



# (12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119925721 A

(43) 申请公布日 2025. 05. 06

(21) 申请号 202510129221.7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2017.05.26

A61L 31/04 (2006.01)

(30) 优先权数据

A61M 31/00 (2006.01)

62/342,798 2016.05.27 US

A61L 31/06 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

(62) 分案原申请数据

201780032420.X 2017.05.26

(71) 申请人 林德拉治疗公司

地址 美国

(72) 发明人 A·贝林格 R·卡纳斯蒂

T·格兰特 N·比海斯

R·德贝内迪克提斯 J·杨

S·扎勒 J·克利尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 沈晓书 黄革生

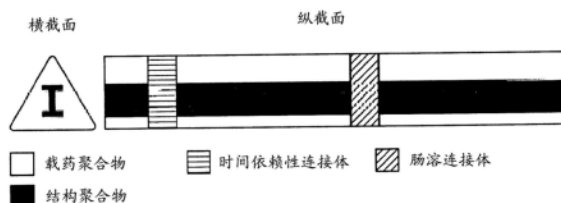
权利要求书1页 说明书45页 附图28页

## (54) 发明名称

用于胃驻留系统的材料结构

## (57) 摘要

本发明涉及用于胃驻留系统的材料结构。本发明提供了具有特别定制的结构胃驻留系统和制备这类系统的方法。胃驻留系统的组件可以通过三维打印或通过共挤出来制备。为该系统构建精确结构的能力提供了对药物释放、体内稳定性和系统驻留时间的极佳控制。



1. 共挤出的细长构件,其包含:  
至少一个载体聚合物-治疗剂(或其盐);  
至少一个崩解连接体;和  
沿共挤出的细长构件的至少一部分轴向延伸的强化材料。
2. 共挤出的细长构件,其包含:  
至少两个区段,每个区段包含近端、远端和它们之间的外表面;  
沿至少两个区段的一个或多个的至少一部分轴向延伸的强化材料;  
其中区段通过包含崩解连接体的连接体区连接在一起。
3. 权利要求1或2的细长构件,其中所述细长构件适用于胃驻留系统。
4. 权利要求2的细长构件,其中崩解连接体是肠溶连接体。
5. 权利要求2的细长构件,其中崩解连接体是时间依赖性连接体。
6. 权利要求2的细长构件,其中崩解连接体包含羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS)和聚己内酯(PCL)。
7. 权利要求6的细长构件,其中崩解连接体包含比例为约80%HPMCAS:20%PCL至约50%HPMCAS:50%PCL的HPMCAS和PCL。
8. 权利要求6的细长构件,其中崩解连接体还包含增塑剂。
9. 权利要求8的细长构件,其中增塑剂包含三醋精、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、泊洛沙姆、聚乙二醇、聚丙二醇、邻苯二甲酸二乙酯、癸二酸二丁酯、甘油、蓖麻油、乙酰基柠檬酸三乙酯、乙酰基柠檬酸三丁酯、聚乙二醇单甲醚、山梨醇、脱水山梨醇、山梨醇-脱水山梨醇混合物或二乙酰化单甘油酯,或其混合物。
10. 权利要求2的细长构件,其中区段包含PCL。
11. 权利要求6的细长构件,其中区段包含PCL。
12. 权利要求2的细长构件,其中细长构件具有圆角和边缘的三角形横截面。
13. 权利要求2的细长构件,其中连接体区的长度为约1mm至约2mm。
14. 权利要求2的细长构件,其中区段的长度为约2mm至约20mm。

## 用于胃驻留系统的材料结构

[0001] 本申请为2017年5月26日提交的、发明名称为“用于胃驻留系统的材料结构”的PCT申请PCT/US2017/034856的分案申请,所述PCT申请进入中国国家阶段的日期为2018年11月26日,申请号为201780032420.X。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2016年5月27日提交的美国临时专利申请号62/342,798的优先权权益。该申请的全部内容作为引用并入本文。

### 发明领域

[0004] 本发明涉及保留在胃中用于药物持续释放的延长期限的系统及其使用方法。

### 发明背景

[0006] 胃驻留系统是用于治疗剂的递送系统,其在胃中保留数天至数周,或甚至更长时间,在此期间,药物或其它活性剂可以从系统洗脱以在胃肠道中吸收。这类系统的实例描述于国际专利申请WO 2015/191920和WO 2015/191925中。

[0007] 将胃驻留系统设计成施用于患者胃,通常为在通过替代施用方法(例如,喂食管或胃管)吞咽或引入胃中的胶囊。当胶囊在胃中溶解时,系统膨胀或展开至保留在胃中的尺寸并且在期望的驻留期(例如3天、7天、2周等)中阻止通过幽门括约肌。这需要在所需的驻留期内的机械稳定性。在驻留期间,该系统释放一种或多种活性剂,例如一种或多种药物,优选具有最小的爆发释放,这需要谨慎选择活性剂的载体材料以提供所需的释放性质。当驻留在胃中时,该系统不应当干扰食物或其它胃内容物的正常通过。该系统应当在所需驻留时间结束时从胃中排出,并且易于从患者体内消除。如果系统过早地从胃进入小肠,则不应引起肠梗阻,并且应该容易地从患者体内消除。这些特征需要谨慎选择构成系统的材料,以及系统的尺寸和布置。

[0008] 本发明描述了胃驻留系统的设计和制备方面的进步,其允许对系统中使用的材料和系统结构进行复杂的定制。

### 发明概述

[0010] 本发明提供了具有精确定制的材料结构的胃驻留系统。胃驻留系统可以施用于患者的胃,用于持续释放活性剂或药物。系统中使用的材料的定制结构允许对系统性能的良好控制,包括胃中的药物或活性剂释放、系统稳定性、系统安全性和胃肠道中的驻留时间。还提供了制备和使用这种胃驻留系统的方法。

[0011] 在一些实施方案中,本发明包括用于向患者的胃施用的胃驻留系统,其包含弹性体组件和连接至弹性体组件的多个至少三个载体聚合物-活性剂组件,其包含载体聚合物和治疗剂或其盐,其中多个载体聚合物-活性剂组件中的每一个是细长构件,其包含近端、远端和它们之间的外表面;其中每个细长构件的近端连接至弹性体组件上,并且从弹性体组件径向伸出,每个细长构件的远端未连接至弹性体组件并且位于距弹性体组件比近端更

大的径向距离处;其中每个细长构件由至少两个区段组成,每个区段包含近端、远端和它们之间的外表面;其中区段通过具有外表面的连接体区连接在一起;其中至少一个连接体区包含第一连接体材料和第二连接体材料,其中i)第二连接体材料从至少一个连接体区的外表面延伸到至少一个连接体区的主体;或者ii)第二连接体材料从至少一个连接体区的外表面延伸穿过至少一个连接体区的主体并且重新出现在外表面上;或者iii)部分第二连接体材料从至少一个连接体区的外表面延伸到至少一个连接体区的主体中,并且部分第二连接体材料从至少一个连接体区的外表面延伸通过至少一个连接体区的主体并且重新出现在外表面上。

[0012] 在一些实施方案中,本发明包括用于向患者的胃施用的胃驻留系统,其包含弹性体组件和连接至弹性体组件的多个至少三个载体聚合物-活性剂组件,其包含载体聚合物和治疗剂或其盐,其中多个载体聚合物-活性剂组件中的每一个是细长构件,其包含近端、远端和它们之间的外表面;其中每个细长构件的近端连接至弹性体组件上,并且从弹性体组件径向伸出,每个细长构件的远端未连接至弹性体组件并且位于距弹性体组件比近端更大的径向距离处;其中每个细长构件由至少两个区段组成,每个区段包含近端、远端和它们之间的外表面;其中区段通过连接体区连接在一起;并且其中至少一个区段还包含区段岛材料,其中i)区段岛材料从至少一个载体聚合物-活性剂区段的外表面延伸到至少一个载体聚合物-活性剂区段的主体中;或者ii)区段岛材料从至少一个载体聚合物-活性剂区段的外表面延伸通过至少一个载体聚合物-活性剂区段的主体并且再次出现在外表面上;或者iii)部分区段岛材料从至少一个载体聚合物-活性剂区段的外表面延伸到至少一个载体聚合物-活性剂区段的主体中,并且部分区段岛材料从至少一个载体聚合物-活性剂区段外表面延伸通过至少一个载体聚合物-活性剂区段的主体并且再次出现在外表面上。

[0013] 在一些实施方案中,本发明包括用于向患者胃施用的胃驻留系统,其包含弹性体组件和连接至弹性体组件的多个至少三个载体聚合物-活性剂组件,其包含载体聚合物和治疗剂或其盐,其中多个载体聚合物-活性剂组件中的每一个是细长构件,其包含近端、远端和它们之间的外表面;其中每个细长构件的近端连接至弹性体组件上并且从弹性体组件径向伸出,每个细长构件的远端未连接到弹性体组件并且位于距弹性体组件比近端更大的径向距离处;其中每个细长构件由至少两个区段组成,每个区段包含近端、远端和它们之间的外表面;其中至少一个区段还包含强化材料,其中强化材料沿着至少一个区段的内部轴向延伸;并且其中区段通过连接体区连接在一起。在一些实施方案中,强化材料沿着至少一个区段的内部轴向延伸区段长度的至少约90%。在一些实施方案中,强化材料具有圆柱、三角形棱柱、长方形棱柱或正方形棱柱构形。在一些实施方案中,强化材料具有饼形构形(三角形的构形,其中一侧由圆弧代替)。在一些实施方案中,强化材料具有I-束构形或H-束构形。在一些实施方案中,强化材料具有桁架构形。

[0014] 在一些实施方案中,本发明包括用于向患者胃施用的胃驻留系统,其包含弹性体组件和连接至弹性体组件的多个至少三个载体聚合物-活性剂组件,其包含载体聚合物和治疗剂或其盐,其中多个载体聚合物-活性剂组件中的每一个是细长构件,其包含近端、远端和它们之间的外表面;其中每个细长构件的近端连接至弹性体组件上并且从弹性体组件径向伸出,每个细长构件的远端未连接到弹性体组件并且位于距弹性体组件比近端更大的径向距离处;其中每个细长构件由至少两个区段组成,每个区段包含近端、远端和它们之间

的外表面；其中细长构件的一个或多个还包含在外表面上的有孔涂层；并且其中区段通过连接体区连接在一起。

[0015] 在一些实施方案中，本发明包括用于向患者胃施用的胃驻留系统，其包含弹性体组件和连接至弹性体组件的多个至少三个载体聚合物-活性剂组件，其包含载体聚合物和治疗剂或其盐，其中多个载体聚合物-活性剂组件中的每一个是细长构件，其包含近端、远端和它们之间的外表面；其中每个细长构件的近端连接至弹性体组件上并且从弹性体组件径向伸出，每个细长构件的远端未连接到弹性体组件并且位于距弹性体组件比近端更大的径向距离处；其中每个细长构件由至少两个区段组成，每个区段包含近端、远端和它们之间的外表面；其中区段通过具有外表面的连接体区连接在一起；其中细长构件的区段具有包含至少两层的层状构形。

[0016] 在一些实施方案中，本发明包括用于向患者胃施用的胃驻留系统，其包含弹性体组件和连接至弹性体组件的多个至少三个载体聚合物-活性剂组件，其包含载体聚合物和治疗剂或其盐，其中多个载体聚合物-活性剂组件中的每一个是细长构件，其包含近端、远端和它们之间的外表面；其中每个细长构件的近端连接至弹性体组件上并且从弹性体组件径向伸出，每个细长构件的远端未连接到弹性体组件并且位于距弹性体组件比近端更大的径向距离处；其中每个细长构件由至少两个区段组成，每个区段包含近端、远端和它们之间的外表面；其中区段通过具有外表面的连接体区连接在一起；其中部分连接体区延伸到区段中，或者其中部分区段延伸到连接体区中，或者部分连接体区延伸到区段并且部分区段延伸到连接体区中。

[0017] 在一些实施方案中，本发明包括制备用于胃驻留系统的细长构件的方法，该方法包括共挤出细长构件。共挤出细长构件可以包括共挤出包含载体聚合物-活性剂共混物的至少两个区，其中载体聚合物-活性剂共混物的每个区通过连接体区与载体聚合物-活性剂共混物的相邻区分开。连接体区可以包含选自肠溶连接体和时间依赖性连接体的材料。在一些实施方案中，载体聚合物-活性剂区和连接体区之间的至少一个连接以互锁构形共挤出。在一些实施方案中，至少一个载体聚合物-活性剂区以海中岛(islands-in-the-sea)构形共挤出。在一些实施方案中，至少一个连接体区以海中岛构形共挤出。在一些实施方案中，海中岛构形的岛组件可以包含至少一种选自肠溶聚合物和时间依赖性聚合物的材料。

[0018] 在一些实施方案中，本发明包括制备用于胃驻留系统的细长构件的方法，该方法包括通过增材制备(例如，三维打印)打印细长构件。通过三维打印打印细长构件可以包括打印至少两个包含载体聚合物-活性剂共混物的区，其中载体聚合物-活性剂共混物的每个区通过连接体区与载体聚合物-活性剂共混物的相邻区分开。连接体区可以包含选自肠溶连接体和时间依赖性连接体的材料。在一些实施方案中，载体聚合物-活性剂区和连接体区之间的至少一个连接可以以互锁构形打印。在一些实施方案中，至少一个载体聚合物-活性剂区可以以海中岛构形打印。在一些实施方案中，至少一个连接体区可以以海中岛构形打印。海中岛构形的岛组件可以包含至少一种选自肠溶聚合物和时间依赖性聚合物的材料。

[0019] 在本文公开的任何共挤出或三维打印方法中，载体聚合物-活性剂共混物的载体聚合物可以选自聚己内酯和聚二噁烷酮。

[0020] 在本文公开的任何共挤出或三维打印方法中，载体聚合物-活性剂共混物的活性剂可以选自镇痛剂；抗镇痛剂；抗炎药；退热剂；抗抑郁剂；抗癫痫剂；抗精神病剂；神经保护

剂;抗增殖剂;抗癌剂;抗组胺剂;抗偏头痛药;激素;前列腺素;抗微生物剂;抗生素;抗真菌剂;抗病毒剂;抗寄生虫剂;抗毒蕈碱剂;抗焦虑剂;抑菌剂;免疫抑制剂;镇静剂;催眠剂;抗精神病剂;支气管扩张剂;抗哮喘药;心血管药;麻醉剂;抗凝血剂;酶抑制剂;甾体剂;甾体或非甾体抗炎剂;皮质类固醇;多巴胺能剂;电解质;胃肠药;肌肉松弛剂;营养剂;维生素;拟副交感神经剂;兴奋剂;减食欲剂;抗发作性睡眠剂;抗疟疾剂;奎宁;本芴醇;氯喹;阿莫地喹;乙胺嘧啶;氯胍;氯丙胍-氨苯砒;磺胺;磺胺多辛;磺胺甲氧基哒嗪;甲氟喹;阿托伐醌;伯氨喹;卤泛群;多西环素;克林霉素;青蒿素;青蒿素衍生物;蒿甲醚;双氢青蒿素;蒿乙醚(arteether);和青蒿琥酯。

## 附图简述

- [0022] 图1A显示在未压实状态下胃驻留系统的星形设计。
- [0023] 图1B显示在压实或折叠状态下胃驻留系统的星形设计。
- [0024] 图1C显示在未压实状态下胃驻留系统的环形设计。
- [0025] 图2A显示三角形棱柱形状的臂或臂区段的三角形横截面的尺寸。
- [0026] 图2B显示具有载体聚合物-活性剂区A和连接(偶联聚合物)区B的臂(细长构件)的构形。
- [0027] 图2C显示具有三角形棱柱形状的三角形横截面的臂(细长构件)的构形(如左图所示)。右侧示出了沿臂的轴向长度的纵截面。载体聚合物-活性剂区(即载药聚合物区)描绘为未标记的长方形,时间依赖性连接体区描绘为水平条纹长方形,并且肠溶连接体区描绘为交叉阴影长方形。
- [0028] 图2D显示具有三角形棱柱形状的三角形横截面的臂(细长构件)的另一种构形(如左图所示)。右侧示出了沿臂的轴向长度的纵截面。载体聚合物-活性剂区(即载药聚合物区)被描绘为未标记的长方形,时间依赖性连接体区被描绘为水平条纹的长方形,并且两个单独的肠溶连接体区被描绘为交叉阴影的长方形。
- [0029] 图2E显示具有三角形棱柱形状的三角形横截面的臂(细长构件)的另一种构形(如左图所示)。右侧示出了沿臂的轴向长度的纵截面。载体聚合物-活性剂区(即,载药聚合物区)被描绘为未标记的长方形,时间依赖性连接体区被描绘为水平条纹的长方形,并且三个单独的肠溶连接体区被描绘为交叉阴影的长方形。
- [0030] 图3A显示在连接体区中具有“海中岛”材料布置的细长构件的构形。
- [0031] 图3B显示在连接体区中具有“海中岛”材料布置的细长构件的构形。
- [0032] 图3C显示图3A的连接体区中的“海中岛”布置排列的展开图。
- [0033] 图3D显示在连接体区中具有“海中岛”材料布置的细长构件的构形,其中连接体区的“海”包含载体聚合物-活性剂共混物。
- [0034] 图3E显示在连接体区中具有“海中岛”材料布置的细长构件的构形,其中连接体区的“海”包含载体聚合物-活性剂共混物,并且其中“岛”具有多种直径。
- [0035] 图4A显示在连接体区中具有“海中岛”材料布置的臂区段的构形,以及在连接体区和载体聚合物-活性剂区之间的“锁钥”设计的构形。
- [0036] 图4B显示在连接体区中具有“海中岛”材料布置的臂区段的构形,以及在连接体区和载体聚合物-活性剂区之间的“锁钥”设计的构形。

[0037] 图4C显示在连接体区和载体聚合物-活性剂(载药聚合物)区之间具有“锁钥”设计的臂区段的另一种构形。锁钥连接体之一是时间依赖性连接体,而另一个锁越连接体是肠溶连接体。

[0038] 图4D显示在连接体区和载体聚合物-活性剂(载药聚合物)区之间具有“锁钥”设计的臂区段的另一种构形。锁钥连接体之一是时间依赖性连接体,而另一个锁越连接体是肠溶连接体。

