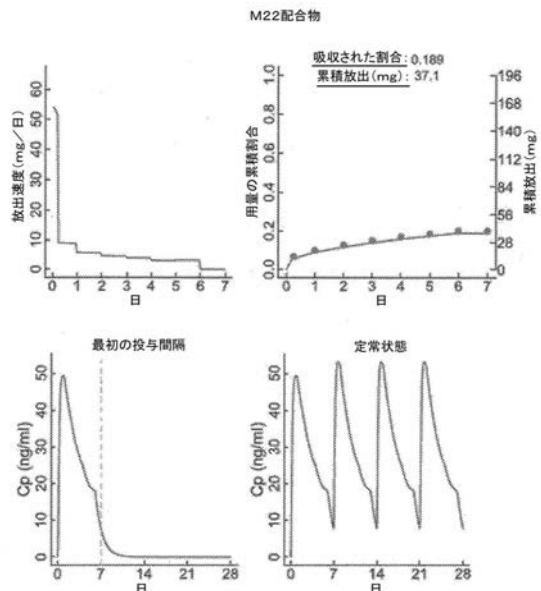


FIG. 27B

【図 27C】

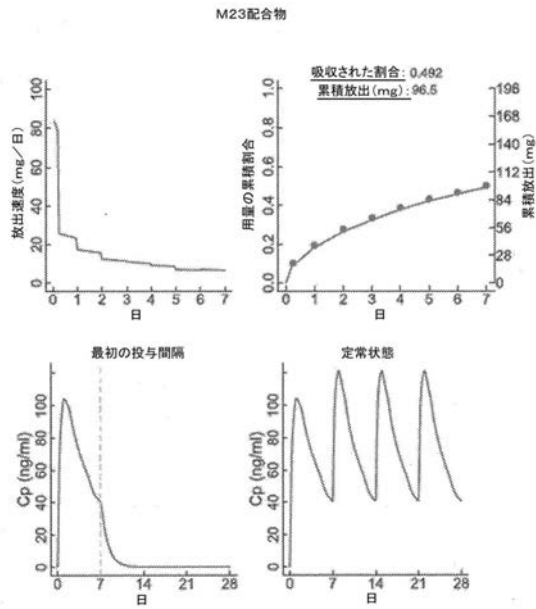


FIG. 27C

【図 28】

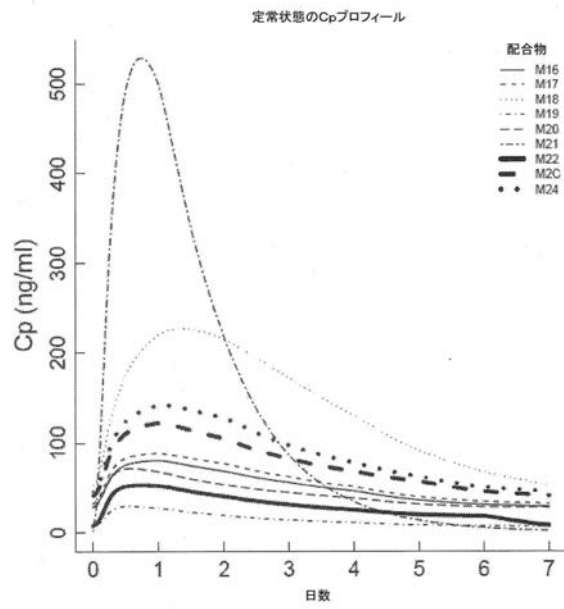


FIG. 28

【図 29】

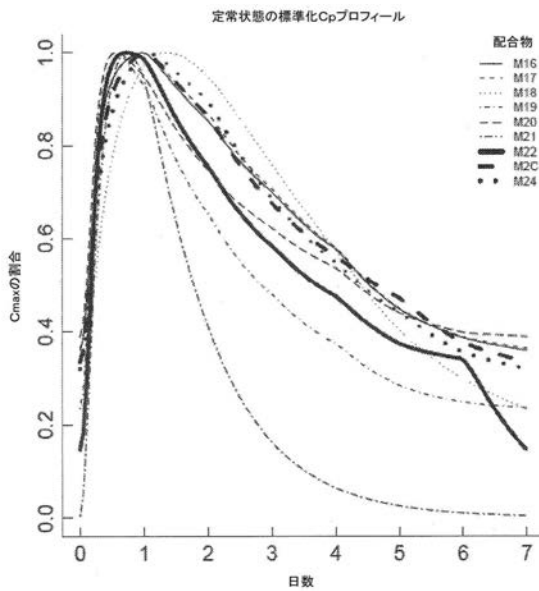


FIG. 29

【図 30】

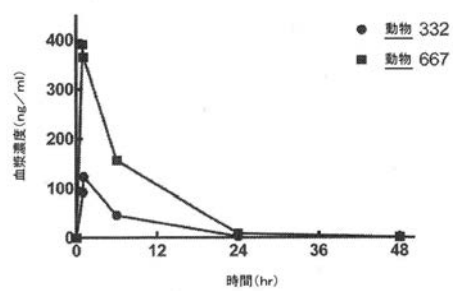


FIG. 30

【図 3 1】

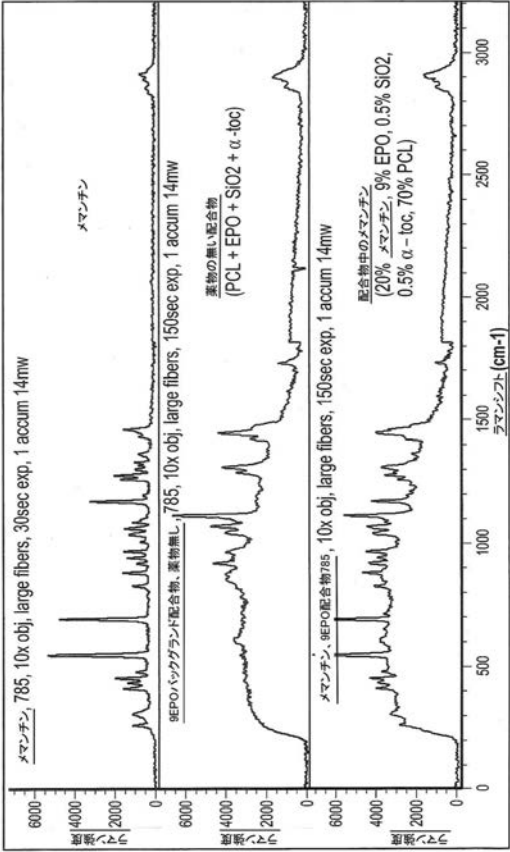


FIG. 31

【図 3 2】

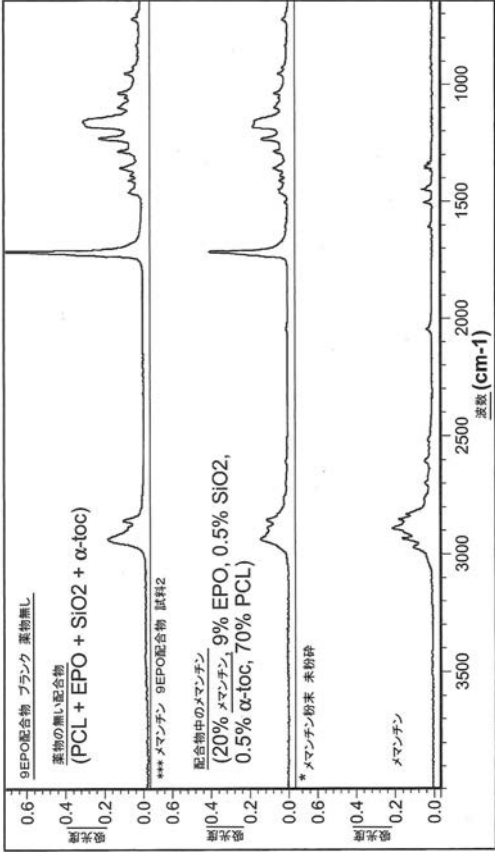


FIG. 32

【図 3 3】

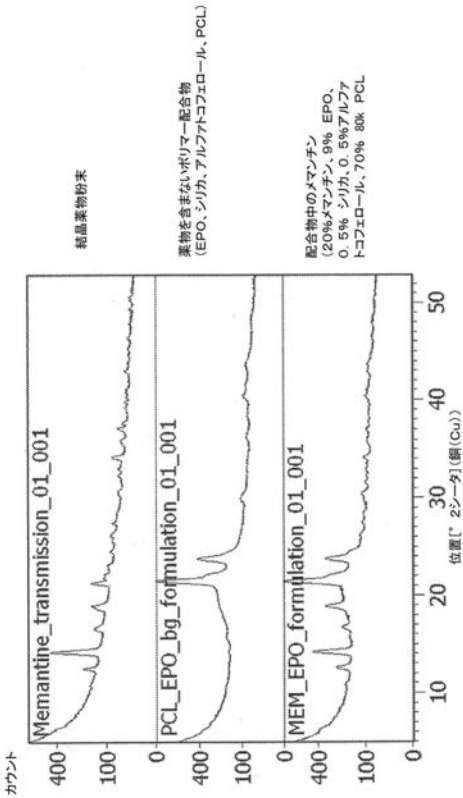


FIG. 33

【図 3 4】