[0039] 图5A显示在连接体区中具有“海中岛”材料布置的区段和在载体聚合物-活性剂区中具有“海中岛”材料布置区段的构形。

[0040] 图5B显示细长构件的构形,所述细长构件具有“海中岛”布置,其是在通过时间依赖性连接体和肠溶连接体连接在一起的结构聚合物的“海”中的载体聚合物-活性剂材料的“岛”。

[0041] 图6A显示用于胃驻留系统的分支的区段的多层实施方案。

[0042] 图6B显示具有通过时间依赖性连接体和肠溶连接体连接的多层载体聚合物-活性剂区段的细长构件的多层实施方案。

[0043] 图7A显示具有I-束型内部强化的区段的实施方案。

[0044] 图7B显示具有I-束型内部强化的细长构件的实施方案。

[0045] 图8A显示具有桁架型内部强化的区段的实施方案。

[0046] 图8B显示具有桁架型内部强化的细长构件的实施方案。

[0047] 图9A显示具有带孔(多孔)外部支持物的区段的实施方案。

[0048] 图9B显示具有带孔(多孔)外部支持物的细长构件的实施方案。

[0049] 图9C显示具有带孔(多孔)外部支持物的细长构件的实施方案。

[0050] 图10A显示具有六个细长臂的胃驻留系统的实施方案的细长臂的布置,其中臂横截面是三角形的。

[0051] 图10B显示具有六个细长臂的胃驻留系统的实施方案的细长臂的布置,其中臂横截面是楔形的。

[0052] 图10C显示压实状态下的胃驻留系统,其具有带有圆形尖端的细长臂。

[0053] 图11A显示用于外部强化药物臂的示例性结构(脊柱(spine))的示意图。

[0054] 图11B显示用于外部强化药物臂的示例性结构(外骨架(exoskeleton))的示意图。

[0055] 图11C显示图11B中示例的结构的照片。

[0056] 图11D显示外部强化对药物臂机械强度的结果。

[0057] 图12A显示本发明共挤出方法的示意图。

[0058] 图12B显示本发明另一种共挤出方法的示意图。

[0059] 图12C显示通过图12A中示例的本发明的共挤出方法制备的细长构件。

[0060] 图12D显示通过图12B中示例的本发明的共挤出方法制备的细长构件。

[0061] 图13显示拉伸试验对共挤出臂的结果。

[0062] 图14显示对于多种制剂他克莫司随时间的释放特性。

## 发明详述

[0064] 定义

[0065] “载体聚合物”是适合与用于本发明的活性剂例如药物共混的聚合物。

[0066] “活性剂”是预期用于在患者、个体或受试者中治疗、诊断或营养应用的任何物质。活性剂包括但不限于药物、营养物、维生素和矿物质。

[0067] 将“分散剂”定义为有助于活性剂粒度最小化和活性剂颗粒分散于载体聚合物基质中的物质。即分散剂有助于在系统制备过程中最小化或防止颗粒聚集或絮凝。因此，分散剂具有抗聚集活性和抗絮凝活性，并且有助于维持活性剂颗粒在载体聚合物基质中的均匀分布。

[0068] “赋形剂”是加入到治疗剂制剂中而非活性剂本身的任何物质。赋形剂包括但不限于粘合剂、包衣剂、稀释剂、崩解剂、乳化剂、矫味剂、助流剂、润滑剂和防腐剂。分散剂的具体类别落入赋形剂的更通常的类别中。

[0069] “弹性聚合物”或“弹性体”（也称作“抗张聚合物”）是能够被施加的力从其原始形状变形一定时间期限，然后一旦除去施加的力则基本上恢复至其原始形状的聚合物。

[0070] “偶联聚合物”是适合于降任何其它聚合物偶联在一起的聚合物，例如将第一载体聚合物-活性剂组件偶联至第二载体聚合物-活性剂组件的聚合物。偶联聚合物通常在其它组件之间形成连接体区。

[0071] “时间依赖性聚合物”或“时间依赖性偶联聚合物”是当胃驻留系统在胃中展开时以时间依赖性方式降解的聚合物。时间依赖性聚合物通常不受胃中正常pH变化的影响。

[0072] “基本上恒定的血浆水平”是指保持在胃驻留系统驻留在胃中的期限内测定的平均血浆水平加或减25%内的血浆水平。

[0073] “亲水性治疗剂”、“亲水性活性剂”或“亲水性药物”是易于溶于水的活性剂。将亲水性活性剂定义为在水中具有1mg/mL或以上的溶解度的活性剂。可选择的是，可以将亲水性活性剂定义为在1-辛醇/水系统中具有小于0.5的 $\log P_{\text{oct}}$  ( $\log$ 分配系数 $P_{\text{oct}}$ ，其中 $P_{\text{oct}} = (1\text{-辛醇中的浓度}) / (\text{H}_2\text{O中的浓度})$ )的活性剂。测定溶解度或 $\log P_{\text{oct}}$ 时的pH为1.6，近似胃环境。

[0074] “疏水性治疗剂”、“疏水性活性剂”或“疏水性药物”是不易溶于水的活性剂。将疏水性活性剂定义为在水中具有小于1mg/mL的溶解度的活性剂。可选择的是，可以将疏水性活性剂定义为在1-辛醇/水系统中具有大于1的 $\log P_{\text{oct}}$  ( $\log$ 分配系数)的活性剂。可选择的是，将疏水性治疗剂定义为在乙醇中的溶解度高于在水中的溶解度的活性剂。可选择的是，可以将疏水性治疗剂定义为在40%乙醇/60%模拟胃液中的溶解度高于在100%模拟胃液中的溶解度的活性剂。

[0075] “生物相容的”在用于描述材料或系统时表示在接触生物体例如人时该材料或系统不会引起不良反应或仅导致最低限度的、可耐受的不良反应。在胃驻留系统的上下文中，评价在胃肠道环境中的生物相容性。

[0076] “患者”、“个体”或“受试者”是指哺乳动物，优选人或家畜动物，例如狗或猫。在优选的实施方案中，患者、个体或受试者是人。

[0077] 如本文所用的颗粒的“直径”是指颗粒的最长尺寸。

[0078] 将用本文公开的系统和方法“治疗”疾病或障碍定义为将本文公开的一种或多种系统与或不与另外的活性剂一起施用于有此需要的患者，以减少或消除疾病或障碍或者疾病或障碍的一种或多种症状，或延缓疾病或障碍或者疾病或障碍的一种或多种症状的进

展,或降低疾病或障碍或者疾病或障碍的一种或多种症状的严重性。将用本文公开的系统和方法“抑制”疾病或障碍被定义为将本文公开的一种或多种系统与或不与另外的治疗剂一起施用于有此需要的患者,以抑制疾病或障碍的临床表现或者抑制疾病或障碍的不良症状的表现。治疗和抑制之间的区别在于治疗发生在疾病或障碍的不良症状表现在患者中之后,而抑制发生在疾病或障碍的不良症状出现在患者中之前。抑制可以是部分的,基本上完全的或完全的。由于一些疾病或障碍是遗传的,所以可以使用遗传筛查来鉴定处于疾病或障碍风险中的患者。然后可以使用本发明的系统和方法来治疗处于发生疾病或障碍的临床症状的风险中的无症状患者,以便抑制任何不良症状的出现。

[0079] 将本文公开的系统“治疗用途”定义为使用本文公开的一种或多种系统治疗如上定义的疾病或障碍。治疗剂例如药物的“治疗有效量”是活性剂的量,其当施用于患者时足以减少或消除疾病或障碍或者疾病或障碍的一种或多种症状,或延缓疾病或障碍或者疾病或障碍的一种或多种症状的进展,或降低疾病或障碍或者疾病或障碍的一种或多种症状的严重程度。治疗有效量可以作为单剂量施用于患者,或者可以分成和作为多剂量施用。

[0080] 将本文公开的系统“预防用途”定义为使用本文公开的一个或多种系统抑制如上定义的疾病或障碍。治疗剂的“预防有效量”是活性剂的量,其在施用于患者时足以抑制疾病或障碍的临床表现,或者抑制疾病或障碍的不良症状的表现。预防有效量可以作为单剂量施用于患者,或者可以分成和作为多剂量施用。

[0081] 如本文所用,单数形式“一种(a)”、“一种(an)”和“该(the)”包括复数相应物,另有指示或上下文中另有清楚描述的除外。

[0082] 当本文使用术语“约”或术语“近似”来表达数值时,应当理解,包括指定的值以及合理地接近所指定的值的值。例如,“约50°C”或“近似50°C”的描述既包括50°C本身的公开,也包括接近50°C的值的公开。因此,短语“约X”或“近似X”包括数值X本身的描述。如果指示了一个范围,例如“近似50°C-60°C”或“约50°C-60°C”,则应当理解包括端点指定的值,以及对于每个端点或两个端点包括接近每个端点或两个端点的值;即“近似50°C-60°C”(或“约50°C-60°C”)相当于同时叙述“50°C-60°C”和“近似50°C-近似60°C”(或“约50°C-60°C”)。

[0083] 关于本说明书中公开的数值范围,可以将任何公开的组分上限与该组分的任何公开的下限结合以提供范围(条件是上限大于组合它的下限)。本文明确地设想了所公开的上限和下限的这些组合中的每一个。例如,如果给定特定组分的量的范围为10%-30%、10%-12%和15%-20%,则也设想范围为10%-20%和15%-30%,而15%下限和12%上限的组合是不可能的,并且因此不被设想。

[0084] 除非另有说明,否则组合物中成分的百分数表示为重量百分数或重量/重量百分数。应当理解,提及组合物中的相对重量百分数时,推定组合物中所有组分的总重量百分数总计加和至100。进一步应当理解,一种或多种组分的相对重量百分数可以向上或向下调整,使得组合物中组分的重量百分数合并总计为100,条件是哪任何特定组分的重量百分数不超出对该组分规定的范围的限度。

[0085] 本文描述的一些实施方案关于它们的多种要素被记载为“包括”或“包含”。在可选择的实施方案中,那些要素可以用应用于那些要素的过渡性短语“基本上由.....组成”或“主要由.....组成”来叙述。在进一步可选择的实施方案中,那些要素可以用应用于那些要素的过渡短语“由.....组成”或“由.....构成”来叙述。因此,例如如果组合物或方法

在本文中公开为包含A和B,则用于该组合物或方法“基本上由A和B组成”的可选择的实施方案以及用于该组合物或方法的“由A和B组成”的可选择的实施方案也被认为已经在本文中公开。同样,关于它们的多种要素被叙述为“基本上由.....组成”或“由...组成”的实施方案也可被叙述为应用于这些要素的“包含”。最后,关于它们的多种要素被叙述为“基本上由...组成”的实施方案也可以被叙述为应用于那些要素的“由...组成”,并且关于它们的多种要素被叙述为“由...组成”的实施方案也可以被叙述为应用于那些要素的“基本上由...组成”。

[0086] 当组合物或系统被描述为“基本上由所列要素组成”时,该组合物或系统包含明确列出的要素,并且可以包含其它不会实质性影响待治疗病症的要素(用于治疗病症的组合物)或所述系统的性质(对于包含系统的组合物)。然而,组合物或系统或者不包含任何实质上影响待治疗病症的其它要素,而不是明确列出的那些要素(用于治疗系统的组合物),或者不包含实质上影响系统性质的任何其它要素(对于包含系统的组合物);或者如果组合物或系统确实包含除列出的可能实质上影响待治疗病症或系统性质以外的额外要素,则该组合物或系统不包含足够的浓度或量的实质上影响待治疗的病症或系统性质的那些额外的要素。当方法被描述为“基本上由列出的步骤组成”时,该方法包含列出的步骤,并且可以包含其它步骤,该步骤不实质上影响由该方法治疗的病症或该方法制备的系统的特性,但是该方法不包含除了明确列出的那些步骤之外的实质上影响待治疗的病症或生制备的系统的任何其它步骤。

[0087] 本公开提供了几个实施方案。如果可能的话,预期来自任何实施方案的任何特征可以与任何其它实施方案中的任何特征组合。以这种方式,所公开的特征的混合配置在本发明的范围内。

[0088] 除了本文公开的实施方案和方法之外,胃驻留系统的另外的实施方案,以及制备和使用这种系统的方法公开于国际专利申请号W0 2015/191920、W0 2015/191925、W0 2017/070612和PCT/US2016/065453,其全部内容通过引用并入本文。

[0089] 完整系统构形

[0090] 本发明特别地提供了胃驻留系统组件,其被设计成在驻留在胃中时提供特定的机械性质和定制的药物释放速率。本文所述的组件适用于多种胃驻留系统,包括但不限于星形胃驻留系统和环形胃驻留系统。

[0091] 胃驻留系统的“星形”构形也称为“星”(或“星号”)构形。在图1A中图示显示了星形系统100的实例。多个细长构件或“臂”(为了清楚起见仅标记一个这样的臂108)固定到盘形中心弹性体106上。图1A中描绘的细长构件或臂由区段102和103组成,通过偶联聚合物或连接体区104(为了清楚起见,组件仅在一个臂中标记)连接,其用作连接体区。这种构形允许系统在中心弹性体处折叠或压实。图1B显示图1A的胃驻留系统的折叠构形190(为清楚起见,图1B中仅示出了两个臂)。图1B的区段192和193、连接体区194、弹性体196和臂198分别对应于图1A的区段102和103、连接体区104、弹性体106和臂108。当折叠时,系统的总长度减少约两倍,并且系统可以方便地放置在容器中,例如胶囊或适于口服施用的其它容器。当胶囊到达胃时,胶囊溶解,释放胃驻留系统。然后胃驻留系统展开成其未压实状态,其在胃中保留所需的驻留期。

[0092] 在一些实施方案中,星形系统可以具有仅由一个区段组成的细长构件或臂,其通

过连接体区连接到中心弹性体。这对应于图1A,省略了区段103。

[0093] 图1C显示用于胃驻留系统的另外的可能的整体构形120,其是环形构形。区段122通过偶联聚合物或连接体区124连接(为清楚起见,仅标记一个区段和一个偶联连接)。在该设计中,偶联聚合物/连接体区还必须起到弹性体的作用,以使环能够被扭曲成压实状态,以便放置在容器(例如胶囊)中。

[0094] 在星形构形的一个实施方案中,区段102和103包含与活性剂或药物共混的载体聚合物。在环形构形的一个实施方案中,区段122包含与活性剂或药物共混的载体聚合物。

[0095] 用作连接体区的胃驻留系统的偶联聚合物被设计成在系统在胃中驻留期间以受控方式逐渐分解。如果胃驻留系统以完整的形式过早地进入小肠,则该系统被设计成更快地分解以避免肠梗阻。这可以通过使用肠溶聚合物作为偶联聚合物而容易地实现。肠溶聚合物对胃中遇到的酸性pH水平具有相对抗性,但在十二指肠中发现的更高pH水平下迅速溶解。使用肠溶偶联聚合物作为安全元件可防止完整的胃驻留系统不希望地进入小肠。肠溶偶联聚合物的使用还提供了在其设计的驻留时间之前去除胃内驻留系统的方式;如果需要去除系统,则患者可以饮用温和的碱性溶液,例如碳酸氢钠溶液,或者服用抗酸制剂,例如水合氢氧化镁(氧化镁乳)或碳酸钙,这会提高胃中的pH水平并且引起肠溶偶联聚合物的快速降解。然后胃驻留系统将分开并且从患者身上消除。在图1A所示的系统中,至少用于偶联104的偶联聚合物由这种肠溶聚合物制成。

[0096] 在另外的实施方案中,可以使用时间依赖性偶联聚合物或连接体。这种时间依赖性偶联聚合物或连接体以可预测的、时间依赖的方式降解。在一些实施方案中,时间依赖性偶联聚合物或连接体的降解可能不受胃肠系统的pH变化的影响。

[0097] 在另外的实施方案中,不同类型的连接体可以用于胃驻留系统。也就是说,可以使用肠溶连接体(或肠溶偶联聚合物)和时间依赖性连接体(或时间依赖性偶联聚合物)。在一些实施方案中,星形系统的单个细长构件(臂)可以在区段之间的一些连接体区使用肠溶连接体,并且在区段之间的其它连接体区使用时间依赖性连接体。图2C中示出了这种细长构件的实例,其中在第一区段和第二区段之间使用时间依赖性连接体区,并且在第二区段和第三区段之间使用肠溶连接体。图2D中示出了这种细长构件的另一个实例,其中在第一区段和第二区段之间使用时间依赖性连接体区,在第二区段和第三区段之间使用肠溶连接体,并且在第三段和第四段之间使用另一个肠溶连接体。图2E中示出了这种细长构件的另一个实例,其中在第一区段和第二区段之间使用时间依赖性连接体区,在第二区段和第三区段之间使用肠溶连接体,在第三区段和第四区段之间使用另一种肠溶连接体,并且在第四区段和第五区段之间使用另一种肠溶连接体。在一些实施方案中,星形系统的单个细长构件(臂)可以在区段之间的相同连接处使用一种或多种肠溶连接体和一种或多种时间依赖性连接体;即两个区段通过两个或更多个连接体区连接,其中至少一个连接体区是肠溶偶联聚合物或连接体并且至少一个连接体区是时间依赖性偶联聚合物或连接体。在一些实施方案中,在区段之间的不同连接体区,星形系统的单个细长构件(臂)可以仅使用一种类型的连接体-即仅仅是肠溶连接体或仅仅是时间依赖性连接体,但是星形系统至少可以是至少一个臂仅具有肠溶连接体并且至少一个臂仅具有时间依赖性连接体。

[0098] 多个连接体区的使用允许胃驻留系统在所需的驻留时间后破碎成相对小的小块,以便更容易地通过胃肠道。本文所述的制备方法,包括共挤出和三维打印,提供了添加另外

的连接体区的相对简单的方式,而不会使胃驻留系统的制备复杂化。相反,早期的方法需要分别制备每个载体聚合物-活性剂区段和每个连接体区,然后是区的端到端组装;在这样的方法中,添加每个另外的连接体区需要两个另外的步骤来连接连接体区到通过连接体区连接在一起的区段的端部。