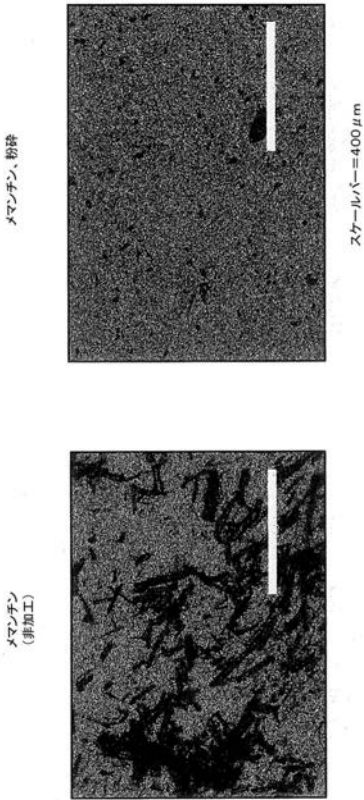


FIG. 34

【図 3 5】

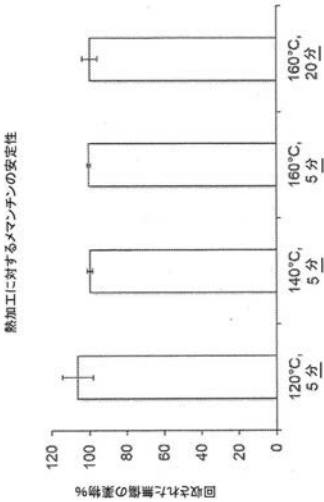


FIG. 35

【図 3 6】

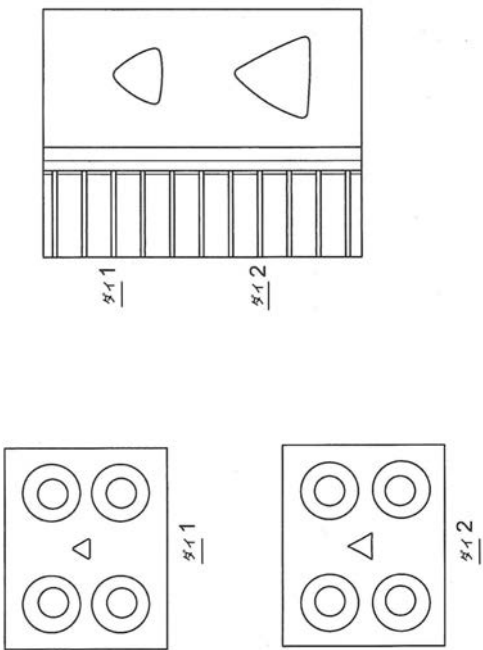


FIG. 36

【図 3 7】

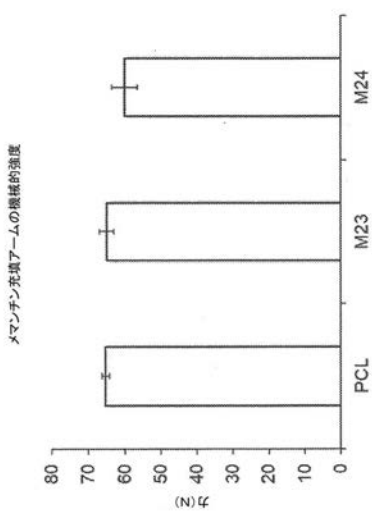


FIG. 37

【図 3 8 A】

ハウンド 犬番号	重量 (kg)	正しく 配置された	投与後 24時間まで	投与後 48時間まで	投与後 72時間まで	投与後 96時間まで	(表は図38B まで続く)
1 (938)	25.2	イエス 無傷	胃内で無傷	胃内で無傷	胃内で無傷	胃内で無傷	
2 (357)	21.5	イエス 無傷	胃内で無傷	胃内で無傷	胃内で無傷	胃内で無傷	
3 (420)	20.7	イエス 1つのアーム が失われた	胃内で2つの アームが 失われた	胃内で3つの アームが 失われた	胃内で4つの アームが 失われた	胃内で4つの アームが 失われた	
4 (438)	19.2	イエス 1つのアーム が失われた	胃内で1つの アームが 失われた	胃内で1つの アームが 失われた	胃内で1つの アームが 失われた	胃内で1つの アームが 失われた	

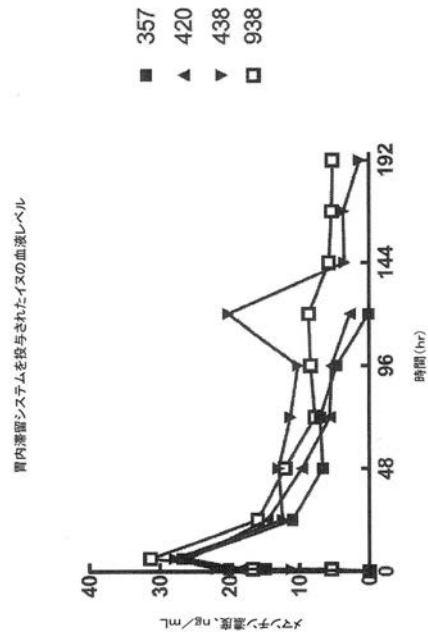
FIG. 38A

【図 3 8 B】

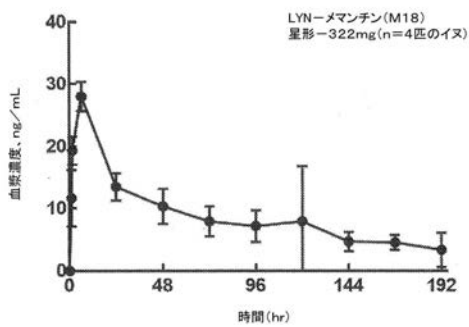
	ハウンド 犬番号	投与後 5日目	投与後 6日目	投与後 7日目	投与後 9日目	投与後 11日目	投与後 14日目
(表は 図38Aから 続く)	1 (938)	胃内で 無傷	胃内で 無傷	胃内で 無傷	胃内で 2つの アームが 失われた	胃内で 3つの アームが 失われた	合格
	2 (357)	合格					
	3 (420)	小腸内で 6つの アームが 失われた	合格				
	4 (438)	胃内で 6つの アームが 失われた	胃内で 6つの アームが 失われた	胃内で 3つの アームが 失われ、 小腸内で 3つの アームが 失われた	胃内で 1つ; 3つの アームが 失われた	合格	