[0099] 连接体区通常为约100微米至约2毫米宽,例如约200um-约2000um,约300um-约2000um,约400um-约2000um,约500um-约2000um,约600um-约2000um,约700um-约2000um,约800um-约2000um,约900um-约2000um,约1000um-约2000um,约1100um-约2000um,约1200um-约2000um,约1300um-约2000um,约1400um-约2000um,约1500um-约2000um,约1600um-约2000um,约1700um-约2000um,约1800um-约2000um,约1900um-约2000um,约200um-约1000um,约300um-约1000um,约400um-约1000um,约500um-约1000um,约600um-约1000um,约700um-约1000um,约800um-约1000um,或约900um-约1000um;或约100um-约900um,约100um-约800um,约100um-约700um,约100um-约600um,约100um-约500um,约100um-约400um,约100um-约300um,或约100um-约200um。连接体区可以为约100um,约200um,约300um,约400um,约500um,约600um,约700um,约800um,约900um,约1000um宽,约1100um宽,约1200um宽,约1300um宽,约1400um宽,约1500um宽,约1600um宽,约1700um宽,约1800um宽,约1900um宽,或约2000um宽,其中每个值可以加或减50um( $\pm 50um$ )。

[0100] 星形系统的中心弹性体聚合物,例如图1A的聚合物106,通常不是肠溶聚合物;然而,如果需要和实用,中心弹性体聚合物也可以由这种肠溶聚合物制成。在环形系统,例如图1C所示的环形系统中,至少一个并且优选所有的偶联124由这种肠溶聚合物制成。

[0101] 中心弹性体应当具有特定的硬度和压缩永久变形。硬度是重要的,因为它决定了剂型的折叠力以及它是否会留在胃中;优选的范围是约60-约90A。压缩永久变形应该尽可能低,以避免当以其压实构形储存在胶囊中时胃驻留系统的永久变形。优选的范围是约10%-约20%的范围。符合这些要求的材料是来自Dow Corning的QP1系列液体硅橡胶。在一个实施方案中,可以使用QP1-270(70A硬度)。

[0102] 系统臂和区段设计

[0103] 区段形状

[0104] 用于星形胃递送系统的细长构件或臂可以具有多种形状。适合于星形构形的细长构件通常也可用于环形构形。在一些实施方案中,形成胃驻留系统的臂的区段是圆柱形的(即它们具有圆形横截面)。在一些实施方案中,形成胃驻留系统的臂的区段是长方形棱柱(即它们具有长方形横截面),例如正方形棱柱(具有正方形横截面)。在一些实施例中,形成胃驻留系统的臂的区段是三角形棱柱(即它们具有三角形横截面)。图6A、图6B、图7A、图7B、图8A、图8B、图9A、图9B和图9C示出了作为三角形棱柱的区段的实例。如果期望和实用,不同形状的臂可以在相同的胃驻留系统中组合。如果期望和实用,不同形状的区段可以组合在胃驻留系统的同一臂中。在一个实施方案中,单个胃驻留系统中的所有臂和所有臂区段具有相同的形状(例如全部是圆柱形;全部是三角形棱柱;全部是长方形棱柱)。图10A中左侧示出了三角形横截面。具有六个细长构件的胃驻留系统1030的细长构件的三角形横截面的布置在图10A中的右侧示出;仅标记了一个细长构件(1010)。胃驻留系统封闭在容器或胶囊1020中。由此形成的六边形的顶点将在系统处于其压实形式时在保留的胶囊上施加应力。

[0105] 具有多边形形状的横截面的臂(例如具有三角形横截面、长方形横截面或正方形

横截面的臂),或具有尖锐边缘的臂(例如具有饼形横截面的臂)可以具有圆角和边缘,以强化体内安全性。也就是说,不是在交叉边缘或平面之间具有急剧过渡,而是使用弧从一个边缘或平面过渡到另一个边缘或平面。因此,“三角形横截面”包括具有近似三角形形状的横截面,例如具有圆角的三角形。具有三角形横截面的臂包括其中边缘是圆形的并且臂端部的角是圆形的臂。具有圆角的臂横截面的实例在图2A中示出;圆角由标记为 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $R_3$ 的箭头标记。圆角和边缘也称为圆角(fillet corner),内圆角/圆角边缘或内圆角边缘。具有长方形横截面的臂包括其中边缘是圆形的并且臂端部的角是圆形的臂;具有圆角的长方形的形状有时被称为长椭圆(rectellipse)。具有正方形横截面的臂包括其中边缘是圆形的并且臂端部的角是圆形的臂;具有圆角的正方形的形状有时被称为方圆形(squircle)。因此,在本文所述的任何系统的优选实施方案中,臂,臂区段或细长构件的所有尖锐边缘或角都是圆形或圆角的。

[0106] 在优选的实施方案中,用于星形胃递送系统的细长构件或臂的横截面是圆形截面的截面,其中圆形截面由位于同一平面内的圆柱的两个半径和半径相交的圆弧形成。两个半径之间的角度(弧的中心角)优选为约360度除以4、6或8,但可以是约360度除以2和12之间(包括端点)的任何整数。也就是说,描述为圆形截面的横截面类似于切片的饼,例如如图10B左侧所示的横截面可以称为饼形。这种用于星形系统中的细长构件的横截面允许胃驻留系统在压实时具有近似圆柱形的形状,如图10B的右侧所示,用于具有六个具有楔形横截面的细长构件的胃驻留系统1030(标记一个细长构件1010)。与图10A中的布置相比,图10B中的布置减轻了当系统处于其压实形式时容纳胶囊1020上的应力,并且还允许在细长构件中使用更多质量,因为胶囊中的空间被浪费更少。具有这种横截面的细长构件可以通过具有这种横截面的模具通过挤出制备。对于主体构形中的多个区的共挤出,例如挤出的片或带,可以使用压制模塑或热成型来形成具有来自挤出的主体构形的部分的这种横截面的细长构件。

[0107] 在另一个优选实施方案中,细长构件的端部的尖端是弯曲的,如图10C所示,而不是在尖端处具有平坦表面。这样的构形允许系统更贴合地装配到胶囊中,这有助于制备和储存,并且还有效地使用胶囊内的所有空间,允许在细长构件的尖端处的另外的载体聚合物-活性剂组合物。图10C显示弹性体1002,第一区段1004,第一连接体区1006,第二(或中间)区段1008,第二连接体区1010和第三(或最后)区段1012。最后段1012的端部或尖端以所述的贴合地装配到胶囊中的方式弯曲。

[0108] 区段组成:交替载体聚合物-活性剂区和连接体区

[0109] 图2A显示臂的一个实施方案的横截面,其为实心三角形棱柱的形状。三角形横截面的特征在于宽度 $W_1$ 、 $W_2$ 和 $W_3$ 的侧面,与具有相应的数字的侧面相对的相应角度 $\theta_1$ 、 $\theta_2$ 和 $\theta_3$ ,以及 $R_1$ 、 $R_2$ 和 $R_3$ 的圆角半径。臂的高度为 $H_1$ 。图2B显示了该臂的实施方案的侧视图。标记为A的区由载体聚合物-活性剂组成,而标记为B的区由连接体材料组成。每个区的长度独立于每个其它区的长度,如标记 $L_1$ 、 $L_2$ 、 $L_3$ 、 $L_4$ 和 $L_5$ 所示;臂的总长度是 $(L_1+L_2+L_3+L_4+L_5)$ 。

[0110] 该臂实施方案可以通过从挤出机装置轴向挤出材料来制备;即观察挤出臂材料出现的挤出机装置的端部,可以看到图2A的横截面。挤出将需要挤出适当长度(例如长度 $L_1$ 、 $L_3$ 和 $L_5$ )的载体聚合物-活性剂区(A区),然后挤出适当长度(例如长度 $L_2$ 、 $L_4$ )的连接体区(B区)。可以通过以 $L_1$ 、 $L_2$ 、 $L_3$ 、 $L_4$ 、 $L_5$ 的顺序粘附或偶联区段来组装最终臂实施方案。

[0111] 可选择的是,图2A和图2B的臂实施方案可以通过在垂直于臂或细长构件的纵向尺寸(最长尺寸)的方向上自挤出机装置挤出的材料来制备。也就是说,观察挤出臂材料出现的挤出机装置的面部,可以看到图2B的横截面。材料将被挤压成长方形块或长方形平行六面体-即具有 $H_1$ 、 $(L_1+L_2+L_3+L_4+L_5)$ 的尺寸和未指定长度的第三尺寸的片;块的挤出在该第三尺寸的方向,并且因此第三尺寸可以是需要的长度,条件是将足够的原料加入挤出装置中以产生所需的尺寸。然后可以以倾斜角度切割长方形块或片,以制备实心三角形棱柱。(也就是说,长方形块以一定角度被切割,该角度倾斜于由 $(L_1+L_2+L_3+L_4+L_5)$ 侧和沿着其挤出块的第三尺寸形成)。如果需要实心的长方形棱柱形状用于臂(未示出),长方形块可以以 $90^\circ$ 角而不是倾斜角切割。如果需要饼形横截面,则可以以倾斜角度切割材料,然后在其上进行第二次切割以形成弯曲的弧形。可选择的是,如果需要饼形横截面,则可以将材料切割成三角形棱柱、长方形棱柱或其它合适尺寸的形状,然后压缩模制或压印成所需形状。下面参考实施例2、图12A、图12B、图12C、图12D和图13进一步描述该共挤出方法。

[0112] 区段组成:“海中岛”连接体区

[0113] 可以制备一些臂实施方案作为通过“海中岛”连接体区连接的载体聚合物-活性剂区段。图3A、图3B和图3C显示了这种连接体区的实例。在图3A中,区段304和308通过“海中岛”连接体区306连接,而区段302和304通过另一个“海中岛”连接体区连接(出现在线区段 $L_2$ 以上,但没有另外标记)。在用于连接体区的海中岛构形中,第一连接体材料包含“海”,在图3C中由324表示。第二连接体材料的许多部分包含“岛”(图3C中标记了一个这样的岛322),其放置在第一连接体材料的“海”中。连接体区通常符合臂的整体构形;即如果臂为三角形棱柱的形状,则连接体区也将是三角形棱柱的形状。

[0114] 形成第一连接体材料的海中岛的第二连接体材料或连接体岛材料可以以多种构形放置在海中。在图3A和图3B中,岛是圆柱形的形式,其在横向于臂的整体纵向(轴向)方向的方向上穿透海。图3A中的插图显示了直径为 $D_1$ 的岛(标记为“C”)。岛区可以从连接体区表面上的一个位置进入连接体区并且穿过“连接体海”以从连接体区表面上的另一个位置出现。该构形可以通过共挤出或通过三维打印来制备。岛可以从连接体区表面上的一个位置进入连接体区,并且终止于连接体区的内部;这种构形可以通过三维打印制备。

[0115] “岛”的直径对于所有岛可以是一致的,或者可以在岛之间变化,例如图3E中所示的布置。连接体区中岛的直径不应当超过连接体区的宽度。在一个实施方案中,岛独立地具有如下直径:约1 $\mu\text{m}$ -约100 $\mu\text{m}$ ,例如约1 $\mu\text{m}$ -约90 $\mu\text{m}$ ,约1 $\mu\text{m}$ -约80 $\mu\text{m}$ ,约1 $\mu\text{m}$ -约70 $\mu\text{m}$ ,约1 $\mu\text{m}$ -约60 $\mu\text{m}$ ,约1 $\mu\text{m}$ -约50 $\mu\text{m}$ ,约1 $\mu\text{m}$ -约40 $\mu\text{m}$ ,约1 $\mu\text{m}$ -约30 $\mu\text{m}$ ,约1 $\mu\text{m}$ -约20 $\mu\text{m}$ ,或约1 $\mu\text{m}$ -约10 $\mu\text{m}$ ;或约10 $\mu\text{m}$ -约100 $\mu\text{m}$ ,约20 $\mu\text{m}$ -约100 $\mu\text{m}$ ,约30 $\mu\text{m}$ -约100 $\mu\text{m}$ ,约40 $\mu\text{m}$ -约100 $\mu\text{m}$ ,约50 $\mu\text{m}$ -约100 $\mu\text{m}$ ,约60 $\mu\text{m}$ -约100 $\mu\text{m}$ ,约70 $\mu\text{m}$ -约100 $\mu\text{m}$ ,约80 $\mu\text{m}$ -约100 $\mu\text{m}$ ,或约90 $\mu\text{m}$ -约100 $\mu\text{m}$ 。岛可以独立地具有如下直径:约10 $\mu\text{m}$ ,约20 $\mu\text{m}$ ,约30 $\mu\text{m}$ ,约40 $\mu\text{m}$ ,约50 $\mu\text{m}$ ,约60 $\mu\text{m}$ ,约70 $\mu\text{m}$ ,约80 $\mu\text{m}$ ,约90 $\mu\text{m}$ ,或约100 $\mu\text{m}$ ,其中每个值可以加或减约5 $\mu\text{m}$ ( $\pm 5\mu\text{m}$ )。岛可以独立地具有如下直径:约1 $\mu\text{m}$ ,约2 $\mu\text{m}$ ,约3 $\mu\text{m}$ ,约4 $\mu\text{m}$ ,约5 $\mu\text{m}$ ,约6 $\mu\text{m}$ ,约7 $\mu\text{m}$ ,约8 $\mu\text{m}$ ,约9 $\mu\text{m}$ ,或约10 $\mu\text{m}$ 。

[0116] 虽然岛在图中被描绘为圆形横截面,但它们可以是能够通过共挤出或通过三维打印制备的任何形状。对于非圆形横截面,上面给出的直径的尺寸范围是非圆形区的最长横截面尺寸的尺寸范围(例如,当岛是椭圆形时的长轴)。

[0117] 多种材料可以用于第一连接体材料(“海”)。在一个实施方案中,形成通过连接体

区连接的区段的相同载体聚合物-活性剂共混物也可用作第一连接体材料。这种布置在图3D中示出。该实施方案具有简化共挤出制备的优点,因为在区段的共挤出期间仅需要添加岛。如果使用三维打印制备该实施方案,则使用载体聚合物-活性剂共混物材料作为第一连接剂材料将使三维打印机所需的不同聚合物输入的数量最小化。这也可以在胃中驻留期间提供相对强的连接体区。

[0118] 在一个实施方案中,不含活性剂的载体聚合物可以用作第一连接体材料,其可有助于促进载体聚合物-共混物区段与连接体区之间的接合。

[0119] 聚己内酯(PCL)是用作“海”材料的优选材料。在另一个实施方案中,聚二噁烷酮用作“海”材料。在另外的实施方案中,“海”材料可以包含亲水性纤维素衍生物(例如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠),乙酸邻苯二甲酸纤维素,聚(乙烯基吡咯烷酮),乙烯/乙烯醇共聚物,聚(乙烯醇),羧乙基聚合物(卡波姆),Carbopol®酸性羧基聚合物,聚卡波非,聚(环氧乙烷)(Polyox WSR),多糖及其衍生物,聚环氧乙烷,聚乙二醇,脱乙酰壳多糖,藻酸盐,果胶,阿拉伯胶,黄蓍胶,瓜尔胶,刺槐豆胶,乙烯基吡咯烷酮乙酸乙烯酯共聚物,葡聚糖,天然树胶,琼脂,琼脂糖,海藻酸钠,角叉菜胶,墨角藻聚糖,帚叉藻聚糖,昆布多糖,沙菜,麒麟菜,阿拉伯树胶,印度树胶,刺梧桐树胶,阿拉伯半乳聚糖(arabinoglactan),支链淀粉,明胶,结冷胶,透明质酸,芽霉菌糖,硬葡聚糖,黄原胶,木糖葡聚糖,马来酸酐共聚物,乙烯马来酸酐共聚物,聚(甲基丙烯酸羟乙酯),铵基甲基丙烯酸酯共聚物(例如Eudragit RL或Eudragit RS),聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯)(Eudragit NE),Eudragit E(基于二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯和中性甲基丙烯酸酯的阳离子共聚物),聚(丙烯酸),聚甲基丙烯酸酯/聚乙基丙烯酸酯例如聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸乙酯,聚内酯例如聚(己内酯),聚酸酐例如聚[双-(对-羧基苯氧基)-丙烷酐]、聚(对苯二甲酸酐),多肽例如聚赖氨酸、聚谷氨酸,聚(原酸酯)例如DETOSU与二醇例如己二醇、癸二醇、环己烷二甲醇、乙二醇、聚乙二醇的共聚物,并且在此引入作为参考,在美国专利号4,304,767中描述和公开的那些聚(原酸)酯,淀粉,特别是预胶化淀粉和基于淀粉的聚合物,卡波姆,麦芽糖糊精,淀粉麦芽糖糊精,葡聚糖,聚(2-乙基-2-噁唑啉),聚(乙烯亚胺),聚氨酯,聚(乳酸),聚(乙醇酸),聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA),聚羧基烷酸酯,聚羧基丁酸酯,以及它们的共聚物、混合物、共混物和组合。

[0120] 如果使用载体聚合物(有或没有活性剂)产生不允许系统在所需的驻留时间后分裂的连接体区,则可以使用单独的聚合物作为第一连接体材料。在一个实施方案中,肠溶聚合物可用作第一连接体材料。在一个实施方案中,时间依赖性聚合物可用作第一连接体材料。在一个实施方案中,使用低分子量的聚己内酯。在一个实施方案中,将弱化剂与载体聚合物混合以形成第一连接体材料;例如,巴西棕榈蜡、石蜡或RH40可以与载体聚合物(例如聚己内酯)混合以产生更弱的聚合物用于连接体区。

[0121] 多种材料也可用作第二连接体材料(“岛”)。在一个实施方案中,肠溶聚合物可以用作第二连接体材料。在一个实施方案中,时间依赖性聚合物可以用作第二连接体材料。“岛”材料可以包括一种或多种羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMC-AS)、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙酸邻苯二甲酸纤维素、纤维素乙酸琥珀酸酯、甲基纤维素邻苯二甲酸酯、乙基羧基纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、聚丁酸乙烯乙酸酯、乙酸乙酯-马来酸酐共聚物、苯乙烯-马来酸单酯共聚物、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙

烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸-丙烯酸辛酯共聚物、虫胶、聚(甲基乙烯基醚/马来酸)单乙酯、聚(甲基乙烯基醚/马来酸)正丁酯,以及它们的共聚物、混合物、共混物和组合。