FIG. 38B

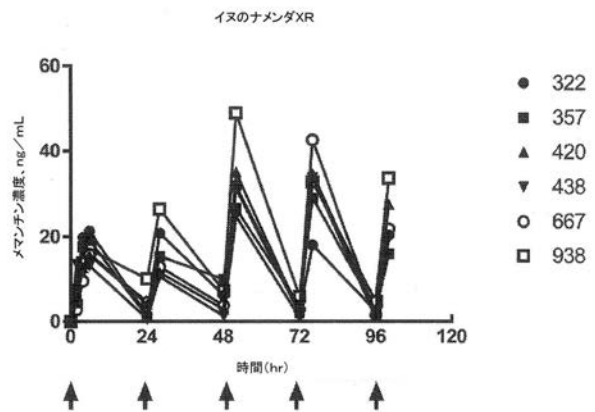
【図 3 9 A】



【図 3 9 B】



【図 4 0】



【図 4 1】

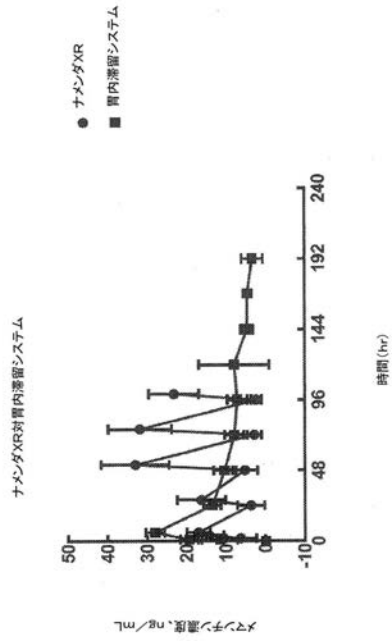


FIG. 41

【図 4 2】

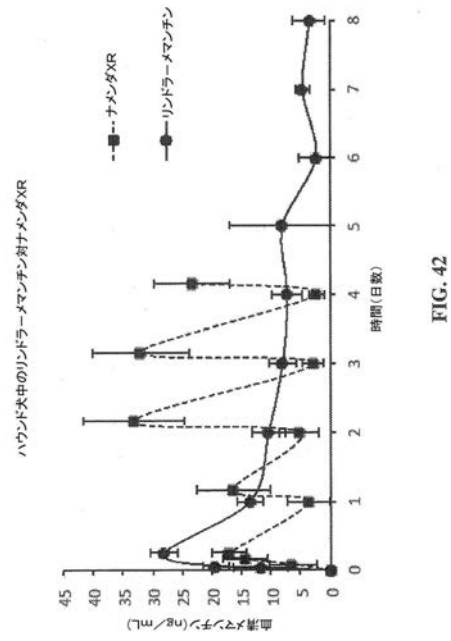


FIG. 42

【図 4 3】

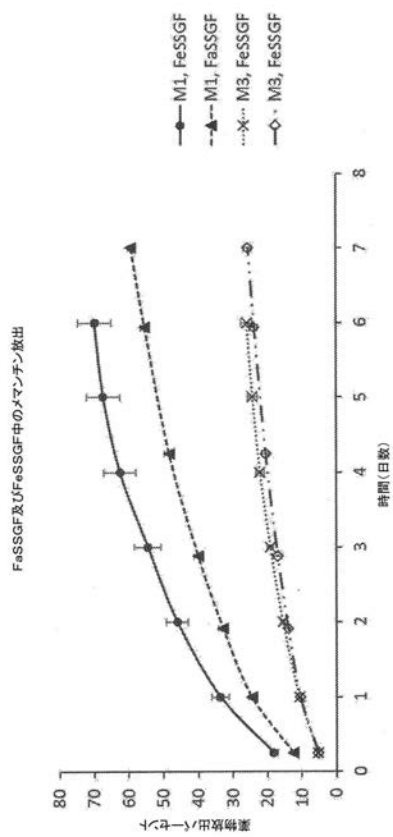


FIG. 43

【図 4 4】

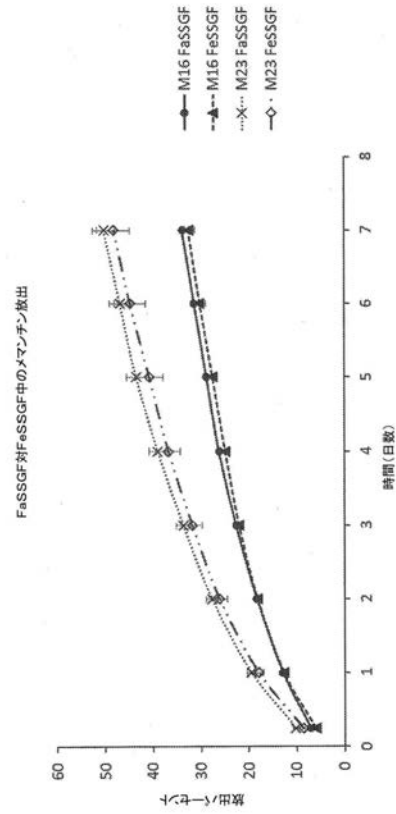


FIG. 44

【図 4 5 A】

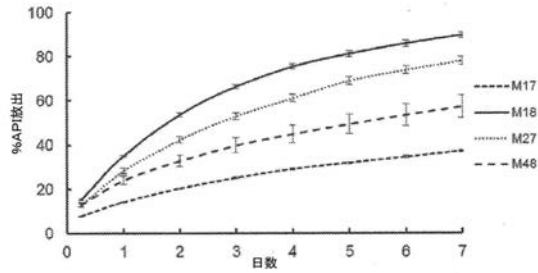


FIG. 45A

【図 4 5 B】

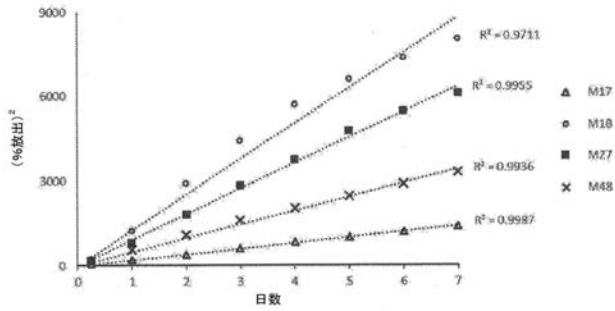


FIG. 45B

【図 4 5 C】

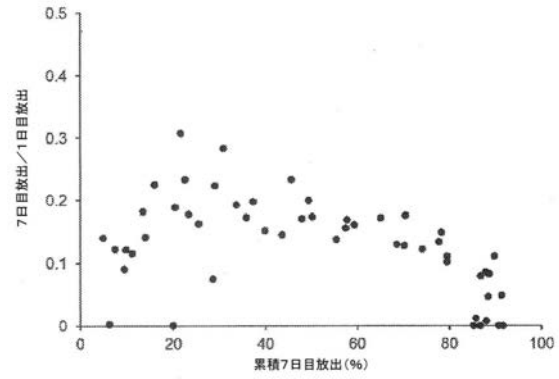


FIG. 45C

【図 4 6 A】

コーティング識別子	コーティング溶液組成
C5	1g オイドラギットRS、3mL ジクロロメタン
C8	1g PCL 55K、6mL ジクロロメタン
C31	1.5g 酢酸セルロース、15mL アセトン
C25	1g エチルセルロース、15mL アセトン

FIG. 46A

【図 4 6 B】

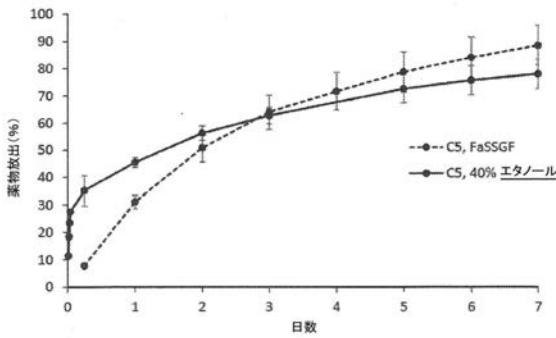


FIG. 46B

【図 4 6 D】

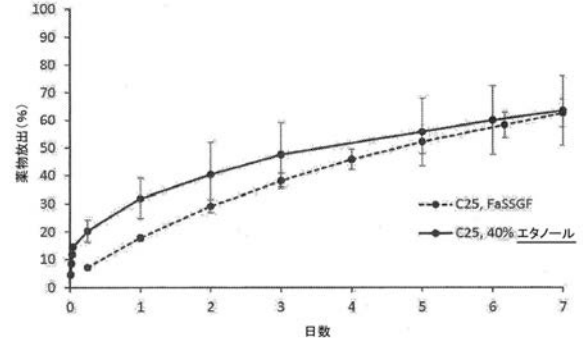


FIG. 46D

【図 4 6 C】

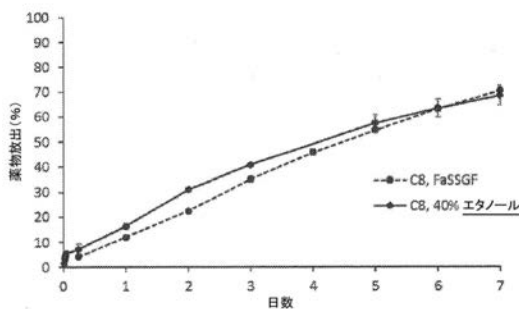


FIG. 46C

【図 4 6 E】

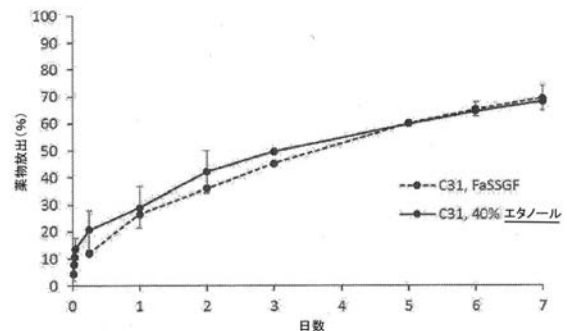


FIG. 46E

【図 47】

溶媒	最大 PCL 濃度が観察される	溶解条件	コーティング外環	コーティング性能
ジクロロメタン	25%wt/vol まで	室温で数分で PCL の溶解	許容し得る PCL 濃度、>10%wt/vol でデコボコ	放出プロファイルを調節できる
酢酸エチル	15%wt/vol まで	溶解のために 40°C で数時間の加熱が必要、室温に冷却後ゆっくり沈殿	許容し得る	放出プロファイルを調節できる
アセトン	10%wt/vol まで	溶解のために 40°C で数時間の加熱が必要、室温に冷却後ゆっくり沈殿	でこぼこに見える、おそらく基礎となるマトリックスに弱く接着	放出プロファイルに対して信頼できる制御は無し