[0122] 对于在疏水性结构聚合物的海中布置为岛或通道的肠溶或时间依赖性聚合物,时间依赖性肠溶连接体材料降解或溶解所需的时间取决于水渗透到聚合物基质中的速率。水进入聚合物岛的扩散时间可以近似为 $t \sim L^2/2D$ ,其中L是水渗透的距离,并且D是聚合物中水的扩散率。对于给定的几何形状,可以通过改变材料的扩散性来调节水的扩散时间。聚合物的扩散性可以通过与填充物或其它聚合物共混来调节。例如,水通过聚甲基丙烯酸甲酯毛细管渗透到制剂中心(对于PMMA中的水,距离 $L=1.5\text{mm}$ 并且 $D \sim 3.35e-8\text{cm}^2/\text{s}$ )将需要 $\sim 3.9$ 天。为了历经8天将水渗透到基质中 $1.5\text{mm}$ ,聚合物中水的扩散率将达到 $1.6e-8\text{cm}^2/\text{s}$ 。

[0123] 区段组成:载体聚合物-活性剂和连接体区之间的互锁连接(“锁钥”连接)

[0124] 臂中使用的连接体区沿其长度可以具有一致的尺寸,例如在图2B中的臂图像的区B中所示的实施方案中。可选择的是,连接体区沿其长度可具有可变尺寸,如图4A,图4B,图4C和图4D所示。图4A、图4B、图4C和图4D中的连接体区具有从连接体区的主体延伸到由载体聚合物-活性剂材料组成的区段中的部分,为互锁或“锁钥”构形。在一些实施方案中,由载体聚合物-活性剂材料组成的一个或多个区段的一部分从载体聚合物-活性剂区段的主体延伸到连接体区中,再次为互锁或“锁钥”构形。在一些实施方案中,一个或多个连接体区的一部分从连接体区的主体延伸到载体聚合物-活性剂区段中并且由载体聚合物-活性剂材料构成的一个或多个区段的一部分从载体聚合物-活性剂区段的主体延伸到连接体区。

[0125] 载体聚合物-活性剂材料和连接体区通过将连接体区中的凸起与载体聚合物-活性剂材料中的凹部配合在一起而形成互锁连接(例如图4A、图4B、图4C和图4D中所示),或者通过将载体聚合物-活性剂材料中的凸起与连接体区中的凹部配合在一起,或者通过将连接体区中的凸起与载体聚合物-活性剂材料中的凹部配合在一起并且通过将载体聚合物-活性剂材料中的凸起与连接体区中的凹部配合在一起。这些互锁连接提供了连接体区和包含载体聚合物-活性剂材料的区段之间的强化的结合。

[0126] 互锁连接构形中的连接体区可以另外包含海中岛聚合物,如图4A或图4B中所示。图4C和图4D显示没有海中岛聚合物的互锁连接体。在图4C和图4D中,一个互锁连接体区是时间依赖性连接体,而另一个互锁连接体区是肠溶连接体。

[0127] 在一个实施方案中,如上所述的互锁区段通过三维打印制备。在一个实施方案中,如上所述的互锁区段通过共挤出制备。

[0128] 区段组成:“海中岛”载体聚合物-活性剂区

[0129] 可以制备包含载体聚合物-活性剂区段的一些臂实施方案,其是“海中岛”构形。在该实施方案中,一种或多种区段岛材料可以用于产生“海中岛”构形,其中载体聚合物-活性剂共混物包含区段海材料。图5A显示了这样的构形,其中载体聚合物-活性剂区段和连接体区都具有海中岛构形。然而,海中岛构形可以用于载体聚合物-活性剂区段,而不使用也具有海中岛构形的连接体区。也就是说,海中岛构形可以用于载体聚合物-活性剂区段,同时使用一致的连接体区,或者仅具有单一连接体材料的连接体区。这允许进一步调节胃驻留系统的性质。例如,相对可渗透材料的通道可以用作区段岛材料,允许液体,特别是水或胃液比仅区段的外部表面接触更大量的载体聚合物-活性剂区段海材料的表面积。可选择的

是,可以使用另外的一种或多种活性剂作为区段岛材料,用于组合施用。具有另外的一种或多种活性剂的区段岛材料可以相对快速洗脱或快速溶解,如果胃驻留系统进入胃中时需要推注剂量的另外的活性剂,或者一种或多种活性剂可以从区段岛材料中缓慢洗脱,用于逐渐共同递送另外的活性剂与区段海材料中载体聚合物-活性剂共混物中所含的活性剂。

[0130] 图5B显示细长构件的另一个实施方案,在连接体区之间的区段中具有海中岛构形。在该实施方案中,载体聚合物-活性剂共混物用作结构聚合物海中的岛,这显著放松了载体聚合物-活性剂共混物的机械完整性和稳定性的要求。软聚合物和蜡可以用作载体材料,例如Kolliphor RH40、巴西棕榈蜡、P407。可降解的聚合物,例如聚酸酐、聚磷腈和聚氰基丙烯酸酯也可以用作载体聚合物。在这种构形中使用的结构聚合物应当具有高Young模量、拉伸强度和压缩强度,并且还需要与载体聚合物-活性剂共混物良好接合(即结构聚合物和载体聚合物应该是化学相容的并且具有相似的熔融温度)。可用于该构形的结构聚合物的实例是聚乳酸、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚乙烯和聚丙烯。

[0131] 区段组成:多层区段

[0132] 在一个实施方案中,胃驻留系统使用多层区段。图6A中示出了多层区段的一种实施方式的实例。该区段包含两层或更多层载体聚合物-活性剂共混物。该分层允许不同浓度的活性剂或药物。可以在所述层上产生活性剂或药物的浓度梯度,以从所述区段和/或从整个系统提供任何所需的活性剂或药物的释放速率。

[0133] 在一个实施方案中,多层区段包含两层或更多层,所述层包含载体聚合物-活性剂共混物,其中每层中的活性剂或药物浓度不同于所述区段的一个或多个相邻层的浓度。在一个实施方案中,多层区段包含两层或更多层,所述层包含载体聚合物-活性剂混合物,其中每层中活性剂或药物的浓度随着距区段中心的直径(或距离)的增加而降低。在一个实施方案中,多层区段包含两层或更多层,所述层包含载体聚合物-活性剂混合物,其中每层中活性剂或药物的浓度随着距区段中心的直径(或距离)的增加而增加。

[0134] 例如,制备载体聚合物-活性剂共混物的圆柱形区段,其具有三层,其中第一层包含直径为1mm的芯筒。第二层基本上是具有环形横截面的圆柱形管,其内径为1mm,并且外径为2mm,因此具有1mm的层厚度。第三(外)层也是具有环形横截面的圆柱形管,具有内径为2mm,并且外径为3mm,并且还具有1mm的层厚度。对于长度为10mm的区段,第一(核心)层的总体积将为约31.42立方毫米,第二层的体积将为约94.3mm<sup>3</sup>,并且第三层的体积将为约157mm<sup>3</sup>。第二层和第三层的体积是通过计算具有其外径并减去具有其内径的圆柱体积的圆柱体积来获得,例如,对于第三层, $V = [\pi \times (3\text{mm})^2 \times 10\text{mm}] - [\pi \times (2\text{mm})^2 \times 10\text{mm}]$ 。因此,第二层的体积是第一层的三倍,并且第三层的体积是第一层的五倍。可以调节区段层中活性剂或药物的浓度,使得每层含有大致等量的活性剂或药物。如果第三层,最大体积层中的浓度为C,那么第二层中使用的活性剂或药物的浓度可以是1.67乘以C,并且第一层中使用的活性剂或药物的浓度可以是5乘以C。可以调节所用活性剂或药物的浓度以提供活性剂或药物的任何所需洗脱速率;在前面的实例中,可能希望在第三(外)层中使用浓度为1C,在第二层中使用3C,并且在第一层中使用15C,以提供随时间的洗脱增加。可选择的是,活性剂或药物的洗脱可以随时间逐渐减少,例如,通过在第三层中使用浓度为1C,在第二层中使用浓度为1/2的C,并且在第一层中使用浓度为1/4的C。

[0135] 在进一步的实施方案中,可以在多层区段的不同载体聚合物-活性剂共混物层中

使用多于一种的活性剂或药物。在一个实施方案中,第一活性剂或药物存在于所述区段中的两层或更多层中的至少一层中,并且第二活性剂或药物也存在于所述区段中的两层或更多层中的至少一层中。在一个实施方案中,第一活性剂或药物存在于所述区段中的两层或更多层中的至少一层中,并且一种或多种另外的活性剂或药物(即第二活性剂或药物,第三活性剂或药物等)也存在于两层或更多层的至少一层中。在一个实施方案中,每层中仅存在一种活性剂(即每层仅包含一种活性剂)。在一个实施方案中,两种或更多种活性剂存在于至少一层中(即一层或多层可以含有两种或更多种活性剂)。

[0136] 图6B显示具有多个载体聚合物-活性剂层的细长构件的实施方案(在图中标记为药物-聚合物制剂)。为了补偿当药物从剂型表面释放时质量传递面积的减少,可以将具有不同释放速率的制剂分层,形成图6B中所示的层状结构。载体聚合物-活性剂(药物-聚合物)制剂1将是相对缓慢释放的制剂,而制剂4将是快速释放的制剂;制剂的释放速率的顺序是制剂1<制剂2<制剂3<制剂4。可以调节每层的释放速率和层厚度,以实现剂型的线性总释放速率。制剂1-4可以在活性剂或药物浓度(例如,活性剂或药物载量,制剂4>制剂3>制剂2>制剂1)或赋形剂浓度方面不同。

[0137] 区段组成:内部强化的区段

[0138] 通过将强化材料沉积到区段的内部部分中,通常在区段的中心区中,可以改善区段的强度。强化材料显著地放松了载体聚合物-活性剂材料的机械要求,因为其为该区段提供了主要的机械支持。强化材料沿着区段轴向延伸。多种形状和构形可以用于强化材料。I-束设计,例如图7A和图7B中所示的设计,提供了优异的扭转和弯曲强度,并且改善了载体聚合物-活性剂混合物和强化材料之间的界面。强化材料的桁架构形,例如图8A和图8B中所示的构形,使所需的强化材料的量最小化,同时仍提供优异的强度。强化材料可以具有I-束构形。强化材料可以具有H-束构形(其中H-束类似于I-束,但具有更宽的凸缘)。强化材料可以具有桁架构形。强化材料可以具有圆柱形构形。强化材料可以具有三角形棱柱构形(即具有三角形横截面的杆的构形)。强化材料可以具有“饼形”构形(即具有“饼形”横截面的杆的构形,其中“饼形”由三角形表示,其中三角形的一侧被圆弧代替;图10B中所示的臂的横截面是饼形横截面的实例)。强化材料可以具有长方形棱柱构形或正方形棱柱构形(即具有长方形或正方形横截面的杆的构形)。如果内部强化材料为多边形(例如三角形或正方形)形状,则任何或所有尖角和边缘都可以是圆的或圆角。强化材料可以包含纯载体聚合物,例如聚己内酯或聚二噁烷酮。强化材料可以基本上由纯载体聚合物组成,或由其组成,所述载体聚合物例如聚己内酯或聚二噁烷酮。强化材料可以包含载体聚合物,其中添加了其它组分。强化材料可以包含具有低活性剂或药物浓度的载体聚合物(即内部载体聚合物强化材料是载体聚合物-活性剂混合物,其活性剂浓度低于周围的载体聚合物-活性剂材料)。强化材料可以包含不含活性剂或药物的载体聚合物。强化材料可以包含另外的聚合物(即不同于载体聚合物的聚合物),例如聚乳酸、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚乙烯或聚丙烯。强化材料可以是非聚合物材料。

[0139] 强化材料可以沿区段的基本上完整长度轴向延伸。可选择的是,强化材料可以沿约50%,沿至少约50%,沿约60%,沿至少约60%,沿约70%,沿至少约70%,沿约80%,沿至少约80%,沿约90%,沿至少约90%,沿约95%,或沿至少约95%的区段完整长度轴向延伸。

[0140] 强化材料通常为沿区段内部的一个连续小段。然而,可以使用两小段、三小段或更

多小段强化材料,每小段沿区段内部的一部分轴向延伸。

[0141] 内部强化的区段可用于递送疏水性治疗剂或其盐的胃驻留系统。由于疏水剂或盐的低溶解度,必须将高比例的活性剂或盐与载体聚合物和所用的任何其它赋形剂混合。然而,这种高比例的活性剂或盐可以显著降低区段的机械强度。使用内部强化可以增加区段的机械强度。另外,由于区段的最内区是水或胃液渗透最困难的区,因此用强化材料代替载体聚合物-治疗剂的内部部分将对药物递送特性具有相对小的影响。实施例4和图14中的结果显示了具有疏水性药物他克莫司的内部强化区段,其中将聚己内酯臂浸入包含他克莫司和聚乙烯乙酸乙烯酯的溶液中。

[0142] 在一个实施方案中,本发明提供了用于向患者胃施用的胃驻留系统,其包含弹性体组件和多个至少三个载体聚合物-活性剂组件,其包含载体聚合物和治疗剂或其盐,其连接至弹性体组件,其中,多个载体聚合物-活性剂组件中的每一个是细长构件,其包含近端、远端和它们之间的外表面;其中每个细长构件的近端连接到弹性体组件上,并且从弹性体组件径向伸出,每个细长构件的远端未连接到弹性体组件并且位于距离弹性体组件比近端更大的径向距离处;其中至少一个区段还包含强化材料,其中强化材料沿着至少一个区段的内部轴向延伸;并且其中载体聚合物-活性剂组件包含疏水性治疗剂。在进一步的实施方案中,细长构件通过连接体区连接到弹性体组件;或者细长构件包含两个或更多个区段,其中区段通过连接体区连接;或者细长构件通过连接体区连接到弹性体组件,并且细长构件包含两个或更多个区段,其中区段通过连接体区连接。每个区段包含近端、远端和它们之间的外表面。在一个实施方案中,疏水性治疗剂在水中的溶解度低于约1mg/mL。在一个实施方案中,疏水性治疗剂在水中的溶解度低于约500微克/mL。在一个实施方案中,疏水性治疗剂在水中的溶解度低于约250微克/mL。在一个实施方案中,疏水性治疗剂在水中的溶解度低于约100微克/mL。在一个实施方案中,疏水性治疗剂在水中的溶解度低于约50微克/mL。在一个实施方案中,疏水性治疗剂在水中的溶解度低于约25微克/mL。在一个实施方案中,疏水性治疗剂在水中的溶解度低于约10微克/mL。在一个实施方案中,疏水性治疗剂在水中的溶解度低于约5微克/mL。在一个实施方案中,疏水性治疗剂在水中的溶解度低于约1微克/mL。在一个实施方案中,疏水性治疗剂在水中的溶解度为约1微克/mL至约1mg/mL,约1微克/mL至约500微克/mL,约1微克/mL至约250微克/mL,约1微克/mL-约100微克/mL,约1微克/mL-约50微克/mL,约1微克/mL-约25微克/mL,约1微克/mL-约10微克/mL,或约1微克/mL-约5微克/mL。

[0143] 可以通过任何适合的方法制备具有强化材料的区段,例如浸渍涂覆(实施例4中使用的)、共挤出或三维打印。

[0144] 因为细长构件或区段的机械强度主要来自强化材料,而不是载体聚合物,所以可以在载体聚合物-活性剂混合物中使用显著更多的活性剂,同时在没有强化材料的情况下使用维持细长构件的适合机械强度。因此,载体聚合物-活性剂混合物中的活性剂的量范围可以至多为约60%重量,至多约50%重量,或至多约40%重量,而没有强化材料,这样的高百分数不可能实现。因此,在一个实施方案中,活性剂的量范围可以为占载体聚合物-活性剂混合物重量的约1%-约60%,约10%-约60%,约20%-约60%,约30%-约60%,约40%-约60%,约50%-约60%,约1%-约50%,约1%-约40%,约1%-约30%,约1%-约20%,或约1%-约10%。

[0145] 此外,因为强化材料提供细长构件或区段的机械强度,所以另外的聚合物可以用作不适用于在强化材料不存在下的载体聚合物。当使用强化材料时,可以使用聚乙烯乙酸乙烯酯、泊洛沙姆407、普朗尼克P407、羟丙甲纤维素、Kolliphor RH40、聚乙烯己内酰胺、聚乙烯乙酸乙烯酯(PVAc)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇(PEG)、Soluplus(获自BASF;聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯和聚乙二醇的共聚物)、交聚维酮、Eudragits(E、EP0、RS、RL)、甲基丙烯酸甲酯、巴西棕榈蜡、聚(甲基乙烯基醚-alt-马来酸酐)、聚氧乙烯烷基醚、聚山梨酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、藻酸盐、聚右旋糖、聚二噁烷酮、聚甲基丙烯酸丁酯、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)及其混合物也可以用作与强化材料一起使用的载体聚合物。可选择的是,列为可以在不使用强化材料下用作载体聚合物的聚合物也可以用作使用强化材料下的载体聚合物;那些聚合物,包括聚己内酯和聚二噁烷酮在“用于载体聚合物-活性剂组件的载体聚合物”部分中举出。

[0146] 区段组成:作为外部支持物的有孔或多孔涂层

[0147] 通过使用有孔(穿孔)涂层或层可以改善区段的强度,所述涂层或层起到外部支持物的作用,例如图9A中所示。涂层或外部支持物显著放松了载体聚合物-活性剂材料的机械要求,因为它为区段提供了主要的机械支持。快速降解以实现线性药物释放的聚合物倾向于差的结构聚合物(例如聚酸酐)。使用结构聚合物壳来强化这种相对较差的结构载体聚合物,从而避免了使用这种载体聚合物的问题。

[0148] 可以调节孔的尺寸、数量和位置,以提供所需的胃液流入和所需的由胃液从载体聚合物-活性剂共混物中洗脱出的活性剂或药物的流出。

[0149] 图9B显示具有有孔涂层或层的细长构件的实施方案的横截面和纵向视图。内部可以完全或主要是载体聚合物-活性剂共混物,而外部结构聚合物提供支持。时间依赖性连接体或肠溶连接体可以用于细长构件。

[0150] 图9C显示具有有孔涂层或层的细长构件的另一个实施方案。该实施方案在其内部比图9B中所示的实施方案具有更少的载体聚合物-药物活性剂。孔的横截面积朝向结构的中心增加。随着材料从孔中溶解,药物溶解的表面积随时间增加。

[0151] 可以通过三维打印产生多孔壳。海中岛方法可以用于在可缓慢降解的结构聚合物壳(例如PCL、PLA)内打印高度可降解的聚合物(例如Eudragit E,普朗尼克P407)。胃液将迅速降解和/或溶解岛,留下多孔结构,载体聚合物-药剂混合物可放入其中。这些岛的尺寸(以及岛溶解后产生的孔)可以为约10 $\mu$ m-约100 $\mu$ m。

[0152] 有孔层可以包含足够强的任何材料以提供结构支持,例如缺少治疗剂的厚层载体聚合物。有孔层可以包含纯载体聚合物,例如聚己内酯或聚二噁烷酮。有孔层可以基本上由纯载体聚合物组成,或由其组成,所述载体聚合物例如聚己内酯或聚二噁烷酮。有孔层可以包含载体聚合物,其中添加了其它组分。有孔层可以包含具有低活性剂或药物浓度的载体聚合物(即内部载体聚合物有孔层是载体聚合物-活性剂共混物,其活性剂浓度低于周围的载体聚合物-活性剂材料)。有孔层可以包含不含活性剂或药物的载体聚合物。有孔层可以包含另外的聚合物(即不同于载体聚合物的聚合物),例如聚乳酸、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚乙烯或聚丙烯。有孔层可以是非聚合材料。

[0153] 在一些实施方案中,有孔层可以具有约100微米-约1,000微米的厚度,例如厚度为

约200微米-900微米,约300微米-约800微米,约400微米-约700微米,约400微米-约600微米,或约500微米。在一些实施方案中,有孔层可以厚度为约100微米-约900微米,约100微米-约800微米,约100微米-约700微米,约100微米-约600微米,约100微米-约500微米,约100微米-约400微米,约100微米-约300微米,约100微米-约250微米,约100微米-约200微米,约100微米-约150微米;或约200微米-约1,000微米,约300微米-约1,000微米,约400微米-约1,000微米,约500微米-约1,000微米,约600微米-约1,000微米,约700微米-约1,000微米,约800微米-约1,000微米,或约900微米-约1,000微米。在一些实施方案中,有孔层可以具有厚度为约200,约300,约400,约500,约600,约700,约800,或约900微米。

[0154] 区段组成:作为外部支持物的外部强化层或外骨架

[0155] 通过使用用作外部支持的“外骨架”或外部强化层也可以改善区段的强度。该外部强化层类似于有孔涂层,但不完全包围该区段的外表面。因为外部强化层不完全包围该区段的外表面,所以它不需要具有孔,尽管如果需要,外部强化层可以任选具有孔。因此,在一个实施方案中,外部强化层不具有孔;并且在另一个实施方案中,外部强化层具有孔。与有孔涂层一样,外部强化层通过为区段提供主要的机械支持而显著地放松了载体聚合物-活性剂材料的机械要求。在实施例1、图11A、图11B、图11C和图11D中描述了具有外部强化层的区段。

[0156] 外部强化层可以应用于区段表面的部分,使得它覆盖区段的约10%,约20%,约25%,约30%,约33%,约40%,约50%,约60%,约67%,约70%,约75%,约80%,或约90%。注意,如果外部强化层覆盖区段的100%,则需要具有孔以允许治疗剂洗脱,并且由此变成上述多孔壳。外部强化层应沿显著量的区段长度延伸,以便提供足够的强化;例如,应当延伸至少约75%,至少约80%,至少约90%,或优选至少约95%的区段长度。

[0157] 外部强化层可以适合于其加强的区段或细长构件的形状。例如,对于具有三角形横截面的细长构件或“臂”(即细长构件是三角形棱柱),例如图2A中左侧所示的横截面,可以将外部强化层应用于细长构件的一侧,然后其将覆盖细长构件表面的约三分之一或约33%。覆盖三角形棱柱的一侧的外部强化层的宽度等于细长构件的长度,并且高度等于其所应用的三角形的侧面的宽度;这样的外部强化层将为长方形的形状,其中长方形是构成细长构件一侧的平行四边形。例如,应用到用于2B中所示的臂的图2A中所示的臂横截面的最左侧的强化层将具有等于 $(L_1+L_2+L_3+L_4+L_5)$ 的长度和等于 $W_2$ 的高度。可以应用强化层以覆盖细长构件的两侧,覆盖细长构件的表面的约三分之二或67%。对于具有正方形或长方形横截面的细长构件,长方形强化层可以添加到细长构件的一侧,两侧或三侧。通常,对于棱柱形状的细长构件,包括细长构件的侧面的平行四边形形状的强化层可以应用于细长构件。不同的形状可以用于具有不同表面构形的细长构件;例如,弯曲的强化层可以用于覆盖图10B中左侧所示的横截面的表面的弯曲形状部分。

[0158] 强化材料可以包括足够强以提供结构支持的任何材料,例如缺少治疗剂的厚的载体聚合物层。强化材料可以包含纯载体聚合物,例如聚己内酯或聚二噁烷酮。强化材料可以基本上由纯载体聚合物组成,或由其组成,所述载体聚合物例如聚己内酯或聚二噁烷酮。强化材料可以包含载体聚合物,其中添加了其它组分。强化材料可以包含具有低活性剂或药物浓度的载体聚合物(即内部载体聚合物强化材料是载体聚合物-活性剂共混物,其活性剂浓度低于周围的载体聚合物-活性剂材料)。强化材料可以包含不含活性剂或药物的载体聚

合物。强化材料可以包含另外的聚合物(即不同于载体聚合物的聚合物),例如聚乳酸、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚乙烯或聚丙烯。强化材料可以是非聚合物材料。

[0159] 在一些实施方案中,强化材料可以具有约100微米-约1,000微米的厚度,例如厚度为约200微米-900微米,约300微米-约800微米,约400微米-约700微米,约400微米-约600微米,或约500微米。在一些实施方案中,强化材料可以具有厚度为约100微米-约900微米,约100微米-约800微米,约100微米-约700微米,约100微米-约600微米,约100微米-约500微米,约100微米-约400微米,约100微米-约300微米,约100微米-约250微米,约100微米-约200微米,约100微米-约150微米;或约200微米-约1,000微米,约300微米-约1,000微米,约400微米-约1,000微米,约500微米-约1,000微米,约600微米-约1,000微米,约700微米-约1,000微米,约800微米-约1,000微米,或约900微米-约1,000微米。在一些实施方案中,强化材料可以具有约200,约300,约400,约500,约600,约700,约800,或约900微米的厚度。

[0160] 系统尺寸

[0161] 该系统必须能够采用具有使患者能够吞咽系统的尺寸的压实状态(或者通过替代方法例如喂食管或胃造口术管将系统引入胃中)。通常,系统通过容器例如胶囊保持在压实状态。在进入胃中时,系统从容器中释放并且采用未压实状态,即膨胀构形,其尺寸阻止系统通过幽门括约肌,从而允许系统保留在胃中。

[0162] 因此,该系统应当能够放置在药剂中常用类型的标准尺寸的胶囊内。下表1中提供了美国使用的标准胶囊尺寸(参见“Draft Guidance for Industry on Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules”,在URL [www.regulations.gov/#!documentDetail;D=FDA-2013-N-1434-0002](http://www.regulations.gov/#!documentDetail;D=FDA-2013-N-1434-0002))。由于这些是胶囊的外部尺寸,并且由于胶囊制备商之间的尺寸会略有不同,因此系统应该能够采用比所示外径小约0.5至1mm,并且比表1所示的长度短约1至2mm的构形。

[0163] 表1

胶囊尺寸	外径(mm)	长度(mm)
000	9.9	26.1
[0164] 00	8.5	23.3
0	7.6	21.7
1	6.9	19.4
2	6.3	18.0
[0165] 3	5.8	15.9
4	5.3	14.3
5	4.9	11.1

[0166] 胶囊可以由本领域众所周知的材料例如明胶或羟丙基甲基纤维素制成。在一个实施方案中,胶囊由在胃环境中溶解、但在口腔或食道环境中不溶解的材料制成,这防止了系统在到达胃之前过早释放。

[0167] 在一个实施方案中,系统将被折叠或压缩成压紧状态以装入胶囊中。一旦胶囊在胃中溶解,则系统将采用用于适合于胃保留的构形。优选的胶囊尺寸是00和00e1(00e1-尺寸的胶囊具有约000胶囊的长度和约00胶囊的宽度),其然后对折叠系统的长度和直径施加

约束。

[0168] 一旦从容器中释放出来,系统采用具有以适合于防止胃驻留系统通过幽门括约肌的尺寸的未压紧状态。在一个实施方案中,系统具有至少两个垂直尺寸,每个尺寸至少2cm长;也就是说,胃驻留系统在至少两个垂直方向上测定至少约2cm的长度。在一个实施方案中,当投射到一个平面上时,未压紧状态的系统的周长具有两个垂直尺寸,每个垂直尺寸至少2cm长。两个垂直尺寸可以独立地具有约2cm-约7cm,约2cm-约6cm,约2cm-约5cm,约2cm-约4cm,约2cm-约3cm,约3cm-约7cm,约3cm-约6cm,约3cm-约5cm,约3cm-约4cm,约4cm-约7cm,约4cm-约6cm,约4cm-约5cm,或约4cm-约4cm的长度。这些尺寸防止胃驻留系统通过幽门括约肌。

[0169] 对于具有N个臂(其中N大于或等于3)的星形聚合物系统,臂可以具有这样的尺寸,使得系统具有至少两个垂直尺寸,每个长度如上所述。如上所述选择这两个垂直尺寸,以促进胃驻留系统的保留。星形(星形)胃驻留系统中的臂数应当至少为3。臂数可以是三个、四个、五个、六个、七个、八个、九个或十个。臂数可以是四个、五个、六个、七个或八个。用于星形胃驻留系统的优选臂数(细长构件)是六个。

[0170] 系统被设计成在所需的驻留时间结束时最终在胃中分裂。一旦偶联聚合物破裂,系统的剩余组分的尺寸允许系统通过幽门括约肌、小肠和大肠。最后,该系统通过排便或通过系统最终完全溶解在小肠和大肠中而从体内消除。

[0171] 系统聚合物组成

[0172] 用于载体聚合物、偶联聚合物和弹性体的单个聚合物的选择影响系统的许多性质,例如治疗剂洗脱速率(取决于载体聚合物以及其它因素),系统的驻留时间(取决于任何聚合物的降解,主要是偶联聚合物),系统进入肠时的解偶联时间(主要取决于如本文所讨论的偶联聚合物的肠道降解速率)及其压紧形式的系统的贮存期限(主要取决于弹性体的性质)。由于系统将被施用于胃肠道,所以所有的系统组分应当与胃肠环境具有生物相容性。

[0173] 治疗剂从载体聚合物-活性剂组件中洗脱的速率受多种因素影响,包括载体聚合物的组成和性质,其本身可以是几种聚合物和非聚合物组分的混合物;治疗剂的性质,例如亲水性/疏水性、电荷状态、pKa和氢键合能力;以及胃环境的性质。在胃的水环境中,避免治疗剂的爆发释放(其中爆发释放是指系统初始在胃中展开时活性药物成分的高初始递送),特别是亲水性活性剂,并且维持活性剂在数天至数周时间期限内持续释放是具有挑战性的。

[0174] 系统在胃中的驻留时间通过选择连接区中所用的偶联聚合物来调整。尽管使用了肠溶偶联聚合物,但这些系统最终会在胃中分解,因为胃的机械作用和pH变动将最终削弱肠溶偶联聚合物。在胃中以时间依赖性方式降解的偶联聚合物也可用于调整直至系统分解的时间,并且因此调整驻留时间。一旦系统分解,则它会进入肠道,然后被消除。

[0175] 系统中使用的弹性体对于系统的贮存期限是关键性的。当系统被压缩时,弹性体受到机械应力。反过来,应力会导致聚合物蠕变,如果足够大,它可以防止系统在从胶囊或其它容器释放时恢复至其未压紧的构形;这反过来会导致系统从胃中过早通过。聚合物蠕变也可以是温度依赖性的,并且由此当选择弹性体和其它聚合物组分时,系统的预期存储条件也需要考虑。

[0176] 系统组件和聚合物不应在胃环境中膨胀或应当具有最小的膨胀。当在驻留期间的胃环境中时,组件应当膨胀不超过约20%,不超过约10%或优选不超过约5%。

[0177] 用于载体聚合物-活性剂组件的载体聚合物

[0178] 载体聚合物-活性剂组件包含待从胃环境中的胃驻留系统洗脱的治疗剂(或治疗剂的盐)。将治疗剂混合入载体聚合物中以形成载体聚合物-活性剂混合物。该混合物可以形成所需的一种或多种形状,以用作系统中的载体聚合物-活性剂组件。

[0179] 优选地,载体聚合物具有以下特征。它们应当是热塑性的,以允许使用热熔挤出或3D打印技术进行挤出。它们还应当具有足够高的熔融强度和粘度,以便能够挤出成所需的几何形状。它们应具有低的熔融温度(例如,低于约120°C),以避免在制备过程中将活性剂或药物暴露于高温。它们应具有足够的机械强度(Young模量、压缩强度、拉伸强度),以避免在所需的驻留期间在胃中破裂。它们应该能够与活性剂、治疗剂、药物、赋形剂、分散剂和其它添加剂形成稳定的共混物。

[0180] 适用于本发明的示例性的载体聚合物包括但不限于亲水性纤维素衍生物(例如羟丙基甲基纤维素、羟丙基纤维素、羟甲基纤维素、羟乙基纤维素、羧甲基纤维素、羧甲基纤维素钠),乙酸邻苯二甲酸纤维素,聚(乙烯基吡咯烷酮),乙烯/乙烯醇共聚物,聚(乙烯醇),羧乙烯基聚合物(卡波姆),Carbopol®酸性羧基聚合物,聚卡波非,聚(环氧乙烷)(Polyox WSR),多糖及其衍生物,聚环氧烷,聚乙二醇,脱乙酰壳多糖,藻酸盐,果胶,阿拉伯胶,黄蓍胶,瓜尔胶,刺槐豆胶,乙烯基吡咯烷酮乙酸乙烯酯共聚物,葡聚糖,天然树胶,琼脂,琼脂糖,海藻酸钠,角叉菜胶,墨角藻聚糖,帚叉藻聚糖,昆布多糖,沙菜,麒麟菜,阿拉伯树胶,印度树胶,刺梧桐树胶,阿拉伯半乳聚糖(arbinoglactan),支链淀粉,明胶,结冷胶,透明质酸,芽霉菌糖,硬葡聚糖,黄原胶,木糖葡聚糖,马来酸酐共聚物,乙烯马来酸酐共聚物,聚(甲基丙烯酸羟乙酯),铵基甲基丙烯酸酯共聚物(例如Eudragit RL或Eudragit RS),聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯)(Eudragit NE),Eudragit E(基于二甲基氨基乙基甲基丙烯酸酯和中性甲基丙烯酸酯的阳离子共聚物),聚(丙烯酸),聚甲基丙烯酸酯/聚乙基丙烯酸酯例如聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸乙酯,聚内酯例如聚(己内酯),聚酸酐例如聚[双-(对-羧基苯氧基)-丙烷酐]、聚(对苯二甲酸酐),多肽例如聚赖氨酸、聚谷氨酸,聚(原酸酯)例如DETOSU与二醇例如己二醇、癸二醇、环己烷二甲醇、乙二醇、聚乙二醇的共聚物,并且在此引入作为参考,在美国专利号4,304,767中描述和公开的那些聚(原酸)酯,淀粉,特别是预胶化淀粉和基于淀粉的聚合物,卡波姆,麦芽糖糊精,淀粉麦芽糖糊精,葡聚糖,聚(2-乙基-2-噁唑啉),聚(乙烯亚胺),聚氨酯,聚(乳酸),聚(乙醇酸),聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA),聚羟基烷酸酯,聚羟基丁酸酯,以及它们的共聚物、混合物、共混物和组合。聚(己内酯)(PLC)是优选的载体聚合物。在另一个实施方案中,聚二噁烷酮用作载体聚合物。

[0181] 可以将其它赋形剂加入到载体聚合物中以调节治疗剂的释放。可以加入这类赋形剂,其用量为约1%-15%,优选约5%-10%,更优选约5%或约10%。这类赋形剂的实例包括泊洛沙姆407(作为Kolliphor P407获得,Sigma Cat#62035);普朗尼克P407;Eudragit E、Eudragit EPO(获自Evonik);羟丙甲纤维素(获自Sigma,Cat#H3785);Kolliphor RH40(获自Sigma,Cat#07076)、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇(PEG)和Soluplus(获自BASF;聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯和聚乙二醇的共聚物)。优选的可溶性赋形剂包括Eudragit E、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯吡咯烷酮

(PVP)、聚乙酸乙烯酯(PVAc)和聚乙烯醇(PVA)。优选的不溶性赋形剂包括Eudragit RS和Eudragit RL。优选的不溶性、可溶胀赋形剂包括交聚维酮、交联羧甲基纤维素、羟丙甲纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS)和卡波姆。

[0182] 载体聚合物-活性剂组件的制备方法

[0183] 用于将治疗剂掺入聚合物基质中的共混温度范围通常为约80°C至约120°C,尽管更高或更低的温度可用于在该范围之外的温度下最佳共混的聚合物。当使用特定尺寸的活性剂的颗粒时,并且当需要在共混期间和之后维持颗粒尺寸时,共混可以在低于活性剂熔点的温度进行,以便维持期望的活性剂尺寸。否则,可以使用熔融聚合物和活性剂的温度。共混温度应低于活性剂的降解温度。在一个实施方案中,低于约0.05%的活性剂在制备期间降解。在一个实施方案中,低于约0.04%的活性剂在制备期间降解。在一个实施方案中,低于约0.03%的活性剂在制备期间降解。在一个实施方案中,低于约0.02%的活性剂在制备期间降解。在一个实施方案中,低于约0.01%的活性剂在制备期间降解。

[0184] 热熔挤出可以用于制备载体聚合物-活性剂组件。可以使用单螺杆或优选双螺杆系统。正如注意到的,如果期望在共混期间和之后维持颗粒尺寸,则应当使用在不降解活性剂的温度熔融的载体聚合物。否则,可以使用熔融聚合物和活性剂的温度。

[0185] 熔融和浇铸也可以用于制备载体聚合物-活性剂组件。将载体聚合物和治疗剂以及任何其它所需组分混合在一起。将载体聚合物熔融,并且将熔融物混合,使得活性剂颗粒均匀地分布在熔融物中,倾入模具,并且使其冷却。