FIG. 47

【図 48】

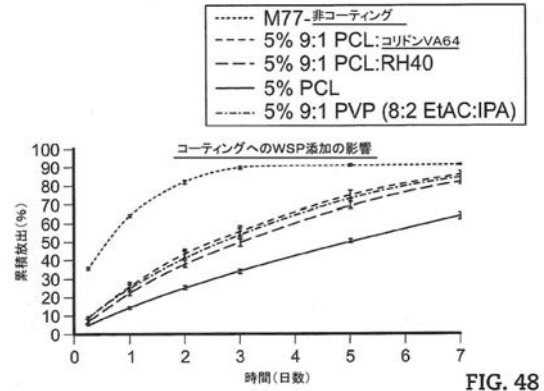


FIG. 48

【図 49】

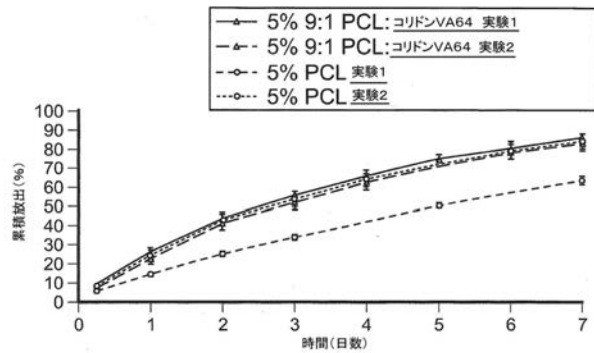


FIG. 49

【図 50】

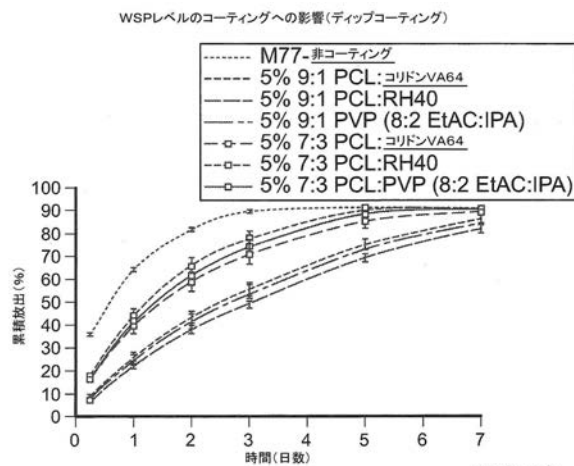


FIG. 50

【図 51】

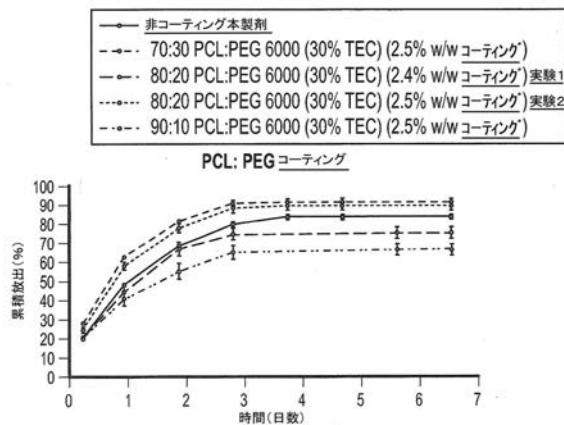


FIG. 51

【図 5 2 A】

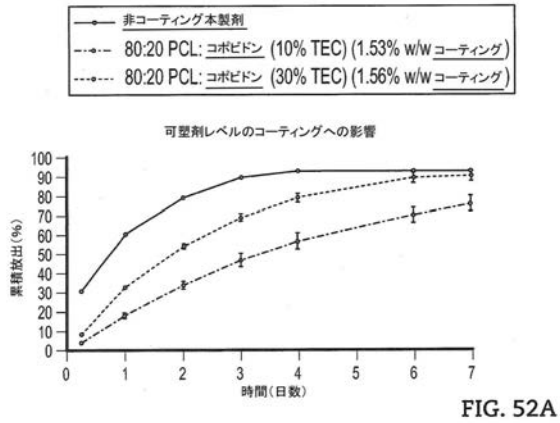


FIG. 52A

【図 5 2 B】

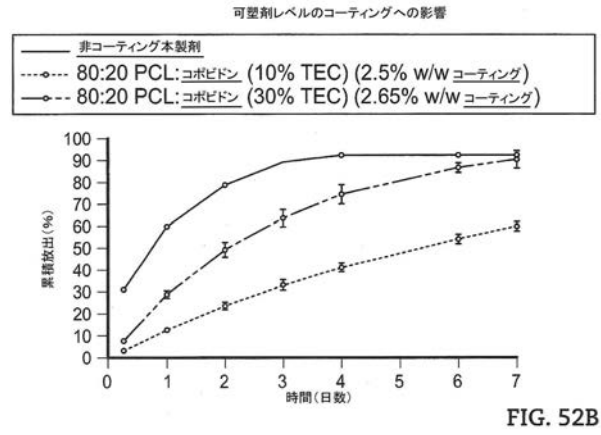


FIG. 52B

【図 5 3 A】

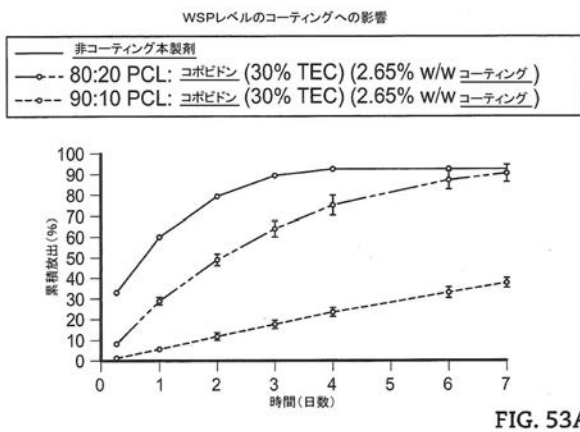


FIG. 53A

【図 5 3 B】

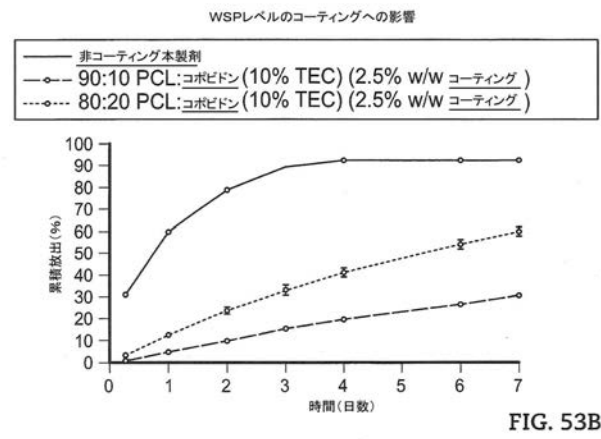
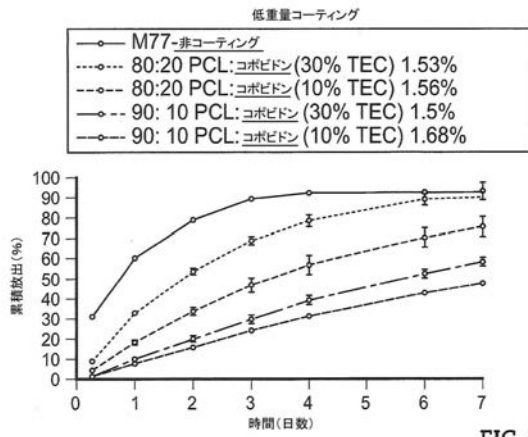
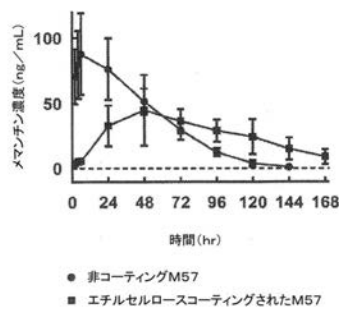