[0186] 溶剂浇铸也可以用于制备载体聚合物-活性剂组件。将聚合物溶解在溶剂中,并且加入治疗剂颗粒。如果要保持活性剂颗粒的尺寸,应当使用不溶解活性剂颗粒的溶剂,以避免改变颗粒的尺寸特征;否则,可以使用溶解聚合物和活性剂颗粒二者的溶剂。然后将溶剂-载体聚合物-活性剂颗粒混合物(或溶剂-载体颗粒-活性剂溶液)混合以使颗粒均匀分布(或充分混合溶液),倾入模具中并且蒸发溶剂。

[0187] 用于三维打印的进料聚合物的制备

[0188] 三维打印通常通过将固体材料的棒或纤维进料到打印头来完成,其熔融和沉积随后固化,这在技术上被称为熔融沉积模塑(有时也称为挤出沉积);参见美国专利号5,121,329和5,340,433。本文描述的用于制备载体聚合物-活性剂组件的方法也可以用于制备进料材料,其可以通过胃驻留系统的组件的三维打印用于制备。

[0189] 治疗剂粒度和研磨

[0190] 用于胃驻留系统的粒度的控制对于系统的最佳治疗剂释放和机械稳定性都是重要的。当胃液渗透到系统的载体聚合物-活性剂组件中时,治疗剂的粒度影响可用于溶解的活性剂的表面积。而且,由于系统的“臂”(细长构件)的直径相对较薄(例如,1毫米至5毫米),因此存在粒度超过臂直径的几个百分点的活性剂在活性剂从装置洗脱之前,以及在先前由活性剂颗粒占据的空间中留下空隙的洗脱之后,将导致更弱的臂。这种臂的弱化是不利的,因为它可能导致在所需驻留期结束之前系统过早破裂和通过。

[0191] 在一个实施方案中,用于共混入载体聚合物-活性剂组件的治疗剂颗粒直径小于约100微米。在一些实施方案中,治疗剂颗粒直径小于约75微米。在一些实施方案中,治疗剂颗粒直径小于约50微米。在一些实施方案中,治疗剂颗粒直径小于约40微米。在一些实施方案中,治疗剂颗粒直径小于约30微米。在一些实施方案中,治疗剂颗粒直径小于约25微米。



[0196] 通过研磨可以容易地调节治疗剂的粒度。有几种研磨技术可用于将较大的颗粒减小成所需尺寸的较小颗粒。流体能量研磨是干式研磨技术,其使用粒子间碰撞来减小颗粒的尺寸。一种称为空气喷射研磨机的流体能量研磨以一种方式将空气射入圆柱形室中,以使治疗剂颗粒之间的碰撞最大化。球磨使用滚动圆柱形室,其围绕其主轴旋转。治疗剂和研磨材料(例如钢球,由铬钢或CR-NI钢制成;陶瓷球,例如氧化锆;或塑料聚酰胺)碰撞,导致活性剂的粒径减小。球磨可以在干燥状态下进行,或者与加入到圆筒中的液体一起进行,其中治疗剂和研磨材料不溶于液体。关于研磨的更多信息描述于R.W.Lee等人的Water-Insoluble Drug Formulation中标题为“Particle Size Reduction”的章节中,第2版(Ron Liu, editor), Boca Raton, Florida: CRC Press, 2008; 和A.W.Brzezczko等人Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology中的标题为“Granulation of Poorly Water-Soluble Drugs”的章节中,第3版(Dilip M.Parikh编辑), Boca Raton, Florida: CRC Press/Taylor&Francis Group, 2010(和该手册的其它章节)。流体能量研磨(即空气喷射研磨)是优选的研磨方法,因为与其它干研磨技术例如球磨相比,它更适合于规模放大。

#### [0197] 研磨添加剂

[0198] 可以在研磨期间将物质添加到治疗剂材料中以帮助获得所需尺寸的颗粒,并且使处理期间的聚集最小化。二氧化硅(二氧化硅,  $\text{SiO}_2$ ) 是优选的研磨添加剂,因为它低廉、广泛可得并且无毒。可以使用的其它添加剂包括二氧化硅、磷酸钙、粉末纤维素、胶体二氧化硅、疏水胶体二氧化硅、氧化镁、硅酸镁、三硅酸镁、滑石、聚乙烯吡咯烷酮、纤维素醚、聚乙二醇、聚乙烯醇和表面活性剂。特别是,直径小于5微米的疏水性颗粒特别容易聚集,并且在研磨这种颗粒时使用亲水性添加剂。约0.1% - 约5%的研磨添加剂(例如二氧化硅)的重量/重量比可用于流体研磨或球磨,或约0.1% - 约4%, 约0.1% - 约3%, 约0.1% - 约2%, 约0.1% - 约1%, 约1% - 约5%, 约1% - 约4%, 约1% - 约3%, 约1% - 约2%, 或约0.1%, 约0.5%, 约1%, 约2%, 约3%, 约4%或约5%。

#### [0199] 颗粒分筛

[0200] 研磨后,可以将颗粒通过适当尺寸的筛网以获得所需尺寸的颗粒。为了获得所需最大尺寸的颗粒,使颗粒通过具有所需最大尺寸的孔的筛网;过大的颗粒将保留在筛网上,并且通过筛网的颗粒将具有所需的最大尺寸。为了获得所需最小尺寸的颗粒,使颗粒通过具有所需最小尺寸的孔的筛网;通过筛网的颗粒过小,并且所需的颗粒将保留在筛网上。

#### [0201] 用于调节聚合物共混物的治疗剂释放和稳定性的分散剂

[0202] 在载体聚合物-活性剂组件中使用分散剂提供了许多优点。来自载体聚合物-活性剂组件的治疗剂的洗脱速率受到如前所述的许多因素的影响,包括载体聚合物的组成和性质(其本身可以包含多种聚合物和非聚合物组分);治疗剂的物理和化学性质;和胃环境。避免治疗剂,特别是亲水活性剂的爆发释放,并且在驻留期间保持治疗剂的持续释放是该系统的重要特征。使用根据本发明的分散剂能够更好地控制释放速率和抑制爆发释放。可以通过使用不同浓度的分散剂来调节爆裂释放和释放速率。

[0203] 可以用于本发明的分散剂包括:二氧化硅(二氧化硅,  $\text{SiO}_2$ ) (亲水性烟雾);硬脂酸盐,例如硬脂酸钙和硬脂酸镁;微晶纤维素;羧甲基纤维素;疏水胶体二氧化硅;羟丙甲纤维素;硅酸镁铝;磷脂;聚氧乙烯硬脂酸酯;乙酸锌;海藻酸;卵磷脂;脂肪酸;十二烷基硫酸钠;和无毒金属氧化物,例如氧化铝。可以使用多孔无机材料和极性无机材料。亲水性烟雾二氧

化硅是优选的分散剂。

[0204] 除了抗聚集/抗絮凝活性外,分散剂还可以有助于防止系统制备和/或储存过程中的相分离。这对于通过热熔融挤出制备系统是特别有用的。

[0205] 分散剂与治疗剂物质的重量/重量比可以为约0.1%-约5%,约0.1%-约4%,约0.1%-约3%,约0.1%-约2%,约0.1%-约1%,约1%-约5%,约1%-约4%,约1%-约3%,约1%-约2%,约2%-约4%,约2%-约3%,约3%-约4%,约4%-约5%,或约0.1%,约0.5%,约1%,约2%,约3%,约4%或约5%。

[0206] 在施用胃驻留系统的初始阶段期间,分散剂也可以用于调节爆发释放的量。在每周施用一次的胃驻留系统的实施方案中,在初次施用后约第一个6小时的爆发释放小于系统中药物总量的约8%,优选小于约6%。在每3天施用1次的胃驻留系统的实施方案中,初次施用后约第一个6小时的爆发释放小于系统中药物总量的约12%,优选小于约10%。在每日施用1次的胃驻留系统的实施方案中,初次施用后约第一个6小时的爆发释放小于系统中药物总量的约40%,优选小于约30%。通常,如果每D天施用新的胃驻留系统并且药物的总质量为M,则在初始施用后约第一个6小时胃驻留系统释放小于约 $[(M \text{ 除以 } D) \text{ 乘以 } 0.5]$ ,优选小于约 $[(M \text{ 除以 } D) \text{ 乘以 } 0.4]$ ,或小于约 $[(M \text{ 除以 } D) \text{ 乘以 } 3/8]$ ,更优选小于约 $[(M \text{ 除以 } D) \text{ 乘以 } 0.3]$ 。在进一步的实施方案中,在初始施用后约第一个6小时,胃驻留系统释放至少约 $[(M \text{ 除以 } D) \text{ 乘以 } 0.25]$ ,即该系统在施用的第一天的第一个四分之一释放至少约四分之一的日剂量。

[0207] 偶联聚合物

[0208] 偶联聚合物用于将一个或多个载体聚合物-活性剂组件与一个或多个载体聚合物-活性剂组件连接,以将一个或多个载体聚合物-活性剂组件与一个或多个弹性体组件连接,或将一个或多个弹性体组件与一个或多个弹性体组件连接。因此,偶联聚合物在系统的其它组件之间形成连接体区。肠溶聚合物和时间依赖性聚合物优选用作偶联聚合物。

[0209] 肠溶聚合物在酸性条件下相对不溶,例如在胃中遇到的条件,但在小肠中遇到的酸性较弱至碱性条件下可溶。在约pH5或更高pH溶解的肠溶聚合物可用作偶联聚合物,因为小肠的初始部分十二指肠的pH范围为约5.4至6.1。如果胃驻留系统完整地通过幽门瓣,则肠溶偶联聚合物将溶解,并且由偶联聚合物连接的组件将分裂,允许驻留系统通过小肠和大肠。因此,胃驻留系统被设计成在48小时内,优选在24小时内,更优选在12小时内,更优选在1-2小时内,通过偶联聚合物的溶解在肠环境中快速解偶联,以避免潜在的肠梗阻。如果在治疗期间必须由于任何原因快速除去胃驻留系统,则患者可以饮用温和的碱性水溶液(例如碳酸氢盐溶液)以诱导胃驻留系统的立即解偶联。

[0210] 示例性偶联聚合物包括但不限于乙酸邻苯二甲酸纤维素,纤维素乙酸琥珀酸酯,甲基纤维素邻苯二甲酸酯,乙基羟基纤维素邻苯二甲酸酯,聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯,聚乙烯丁酸乙酸酯,乙酸乙烯酯-马来酸酐共聚物,苯乙烯-马来酸单酯共聚物,甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物,丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物,甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸-丙烯酸辛酯共聚物,以及它们的共聚物、混合物、共混物和组合。表2中列出了可用于本发明的一些肠溶聚合物及其溶解pH。(参见Mukherji,Gour和Clive G.Wilson,“Enteric Coating for Colonic Delivery,”Modified-Release Drug Delivery Technology的第18章(编辑Michael J.Rathbone,Jonathan Hadgraft,Michael S.Roberts),Drugs and the Pharmaceutical Sciences Volume 126,New York:Marcel Dekker,2002.)。优选地,使用

在不大于约5或约5.5的pH溶解的肠溶聚合物。聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯) (以商品名EUDRAGIT L 100-55销售;EUDRAGIT是Evonik Röhm GmbH, Darmstadt, Germany的注册商标)是优选的肠溶聚合物。乙酸邻苯二甲酸纤维素、纤维素乙酸琥珀酸酯和羟丙基甲基纤维素苯二甲酸酯也是适合的肠溶聚合物。

[0211] 在一个实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在高于约4的pH溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在高于约5的pH溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在高于约6的pH溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在高于约7的pH溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在高于约7.5的pH溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在约4-约5的pH溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在约4-约6的pH溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在约4-约7的pH溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在约4-约7.5的pH溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在约5-约6的pH溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在约5-约7的pH溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在约5-约7.5的pH溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在约6-约7的pH溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在约6-约7.5的pH溶解。

[0212] 表2

[0213]

聚合物	溶解pH
乙酸邻苯二甲酸纤维素	6.0-6.4
羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯50	4.8
羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯55	5.2
聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯	5.0
甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:1)	6.0
甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(2:1)	6.5-7.5
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(2:1)	5.5
虫胶	7.0
羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯	7.0
聚(甲基乙烯基醚/马来酸)单乙酯	4.5-5.0
聚(甲基乙烯基醚/马来酸)正丁酯	5.4

[0214] 用作偶联聚合物的另外优选的聚合物是时间依赖性聚合物,即在胃环境中以时间依赖性方式降解的聚合物。例如,三醋精在模拟胃液中以时间依赖性方式历经7天降解,而Plastoid B在模拟胃液中历经7天保持其强度。因此,通过混合Plastoid B和三醋精可以容易地制备以时间依赖方式降解的聚合物;通过增加混合物中使用的Plastoid B的量可以延长Plastoid B-三醋精混合物的降解时间,而通过增加混合物中使用的Plastoid B的量可以减少降解时间。

[0215] 多种时间依赖性机制是可用的。当水渗透通过聚合物时,水溶性时间依赖性聚合物分解。这种聚合物的实例是羟丙基甲基纤维素和聚乙酸乙烯酯。酸可溶性时间依赖性聚合物在酸性环境中随时间分解。实例包括Eudragit EPO。时间依赖性聚合物可以使用水溶性增塑剂;当增塑剂释放时,剩余的聚合物变得脆弱并且在胃力下破碎。这种聚合物的实例

包括三醋精和柠檬酸三乙酯。

[0216] 在一些实施方案中,载体聚合物-活性剂组件是由肠溶聚合物连接的区段组成的细长构件。在一些实施方案中,载体聚合物-活性剂组件通过肠溶聚合物连接至系统的弹性体组件上。在任何这些实施方案中,当将肠溶聚合物用于区段-区段间连接以及将细长构件连接至弹性体组件时,用于区段-区段连接的肠溶聚合物可以是与用于连接细长构件至弹性体组件的肠溶聚合物相同的肠溶聚合物,或者用于区段-区段连接的肠溶聚合物可以是与用于连接细长构件至弹性体组件的肠溶聚合物不同的肠溶聚合物。用于区段-区段连接的肠溶聚合物可以全部是相同的肠溶聚合物,或者可以全部是不同的肠溶聚合物,或者区段-区段连接中的一些肠溶聚合物可以是相同的,并且区段-区段连接中的一些肠溶聚合物可以是不同的。也就是说,可以独立地选择用于每个区段-区段连接的一种或多种肠溶聚合物和用于将细长构件连接到弹性体组件的肠溶聚合物。

[0217] 在本文所述的胃驻留系统的任何实施方案中,偶联聚合物或连接体可以包含羟丙基甲基纤维素乙酸琥珀酸酯(HPMCAS)和聚己内酯(PCL)。这些共混物可以用于形成崩解连接体或崩解基质。HPMCAS与聚己内酯在崩解连接体或崩解基质中的比例可以为约80% HPMCAS:20% PCL-约20% HPMCAS:80% PCL。HPMCAS与聚己内酯的比例可以为约80% HPMCAS:20% PCL-约20% HPMCAS:80% PCL;约70% HPMCAS:30% PCL-约30% HPMCAS:70% PCL;约60% HPMCAS:40% PCL-约40% HPMCAS:60% PCL;约80% HPMCAS:20% PCL-约50% HPMCAS:50% PCL;约80% HPMCAS:20% PCL-约60% HPMCAS:40% PCL;约70% HPMCAS:30% PCL-约50% HPMCAS:50% PCL;约70% HPMCAS:30% PCL-约60% HPMCAS:40% PCL;约20% HPMCAS:80% PCL-约40% HPMCAS:60% PCL;约20% HPMCAS:80% PCL-约50% HPMCAS:50% PCL;约30% HPMCAS:70% PCL-约40% HPMCAS:60% PCL;约30% HPMCAS:70% PCL-约50% HPMCAS:50% PCL;或约80% HPMCAS:20% PCL,约70% HPMCAS:30% PCL,约60% HPMCAS:40% PCL,约50% HPMCAS:50% PCL,约40% HPMCAS:60% PCL,约30% HPMCAS:70% PCL,或约20% HPMCAS:80% PCL。连接体还可以包含增塑剂,其选自三醋精、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、泊洛沙姆、聚乙二醇、聚丙二醇、邻苯二甲酸二乙酯、癸二酸二丁酯、甘油、蓖麻油、乙酰基柠檬酸三乙酯、乙酰基柠檬酸三丁酯、聚乙二醇单甲醚、山梨醇、脱水山梨醇、山梨醇-脱水山梨醇混合物和二乙酰化单甘油酯。

[0218] 选择连接体以便在指定时间期限后充分衰减,以允许胃驻留系统到达它们解偶联并且在期望的驻留期限后通过幽门和离开胃的点,即这些连接体衰减至解偶联点或胃驻留系统可以通过幽门的点,称作解偶联或幽门通过点。因此,在一个实施方案中,使用如下期限解偶联的连接体:在人胃中约2天后;在人胃中约3天后;在人胃中约4天后;在人胃中约5天后;在人胃中约6天后;在人胃中约7天后;在人胃中约8天后;在人胃中约9天后;在人胃中约10天后;或在人胃中约2周后。在一个实施方案中,使用如下期限解偶联的连接体:在狗胃中约2天后;在狗胃中约3天后;在狗胃中约4天后;在狗胃中约5天后;在狗胃中约6天后;在狗胃中约7天后;在狗胃中约8天后;在狗胃中约9天后;在狗胃中约10天后;或在狗胃中约2周后。在一个实施方案中,使用如下期限解偶联的连接体:在猪胃中约2天后;在猪胃中约3天后;在猪胃中约4天后;在猪胃中约5天后;在猪胃中约6天后;在猪胃中约7天后;在猪胃中约8天后;在猪胃中约9天后;在猪胃中约10天后;或在猪胃中约2周后。在一个实施方案中,使用如下期限解偶联的连接体:在禁食状态模拟胃液中约2天后;在禁食状态模拟胃液中约