FIG. 53B

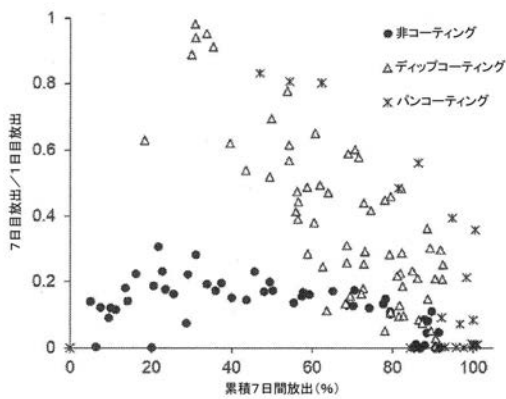
【図 5 4】



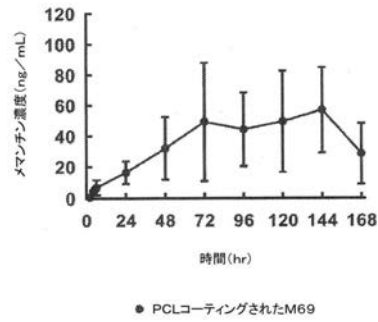
【図 5 5】



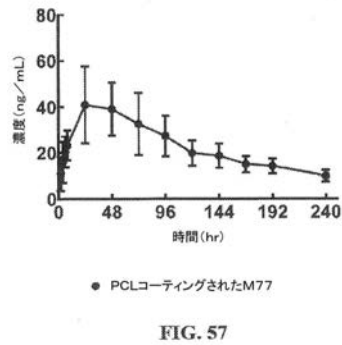
【図 5 8】



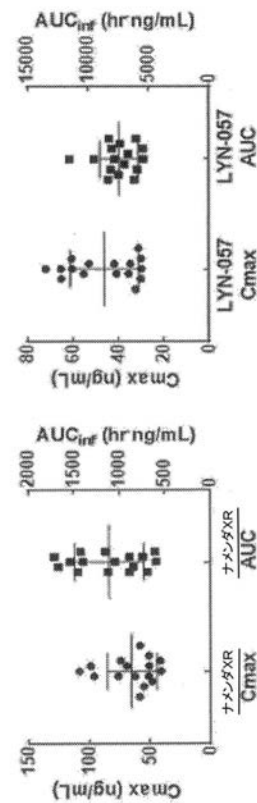
【図 5 6】



【図 5 7】



【図 5 9】



【図 60】

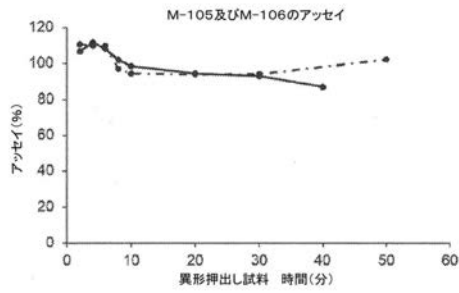


FIG. 60

【図 61】

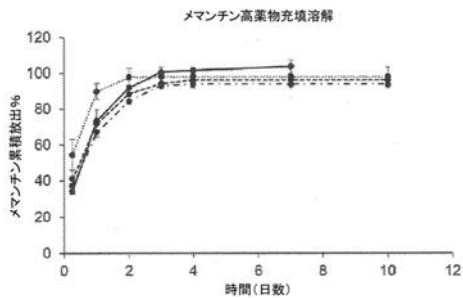


FIG. 61

【図 62】

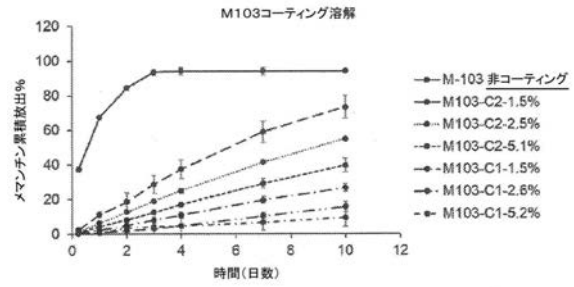


FIG. 62

【図 63】

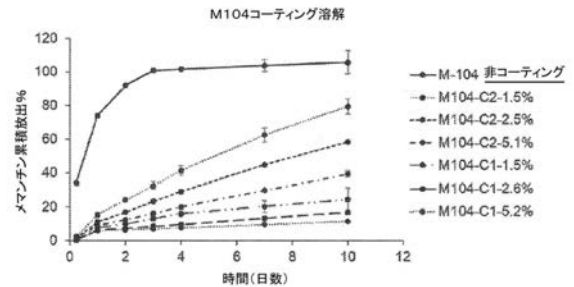


FIG. 63

【図 64】

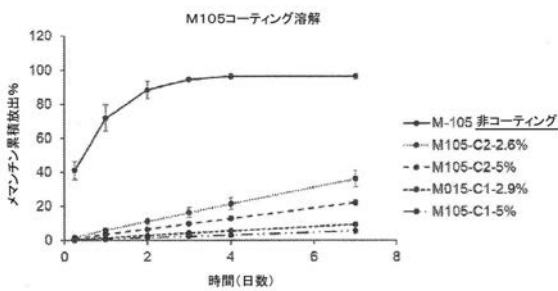


FIG. 64

【図 66】

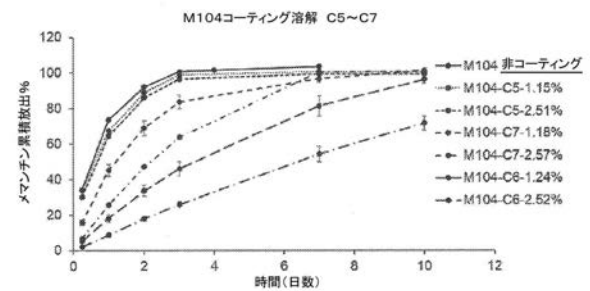


FIG. 66

【図 65】

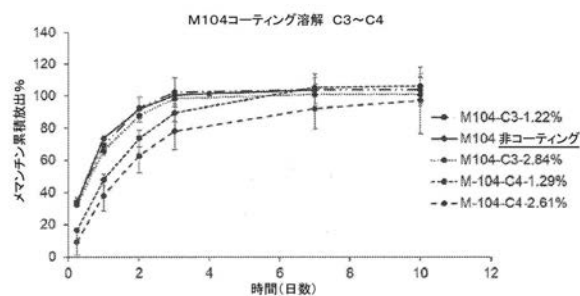


FIG. 65

【図 67】

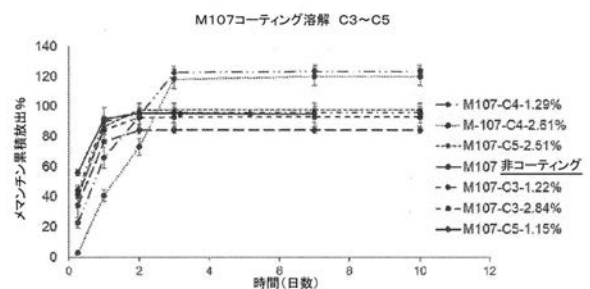


FIG. 67

【図 68】

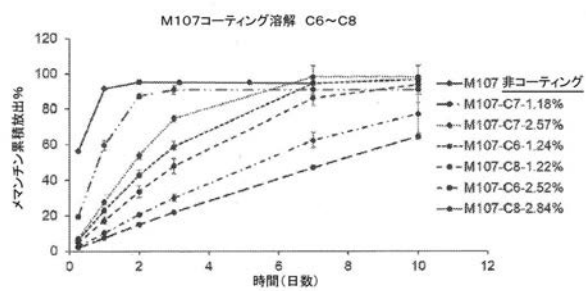


FIG. 68

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US 17/54608
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 9/14, A61K 9/00 (2017.01) CPC - A61K 9/0065, A61K 9/146		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)		
See Search History Document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
See Search History Document		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)		
See Search History Document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X — Y	WO 2015/191920 A1 (Massachusetts Institute Of Technology et al.) 17 December 2015 (17.12.2015) pg 2, ln 30; pg 8, ln 8-9; pg 16, ln 32-33; pg 17, ln 1-2; pg 25, ln 19-23, 28-30; pg 26, ln 16-23; pg 36, ln 24-29; pg 37, ln 28-33; pg 38, ln 1-17; pg 40, ln 27-31; pg 44, ln 1-3; pg 46, ln 30-33; pg 47, ln 1-4; pg 58, ln 8-16; pg 59, ln 4-8; pg 63, ln 23-27; pg 82, ln 23-33; pg 83, ln 1-18; pg 85, ln 24-26; pg 86, ln 7-12	1-8, 58-59, 63-69, 82-85, 97-99, 107-110 9-10, 80-82
X	US 4,451,260 A (Mitra) 29 May 1984 (29.05.1984) col 1, ln 61-67; col 3, ln 56-63; col 4, ln 4-7, 63-66; col 8, ln 24-40	80-81, 96
Y	US 2012/0301547 A1 (Gan et al.) 29 November 2012 (29.11.2012) para [0018]-[0019]; [0049]	9-10
Y	US 2015/0335592 A1 (Grunenthal GmbH) 26 November 2015 (26.11.2015) para [0023]; [0054]; [0059]; [0257]	60-62
A	EP 0415671 A2 (Yamanouchi Pharmaceutical Co., Ltd.) 06 March 1991 (06.03.1991) pg 2, ln 28-31; pg 4, ln 33	1-8, 63-69, 82-85, 108, 110
A	US 5,443,843 A (Curatolo et al.) 22 August 1995 (22.08.1995) whole document	1-10, 58-69, 80-85, 96-99, 107-110
A	US 2009/0182424 A1 (Marco et al.) 16 July 2009 (16.07.2009) whole document	1-10, 58-69, 80-85, 96-99, 107-110