3天后;在禁食状态模拟胃液约4天后;在禁食状态模拟胃液约5天后;在禁食状态模拟胃液约6天后;在禁食状态模拟胃液约7天后;在禁食状态模拟胃液约8天后;在禁食状态模拟胃液约9天后;在禁食状态模拟胃液约10天后;或在禁食状态模拟胃液约2周后。在一个实施方案中,使用如下期限解偶联的连接体:在喂食状态模拟胃液约2天后;在喂食状态模拟胃液约3天后;在喂食状态模拟胃液约4天后;在喂食状态模拟胃液约5天后;在喂食状态模拟胃液约6天后;在喂食状态模拟胃液约7天后;在喂食状态模拟胃液约8天后;在喂食状态模拟胃液约9天后;在喂食状态模拟胃液约10天后;或在喂食状态模拟胃液约2周后。在一个实施方案中,使用如下期限解偶联的连接体:在pH 2的水中约2天后;在pH 2的水中约3天后;在pH 2的水中约4天后;在pH 2的水中约5天后;在pH 2的水中约6天后;在pH 2的水中约7天后;在pH 2的水中约8天后;在pH 2的水中约9天后;在pH 2的水中约10天后;或在pH 2的水中约2周后。在一个实施方案中,使用如下期限解偶联的连接体:在pH 1的水中约2天后;在pH 1的水中约3天后;在pH 1的水中约4天后;在pH 1的水中约5天后;在pH 1的水中约6天后;在pH 1的水中约7天后;在pH 1的水中约8天后;在pH 1的水中约9天后;在pH 1的水中约10天后;或在pH 1的水中约2周后。

[0219] 当系统离开胃时,即当它通过幽门时,人、狗或猪中的解偶联或幽门通过点发生。对于模拟胃液或酸性水中的体外测量,当连接体衰减至其将在胃的正常压缩力下破裂的点(通常为约0.1牛顿时至0.2牛顿时),发生解偶联或幽门通过点。连接强度(断裂点)可以通过用于测试偶联能力的任何相关测试来测量,即断开连接体所需的力,例如WO 2017/070612的实施例18中或PCT/US2016/065453的实施例12、13、15、17或18描述的四点弯曲测试(ASTM D790)。在一个实施方案中,当连接体在约0.2N的力下解偶联时,达到解偶联或幽门通过点。在另一个实施方案中,当连接体在约0.1N的力下解偶联时,达到解偶联或幽门通过点。

[0220] 弹性体

[0221] 弹性体(也称为弹性聚合物或拉伸聚合物)使得胃驻留系统能够被压实,例如通过折叠或压紧,形成适于通过吞咽包含压实系统的容器或胶囊施用于胃的形式。当胶囊在胃中溶解时,胃驻留系统膨胀成一种形状,该形状阻止系统通过患者的幽门括约肌,达到所需的系统驻留时间。因此,弹性体必须能够在胶囊中以压实构形储存,以获得合理的保质期并且在从胶囊释放时膨胀至其原始形状或大致其原始形状。在一个实施方案中,弹性体是硅氧烷弹性体。在一个实施方案中,弹性体由液体硅橡胶形成,例如以Dow Corning QP-1液体硅橡胶套盒出售。在一个实施方案中,弹性体是交联的聚己内酯。在一个实施方案中,弹性体是肠溶聚合物,例如表2中列出的那些。在一些实施方案中,系统中使用的一种或多种偶联聚合物也是弹性体。弹性体优选用作胃驻留系统的星形或星形设计中的中心聚合物。

[0222] 在一个实施方案中,偶联聚合物和弹性体都是肠溶聚合物,如果系统进入肠道,或者如果患者饮用温和的碱性溶液以诱导通过该系统,则该系统使系统更完全地破碎成载体聚合物-活性剂小块。

[0223] 可以使用的弹性体的实例包括硅氧烷,例如使用Dow Corning QP-1套盒形成的那些;氨基甲酸乙酯交联的聚己内酯;聚(丙烯酸基6-氨基己酸)(PA6ACA);聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)(EUDRAGIT L 100-55);和聚(丙烯酸基6-氨基己酸)(PA6ACA)和聚(甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物)(EUDRAGIT L 100-55)的混合物。

[0224] 其它系统特征

[0225] 治疗剂的稳定化

[0226] 当暴露于可存在于胃中的活性氧物质时,许多治疗剂倾向于氧化降解。因此,系统中包含的治疗剂可能由于在系统胃中的延长驻留和活性剂从系统中延长的释放期而氧化。因此,希望稳定活性剂以防止氧化和其它降解。

[0227] 系统中可以包含以减少或防止治疗剂氧化的抗氧化稳定剂包括 $\alpha$ -生育酚(约0.01-约0.05% v/v)、抗坏血酸(约0.01-约0.1% w/v)、棕榈酸抗坏血酸酯(约0.01-约0.1% w/v)、丁羟甲苯(约0.01-约0.1% w/w)、丁羟茴醚(约0.01-约0.1% w/w)和富马酸(至多3600ppm)。

[0228] 某些治疗剂可以是pH敏感的,特别是在胃环境中存在的低pH下。可以包含在系统中以减少或防止治疗剂在低pH下降解的稳定剂化合物包括碳酸钙、乳酸钙、磷酸钙、磷酸钠和碳酸氢钠。它们通常以至多约2% w/w的量使用。

[0229] 通过将一种或多种稳定剂共混到熔融的载体聚合物-活性剂混合物中,将抗氧化稳定剂、pH稳定剂和其它稳定剂化合物共混到含有治疗剂的聚合物中。在将治疗剂共混到聚合物-稳定剂混合物中之前,可以将一种或多种稳定剂共混到熔融的载体聚合物中;或者可以在载体聚合物中共混的治疗剂-稳定剂混合物配制之前将一种或多种稳定剂与治疗剂共混;或一种或多种稳定剂、治疗剂和熔融载体聚合物可以同时共混。在将一种或多种稳定剂共混入聚合物-活性剂混合物之前,治疗剂也可以与熔融的载体聚合物共混。

[0230] 在一个实施方案中,在约24小时的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约10%被降解或氧化。在一个实施方案中,在约48小时的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约10%被降解或氧化。在一个实施方案中,在约72小时的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约10%被降解或氧化。在一个实施方案中,在约96小时的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约10%被降解或氧化。在一个实施方案中,在约5天的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约10%被降解或氧化。在一些实施方案中,在约一周的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约10%被降解或氧化。在一些实施方案中,在约两周的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约10%被降解或氧化。在一些实施方案中,在约三周的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约10%被降解或氧化。在一些实施方案中,在约四周的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约10%被降解或氧化。在一些实施方案中,在约一个月胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约10%被降解或氧化。

[0231] 在一个实施方案中,在约24小时的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约5%被降解或氧化。在一个实施方案中,在约48小时的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约5%被降解或氧化。在一个实施方案中,在约72小时的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约5%被降解或氧化。在一个实施方案中,在约96小时的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约5%被降解或氧化。在一个实施方案中,在约5天的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约5%被降解或氧化。在一些实施方案中,在约一周的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约5%被降解或氧化。在一些实施方案中,在约两周的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约5%被降解或氧化。在约三周的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约5%被降解或氧化。在一些实施方案中,在约四周的胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约5%被降解或氧化。在一些实施方案中,在约一个月胃驻留期后,保留在系统中的治疗剂少于约5%被降解或氧化。

[0232] 用于胃驻留系统的治疗剂

[0233] 可以通过胃肠道施用的治疗剂可以用于本发明的胃驻留系统。治疗剂包括但不限于药物、前药、生物制剂和任何其它可以施用以对疾病或损伤产生有益效果的物质。可以用于本发明的胃驻留系统的治疗剂包括他汀,例如瑞舒伐他汀;非甾体抗炎药(NSAID),例如美洛昔康;选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI),例如依地普仑和西酞普兰;血液稀释剂,例如氯吡格雷;类固醇,例如泼尼松;抗精神病剂,例如阿立哌唑和利培酮;镇痛剂,例如丁丙诺啡;阿片拮抗药,例如纳洛酮;抗哮喘剂,例如孟鲁司特;抗痴呆药,例如美金刚;强心苷,例如地高辛; $\alpha$ 阻断剂,例如坦洛新;胆固醇吸收抑制剂,例如依泽替米贝;抗痛风治疗剂,例如秋水仙碱;抗组胺剂,例如氯雷他定和西替利嗪,阿片类药物,例如洛哌丁胺;质子泵抑制剂,例如奥美拉唑;抗病毒剂,例如恩替卡韦;抗生素,例如多西环素、环丙沙星和阿奇霉素;抗疟疾剂;左旋甲状腺素;物质滥用治疗剂,例如美沙酮和伐尼克兰;避孕剂;兴奋剂,例如咖啡因;以及营养素,例如叶酸、钙、碘、铁、锌、硫胺素、尼克酸、维生素C、维生素D、生物素、植物提取物、植物激素和其它维生素或矿物质。可用作本发明的胃驻留系统中治疗剂的生物制剂包括蛋白质、多肽、多核苷酸和激素。治疗剂的示例性类别包括但不限于镇痛剂;抗镇痛药;抗炎药;退热药;抗抑郁剂;抗癫痫剂;抗精神病剂;神经保护剂;抗增殖药,例如抗癌剂;抗组胺剂;抗偏头痛药;激素;前列腺素;抗微生物剂,例如抗生素、抗真菌剂、抗病毒剂和抗寄生虫剂;抗毒蕈碱剂;抗焦虑剂;抑菌剂;免疫抑制剂;镇静剂;催眠剂;抗精神病剂;支气管扩张剂;抗哮喘药;心血管药;麻醉剂;抗凝剂;酶抑制剂;甾体剂;甾体或非甾体抗炎剂;皮质类固醇;多巴胺能剂;电解质;胃肠药;肌肉松弛剂;营养剂;维生素;拟副交感神经剂;兴奋剂;减食欲剂;抗发作性睡眠剂;和抗疟疾药,例如奎宁、本芴醇、氯喹、阿莫地喹、乙胺嘧啶、氯胍、氯丙胍-氨苯砒、磺胺(例如磺胺多辛和磺胺甲氧嘧啶)、甲氟喹、阿托伐醌、伯氨喹、卤泛群、多西环素、克林霉素、青蒿素和青蒿素衍生物(例如蒿甲醚、双氢青蒿素、蒿甲醚和青蒿琥酯)。术语“治疗剂”包括上述物质的盐、溶剂化物、多晶型物和共晶。在某些实施方案中,治疗剂选自西替利嗪、瑞舒伐他汀、依地普仑、西酞普兰、利培酮、奥氮平、多奈哌齐(donepezil)和伊维菌素。在另一个实施方案中,治疗剂是治疗神经精神障碍的治疗剂,例如抗精神病剂或抗痴呆药,例如美金刚。

[0234] 所关注的治疗剂类别

[0235] 胃驻留系统非常适合用于治疗对患者依从性存在困难的疾病和障碍,因此在一些实施方案中,胃驻留系统用于治疗患者对药物方案的依从性存在问题的疾病或障碍。此类疾病和障碍包括神经精神疾病和障碍、痴呆和其它影响记忆的疾病和障碍、阿尔茨海默病、精神病、精神分裂症和偏执狂。因此,可以用于胃驻留系统的治疗剂包括但不限于抗痴呆剂、抗阿尔茨海默病剂和抗精神病剂。

[0236] 亲水性治疗剂

[0237] 可以用于系统中的示例性亲水性治疗剂包括利培酮、西替利嗪、美金刚和奥氮平。

[0238] 疏水性治疗剂

[0239] 可以用于系统中的示例性疏水性治疗剂包括他克莫司、伊维菌素、罗舒伐他汀、西酞普兰和依地普仑。

[0240] 低剂量活性剂

[0241] 以相对低的剂量例如等于或低于约1mg/天,约0.5mg/天,或约0.1mg/天施用的药

物和其它治疗剂也非常适合用于本发明的胃驻留系统。可以用于胃驻留系统的此类活性剂的实例包括但不限于左甲状腺素、低剂量避孕药以及维生素和其它营养素例如维生素A、维生素D、维生素K、叶酸、维生素B12和生物素。

[0242] 驻留时间

[0243] 将胃驻留系统的驻留时间定义为系统向胃施用和系统从胃排出之间的时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约24小时或至多约24小时的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约48小时或至多约48小时的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约72小时或至多约72小时的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约96小时或至多约96小时的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约5天或至多约5天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约6天或至多约6天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约7天或至多约7天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约10天或至多约10天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约14天或至多约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约3周或至多约3周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约4周或至多约4周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约1个月或至多约1个月的驻留时间。

[0244] 在一个实施方案中,胃驻留系统具有约24小时-约7天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约48小时-约7天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约72小时-约7天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约96小时-约7天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约5天-约7天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约6天-约7天的驻留时间。

[0245] 在一个实施方案中,胃驻留系统具有约24小时-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约48小时-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约72小时-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约96小时-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约5天-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约6天-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约7天-约10天的驻留时间。

[0246] 在一个实施方案中,胃驻留系统具有约24小时-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约48小时-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约72小时-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约96小时-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约5天-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约6天-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约7天-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约10天-约14天的驻留时间。

[0247] 在一个实施方案中,胃驻留系统具有约24小时-约3周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约48小时-约3周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约72小时-约3周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约96小时-约3周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约5天-约3周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约6天-约3周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约7天-约3周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约10天-约3周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约14天-约3周的驻留时间。

[0248] 在一个实施方案中,胃驻留系统具有约24小时-约4周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约48小时-约4周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约72小时-约4周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约96小时-约4周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约5天-约4周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约6天-约4周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约7天-约4周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约10天-约4周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约14天-约4周的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约3周-约4周的驻留时间。

[0249] 在一个实施方案中,胃驻留系统具有约24小时-约1个月的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约48小时-约1个月的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约72小时-约1个月的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约96小时-约1个月的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约5天-约1个月。的驻留时间在一个实施方案中,胃驻留系统具有约6天-约1个月的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约7天-约1个月的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约10天-约1个月的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约14天-约1个月。的驻留时间在一个实施方案中,胃驻留系统具有约3周-约1个月的驻留时间。

[0250] 胃驻留系统在系统驻留在胃中的至少一部分驻留时间或驻留期间释放治疗有效量的治疗剂。在一个实施方案中,该系统在至少约25%的驻留时间的期间释放治疗有效量的治疗剂。在一个实施方案中,该系统在至少约50%的驻留时间的期间释放治疗有效量的治疗剂。在一个实施方案中,该系统在至少约60%的驻留时间的期间释放治疗有效量的治疗剂。在一个实施方案中,该系统在至少约70%的驻留时间的期间释放治疗有效量的治疗剂。在一个实施方案中,该系统在至少约75%的驻留时间的期间释放治疗有效量的治疗剂。在一个实施方案中,该系统在至少约80%的驻留时间的期间释放治疗有效量的治疗剂。在一个实施方案中,该系统在至少约85%的驻留时间的期间释放治疗有效量的治疗剂。在一个实施方案中,该系统在至少约90%的驻留时间的期间释放治疗有效量的治疗剂。在一个实施方案中,该系统在至少约95%的驻留时间的期间释放治疗有效量的治疗剂。在一个实施方案中,该系统在至少约98%的驻留时间的期间释放治疗有效量的治疗剂。在一个实施方案中,该系统在至少约99%的驻留时间的期间释放治疗有效量的治疗剂。

[0251] 辐射不透性

[0252] 该系统任选地是不透射线的,因此如果需要,它们可以通过腹部X射线定位。在一些实施方案中,用于系统构形的一种或多种材料对于X射线可视化而言是足够不透射线的。在其它实施方案中,将不透射线的物质添加到系统的一种或多种材料中,或者涂覆到系统的一种或多种材料上,或者添加到系统的一小部分中。适合的不透射线物质的实例是硫酸钡、碱式碳酸铋、氯化铋和三氧化铋。优选的是,这些材料不应当共混入用于构建胃驻留系统的聚合物中,以便不改变治疗剂从载体聚合物中释放,或其它系统聚合物的所需性质。也可以使用系统组件的一小部分上的金属条带或尖端,例如钨。

[0253] 系统的制备/组装:三维打印

[0254] 使用市售设备进行胃驻留系统的组件(例如臂或臂区段)的三维打印。三维打印已用于药物制备;参见Khaled等人,“Desktop 3D printing of controlled release

pharmaceutical bilayer tablets,”*International Journal of Pharmaceutics* 461: 105-111 (2014); 美国专利号7,276,252; Alhnan等人“Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges,”*Pharm.Res.*, 2016年5月18日, PubMed PMID: 27194002); Yu等人, “Three-dimensional printing in pharmaceuticals: promises and problems,” *J.Pharm.Sci.* 97 (9): 3666-3690 (2008); 和Ursan等人, “Three-dimensional drug printing: A structured review,” *J.Am.Pharm.Assoc.* 53 (2): 136-44 (2013)。

[0255] 用于三维打印的初始原料是聚合物或聚合物共混物(例如肠溶聚合物、时间依赖性聚合物,或一种或多种活性剂、药物、赋形剂等与载体聚合物、肠溶聚合物或时间依赖性聚合物的共混物)。将要用于待制备的区段或细长构件的一个区的聚合物或成分混合并且使用热熔挤出造粒。聚合物或共混的聚合物材料通过圆形冲模挤出,形成缠绕在线轴上的圆柱形纤维。

[0256] 将多个线轴送入3D打印机(例如可从Hyrel 3D, Norcross, Georgia, United States获得的Hyrel打印机), 将其送入其代表性的打印头。打印头加热并且熔融喷嘴处的材料, 并且在正在制备的小块上的特定位置放置薄的材料层(聚合物或聚合物共混物)。材料在几秒钟内冷却并且硬化, 并且添加下一层直到形成完整的结构。剂型的质量取决于进料速率、喷嘴温度和打印机分辨率; 可以调节进料速率和喷嘴温度以获得所需的质量。

[0257] 可以使用三维打印来制备单独的细长构件或细长构件的区段。三维打印也可以用于制备主体构形, 例如固结的“片”, 类似于通过本文所述的共挤出方法制备的那些。根据需要, 可以将主体构形切割成单独的小段(即单独的细长构件或单个区段)

[0258] 在本发明的一些实施方案中, 考虑通过细长构件的三维打印产生胃驻留系统的完整的细长构件或“臂”。在本发明的一些实施方案中, 考虑通过细长构件的区段的三维打印产生胃驻留系统的细长构件或“臂”的区段。在一些实施方案中, 细长构件或其片段通过载体聚合物-活性剂共混物和连接体材料的相邻部分以主体构形(例如片构形)的三维打印制备。在三维打印之后, 可以将主体构形切割成具有所需形状的细长构件或其区段的小段。在三维打印之后, 可以将主体构形的部分压缩模制成具有所需形状的细长构件或其区段的小段。