A	US 4,735,804 A (Caldwell et al.) 05 April 1988 (05.04.1988) whole document	1-10, 58-69, 80-85, 96-99, 107-110
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 21 November 2017		Date of mailing of the international search report 14 DEC 2017
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US 17/54608

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 11-57, 70-79, 86-95, 100-106, 111-123
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 25/16 (2006.01)	A 6 1 P 25/16	
A 6 1 P 25/18 (2006.01)	A 6 1 P 25/18	
A 6 1 P 25/24 (2006.01)	A 6 1 P 25/24	
A 6 1 P 31/12 (2006.01)	A 6 1 P 31/12	
A 6 1 P 31/16 (2006.01)	A 6 1 P 31/16	
A 6 1 K 47/02 (2006.01)	A 6 1 K 47/02	
A 6 1 K 47/26 (2006.01)	A 6 1 K 47/26	
A 6 1 K 47/10 (2006.01)	A 6 1 K 47/10	
A 6 1 K 47/36 (2006.01)	A 6 1 K 47/36	
A 6 1 K 47/38 (2006.01)	A 6 1 K 47/38	
A 6 1 K 47/14 (2006.01)	A 6 1 K 47/14	
A 6 1 K 9/00 (2006.01)	A 6 1 K 9/00	

(31)優先権主張番号 62/402,947

(32)優先日 平成28年9月30日(2016.9.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(81)指定国・地域 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT

(74)代理人 100134784

弁理士 中村 和美

(72)発明者 アンドリュー ベリンガー

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, グローブ ストリート 65, スイート 301, シー/オー リンドラ, インコーポレイティド

(72)発明者 ローズマリー カナスティー

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, グローブ ストリート 65, スイート 301, シー/オー リンドラ, インコーポレイティド

(72)発明者 ジョン フン ヤン

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, グローブ ストリート 65, スイート 301, シー/オー リンドラ, インコーポレイティド

(72)発明者 ベネット カーター

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, グローブ ストリート 65, スイート 301, シー/オー リンドラ, インコーポレイティド

(72)発明者 スティーブン ゼール

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, グローブ ストリート 65, スイート 301, シー/オー リンドラ, インコーポレイティド

(72)発明者 スプラ ビース

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, グローブ ストリート 65, スイート 301, シー/オー リンドラ, インコーポレイティド

(72)発明者 スーザン ロー

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, グローブ ストリート 6
5, スイート 301, シー／オー リンドラ, インコーポレイティド

(72)発明者 ジェイムズ ライト

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 02472, ウォータータウン, グローブ ストリート 6
5, スイート 301, シー／オー リンドラ, インコーポレイティド

F ターム(参考) 4C076 AA94 AA95 AA98 BB04 CC01 DD22 DD23 DD27 DD28 DD29
DD38 DD41 DD43 DD46 DD47 DD67 EE06 EE09 EE16 EE23
EE24M EE26 EE27 EE30 EE31 EE32 EE36 EE38 EE53 FF31
4C206 AA01 AA02 FA29 MA03 MA05 MA72 MA76 NA12 NA13 ZA02
ZA12 ZA15 ZA16 ZA18