[0259] 系统的制备/组装: 共挤出

[0260] 胃驻留系统的组件可以通过共挤出来制备。本文讨论的区段的多种构形中的大多数, 例如“海中岛”构形, 可以通过三维打印或共挤出来制备。然而, 与三维打印相反, 共挤出较低廉并且可以作为连续方法运行, 三维打印通常作为批次方法运行。

[0261] “海中岛”构形的共挤出用于纺织工业和用于生产光纤, 但很少应用于生物医学系统。参见美国专利号3,531,368; 3,716,614; 4,812,012; 和Haslauer等人, *J.Biomed.Mater.Res.BAppl.Biomater.* 103(5): 1050-8 (2015)。

[0262] 胃驻留系统的组件, 例如细长构件(臂)或细长构件(臂)的区段的共挤出可以使用市售设备, 与用于所需构形的定制的共挤出机管道和定制冲模组合进行。用于共挤出的初始原料是聚合物或聚合物共混物(例如肠溶聚合物、时间依赖性聚合物, 或者一种或多种活性剂、药物、赋形剂等与载体聚合物、肠溶聚合物或时间依赖的聚合物的共混物)。将要用于待制备的区段或细长构件的一个区的聚合物或成分混合并且使用热熔挤出造粒。将由此形成的聚合物粒料放入单螺杆挤出机上方的料斗中并且干燥以除去表面水分。将粒料通过重

量进料至单独的单螺杆挤出机中,在那里将它们熔融并且加压以进行共挤出。

[0263] 然后将适合的熔融聚合物泵送通过具有多个通道的定制设计的模具,在那里它们形成所需的几何形状。将复合聚合物块冷却(水冷、空气冷或两者)并且切割或冲压成所需形状,包括但不限于此类形状,例如三角形棱柱、长方形棱柱或圆柱形部分(饼形楔形物)。

[0264] 在本发明的一些实施方案中,考虑通过共挤出细长构件制备胃驻留系统的完整细长构件或“臂”。在本发明的一些实施方案中,考虑通过共挤出细长构件的区段来制备胃驻留系统的细长构件或“臂”的区段。在一些实施方案中,细长构件或其区段通过以主体构形(例如片构形)共挤出载体聚合物-活性剂共混物和连接体材料的相邻部分而制备。在共挤出之后可以将主体构形切割成具有所需形状的细长构件或其区段的小段。例如,区段-连接体-区段的主体或片构形以垂直于共挤出方向的角度切割。共挤出之后可以将主体构形的一部分压缩模制成具有所需形状的细长构件或其区段的小段。

[0265] 图12A和图12B图示示例了这种共挤出方法。图12A显示了包含三个区段和两个连接体的细长构件或“臂”的共挤出。挤出机1202挤出单个“条”材料(沿箭头1250所示的方向挤出),其包含三个区段条带区1210、1212和1214,其包含载体聚合物-活性剂共混物,即载体聚合物、治疗剂或其盐和任何所需的赋形剂的共混物。包含载体聚合物-活性剂共混物的条带区1210、1212和1214由条带区1220和1222分开,条带区1220和1222包含连接剂共混物,即包含一种或多种连接体聚合物或者一种或多种偶联聚合物的共混物。可以沿着虚线1230切割条以切下条1240小段,形成图12C中所示的区段-连接体-区段细长构件或“臂”1260。在切割之后,图12A中的小段1240的条带区1210成为图12C中的臂1260的区段1280,条带区1212成为图12C中的臂1260的区段1282,并且条带区1214变为图12C中的臂1260的区段1284,而图12A中的条带区1220成为图12C中的臂1260的连接体1290,并且图12A中的条带区1222成为图12C中的臂1260的连接体1292。可以切割条小段1240以形成正方形或长方形截面,或者以一定角度切割以形成三角形截面,或者切割然后在模具中冲压成所需形状。

[0266] 图12B示例了具有连接两个区段的单个连接体的臂的共挤出。挤出机1202挤出单个“条”材料(沿箭头1250所示的方向挤出),其包含两个区段条带区1210和1212,其包含载体聚合物-活性剂共混物,即载体聚合物、治疗剂或其盐和任何所需的赋形剂的共混物。包含载体聚合物-活性剂共混物的两个条带区1210和1212由条带区1220分开,条带区1220包含连接体共混物,即包含一种或多种连接体聚合物或一种或多种偶联聚合物的共混物。可以沿着虚线1230切割条以切下条1240小段,形成图12D中的区段-连接体-区段细长构件或“臂”1260。在切割之后,图12B中的小段1240的条带区1210变为图12D中的臂1260的区段1280,条带区1212变为图12D中的臂1260的区段1282,并且图12B中的条带区1220变为图12D中的臂1260的连接体1290。可以切割条小段1240以形成正方形或长方形截面,或者以一定角度切割以形成三角形截面,或切割然后在模具中冲压成所需形状。如实施例2和图13所示,与将区段和连接体的单独小段热熔接在一起相比,以这种方式的共挤出提供了在区段-连接体连接处具有更强接合的细长构件或“臂”。

[0267] 可以以相同的方式制备仅包含单个区段和连接体的细长构件或“臂”,即区段-连接体小段。这相当于从图12B中所示的挤出中省略了区段条1212,以产生图12D中的缺少区段1282的臂。以类似的方式,可以通过共挤出适当的区来制备包含多个连接体和区段的细长构件或“臂”,例如区段-连接体-区段-连接体-区段构形。所有的区段在组成上可以是相

同的,或者所有的区段在组成上可以是不同的,或者一些区段在组成上可以是相同的,而其它区段在组成上可以是不同的。类似地,所有连接体在组成上可以是相同的,或者所有连接体在组成上可以是不同的,或者一些连接体在组成上可以是相同的,而其它连接体在组成上可以是不同的。

[0268] 细长构件或臂可以由一个、两个、三个、四个或五个区段制成。当细长构件由一个区段制成时,一个连接体可以连接到细长构件的一端。当细长构件由多个区段制成时,连接体位于和连接任何两个区段之间。任选的是,细长构件还可以在细长构件的一端具有连接体,也就是说,细长构件的一端可以通过连接体端接或“加帽”;这相当于省略图12A中的条1214,产生图12C中的缺少区段1284的臂。

[0269] 细长构件的总长度通常为约10mm至约20mm,并且细长构件中的区段的长度加上连接体的长度(例如图12C和图12D中所示的细长构件),从条切割后,也应当在约10mm至约20mm之间的范围。细长构件的优选范围是约12mm至约20mm,约14mm至约20mm,约14mm至约18mm,或约14mm至约16mm。限制细长构件中的所有区段和连接体的长度应当落在约10mm至约20mm或优选的子范围内,区段的长度范围可以是约2mm至约20mm,约2mm-约18mm,约2mm-约16mm,约2mm-约14mm,约2mm-约12mm,约2mm-约10mm,约2mm-约8mm,约2mm-约6mm,或约2mm-约4mm。还限制细长构件中的所有区段和连接体的长度应当落在约10mm至约20mm内或优选的子范围内,细长构件中的连接体区的长度范围可以为约50微米至约2mm,约100微米-约2毫米,约250微米-约2毫米,约500微米-约2毫米,约750微米-约2毫米,约1mm-约2mm,约1.25mm-约2mm,约1.5mm-约2mm;或约1.75mm-约2mm。在一些实施方案中,连接体区的长度范围可以为约50微米-约1.75mm,约50微米-约1.5mm,约50微米-约1.25mm,约50微米-约1mm,约50微米-约750微米,约50微米-约500微米,约50微米-约250微米,或约50微米-约100微米。

[0270] 在一些实施方案中,细长构件或其区段通过将载体聚合物-活性剂共混物和连接体材料的相邻部分以主体构形(例如片构形)共挤出而制备,同时还共挤出载体聚合物-活性剂共混物内的另外的一种或多种聚合物、连接体材料或者载体聚合物-活性剂共混物和连接体材料二者。共挤出载体聚合物-活性剂共混物内的另外的一种或多种聚合物、连接体材料或者载体聚合物-活性剂共混物和连接体二者可以以海中岛构形进行。在共挤出之后可以将主体构形切割成具有所需形状的细长构件或其区段的小段。共挤出之后可以将主体构形的一部分压缩模制成具有所需形状的细长构件或其区段的小段。

[0271] 通过本文所述的方法共挤出细长构件提供了超过制备细长构件的其它方法的有价值的优点。当区段以“线性”方式制备时,即通过具有区段或细长构件横截面形状的冲模的单组件挤出载体聚合物-活性剂共混物,使得细长构件或区段沿其纵向轴线离开挤出机,必须将区段切割成适当的长度,然后需要另外的挤出后步骤来固定连接体和另外的区段。相反,通过使用本文所述的共挤出方法,整个细长构件可以制备为条中的一个共挤出单元,并且在适当的点处将条切割成小段(任选随后将切割的小段冲压成另一个形状),立即产生细长构件而不需要进一步的挤出后组装步骤。这种另外步骤的消除降低了制备细长构件的成本。它还能够以比线性挤出更快的速率制备细长构件。如实施例2中所述,共挤出方法能够实现复合臂的高产量可扩大规模生产。以约12英寸/分钟的速度共挤出复合条,每分钟产生大约180个3.33mm宽的细长构件或“臂”,而细长构件或“臂”以相同的线性速率在轴向方

向上的线性(单组件)挤出产生低于每分钟六个臂,并且还需要挤出后步骤以通过在区段之间引入连接体(例如崩解基质)将区段组装成细长构件。另外,如实施例2所示,通过共挤出制备的细长构件具有比通过线性挤出以及连接体和区段的热熔接产生的细长构件更强的连接体-区段连接。

[0272] 因此,在一个实施方案中,本发明的共挤出方法提供了将细长构件共挤出为区段和连接体的组件的方法,其速率足以制备每分钟至多约或至少约30个细长构件,或每分钟至多约或至少约50,至多约或至少约100,至多约或至少约150,至多约或至少约180,至多约或至少约200,至多约或至少约300,至多约或至少约400,或至多约或至少约500个细长构件,例如每分钟约30-约500个细长构件,或每分钟约50-约500,约100-约500,约150-约500,约180-约500,约200-约500,约300-约500,或约400-约500个细长构件;或每分钟约50-约400,约50-约300,约50-约200,或约50-约180个细长构件。在任何上述实施方案中,臂约1-5mm宽,例如约2-4mm宽。在任何上述实施方案中,由单一共挤出装置制备臂。

[0273] 在一个实施方案中,进行本发明的共挤出方法,其速率足以进行共挤出制备细长构件,速率以比相同线性挤出速率下单一组件挤出快约或至少约5倍、快约10倍、快约20倍、快约30倍或快约50倍,或比相同线性挤出速率下单一组件挤出快约5-约10倍,约5-约20倍,约5-约30倍,或约5-约50倍。

[0274] 当条被挤出时,条将从挤出所需的温度冷却到室温,或者可以应用另外的冷却以提高冷却速率或将条冷却到室温以下。一旦条达到可以切割的温度,就将条切割以制备细长构件。如果在切割之后将细长构件冲压成所需形状,则可以在其仍具有一定的延展性时,即在其完全冷却之前切割条。可选择的是,可以将条制备为相当长的长度(例如,12英寸或30厘米),并且储存直到稍后当它可以切割成所需的细长构件并且组装到胃驻留系统中时。

[0275] 除了制备包含载体聚合物-活性剂区段和连接体的细长构件之外,共挤出还可以用于制备具有强化材料的细长构件。例如,图11A中描绘的强化细长构件可以通过共挤出载药聚合物(载体聚合物-活性剂组件)和结构聚合物(强化材料)来制备。图11A左侧的横截面表示冲模图案,其可以用于制备在三角形细长构件的一侧上强化的共挤出区段。可以使用的其它共挤出图案包括共挤出以制备在表面上具有强化材料的具有任何横截面形状的细长构件,例如在三角形细长构件的两侧具有强化材料的三角形细长构件。

[0276] 胃驻留系统的胃递送药代动力学

[0277] 本发明的胃驻留系统提供了相对于治疗剂的常规口服制剂的生物利用度而言的治疗剂的高生物利用度,正如通过施用所述系统后根据 $AUC_{inf}$ 测定的。该系统还提供了维持基本上恒定的治疗剂的血浆水平。

[0278] 将两种不同制剂-制剂A和制剂B的相对生物利用度 $F_{REL}$ 定义为:

$$[0279] \quad F_{REL} = 100 \times (AUC_A \times \text{剂量}_B) / (AUC_B \times \text{剂量}_A)$$

[0280] 其中 $AUC_A$ 为制剂A的曲线下面积, $AUC_B$ 为制剂B的曲线下面积,剂量 $_A$ 为使用的制剂A的剂量,并且剂量 $_B$ 为使用的制剂B的剂量。治疗剂血浆浓度与时间关系的曲线下面积AUC通常在施用每种制剂后相同的时间(t)测定,以便提供在相同时间点的制剂的相对生物利用度。 $AUC_{inf}$ 是指历经“无穷大”时间,即历经从开始施用的时间到其中治疗剂血浆水平已经降至可忽略不计的量为结束时的时间期限测定或计算的AUC。

[0281] 在一个实施方案中,由本发明胃驻留系统提供的基本上恒定的血浆水平可以从处

于每日以常规口服制剂施用治疗剂的波谷水平或高于该波谷水平(即以速释制剂每日施用治疗剂的 $C_{min}$ )到处于每日以常规口服制剂施用治疗剂的峰值血浆水平或低于该峰值血浆水平(即每日以速释制剂施用治疗剂的 $C_{max}$ )的范围。在一些实施方案中,由本发明胃驻留系统提供的基本上恒定的血浆水平可以为每日以常规口服制剂施用治疗剂的峰值血浆水平(即以速释制剂每日施用治疗剂的 $C_{max}$ )的约50%-约90%。由本发明胃驻留系统提供的基本上恒定的血浆水平可以为每日以常规口服制剂施用治疗剂的平均血浆水平(即以速释制剂每日施用治疗剂的 $C_{ave}$ )的约75%-约125%。由本发明胃驻留系统提供的基本上恒定的血浆水平可以处于每日以常规口服制剂施用治疗剂的血浆水平的波谷水平(即以速释制剂每日施用治疗剂的 $C_{min}$ )或高于该波谷水平,例如约100%-约150%的 $C_{min}$ 。

[0282] 本发明的胃驻留系统可以提供从系统中释放的治疗剂的生物利用度为由包含相同量的治疗剂的速释形式提供的生物利用度的至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%。如上所示,提供血浆浓度-时间曲线下面积(AUC<sub>inf</sub>)测定生物利用度。

[0283] 使用胃驻留系统的治疗方法

[0284] 胃驻留系统可以用于治疗需要历经延长的时间期限施用治疗剂的病症。对于需要数月、数年或无限期长期施用治疗剂,每周一次、每两周一次或每月一次施用胃驻留系统可以在患者依从性和便利性方面提供显著优势。

[0285] 一旦将胃驻留系统施用于患者,则系统提供治疗剂历经胃驻留期限的持续释放。在胃驻留之后,系统降解并且从胃离开。因此,对于具有胃驻留期限为一周的系统,患者将每周吞咽一次(或通过其它方式向胃施用)新的系统。因此,在一个实施方案中,用具有胃驻留期限为若干天D(其中D天是以天计的为驻留期限)的本发明胃驻留系统,用系统中的治疗剂历经总体期望治疗期限T-总(其中T-总是以天计的期望治疗期限)治疗患者的方法,包括历经整个期望的治疗期限通过口服施用或其它方法在患者胃内每隔D天引入新的胃驻留系统。施用于患者的胃驻留系统的数量将用(T-总)除以(D-天)。例如,如果期望患者治疗一年(T-总=365天),并且系统的胃驻留期限为7天(D-天=7天),则约52个胃驻留系统将历经365天施用于患者,因为新的系统将每七天施用一次。

[0286] 套盒和制品

[0287] 本文还提供了用本发明的胃驻留系统治疗患者的套盒。套盒可以包含例如足够数目的胃驻留系统,用于历经期望的总治疗时间期限向患者定期施用。如果以天计的总治疗时间为(T-总),并且胃驻留系统具有(D-天)的驻留时间,则该套盒将包含胃驻留系统的数目等于((T-总)除以(D-天))(近似为整数),用于每D-天的施用。套盒可以包含例如容器中的几个胃驻留系统(其中容器可以是胶囊),并且可以任选还包含关于给药方案、治疗期限或与胃驻留系统应用相关的其它信息和/或胃驻留系统中包含的治疗剂的打印或计算机可读说明书。例如,如果为患者规定的总治疗期限为1年并且胃驻留系统具有1周的驻留时间,则该套盒可以包含52个胶囊,每个胶囊包含1个胃驻留系统,并且具有在每周同一天(例如每周六)1周吞服1个胶囊的说明书。

[0288] 本发明还包括制品,其包含足够数量的胃驻留系统,用于历经期望的总治疗时间期限向患者定期施用,并且任选包含用于给药方案、治疗期限或与使用胃驻留系统有关的其它信息和/或包含在胃驻留系统中的治疗剂的说明书。制品可以以适当的包装提供,例如分配器、托盘或有助于患者在规定的间隔施用胃驻留系统的其它包装。

[0289] 示例性实施方案

[0290] 通过下列实施方案进一步描述本发明。如果适合和可行,则每个实施方案的特征可以与任何另外的实施方案合并。

[0291] 实施方案1.用于给患者胃施用的胃驻留系统,其包含:

[0292] 弹性体组件和连接至弹性体组件的多个至少三个载体聚合物-活性剂组件,其包含载体聚合物和治疗剂或其盐,

[0293] 其中多个载体聚合物-活性剂组件中的每一个是细长构件,其包含近端、远端和它们之间的外表面;

[0294] 其中每个细长构件的近端连接至弹性体组件并且从弹性体组件径向伸出,每个细长构件的远端未连接至弹性体组件并且与近端相比位于距弹性体组件更大的径向距离处;

[0295] 其中每个细长构件由至少两个区段组成,每个区段包含近端、远端和它们之间的外表面;

[0296] 其中区段通过具有外表面的连接体区连接在一起;

[0297] 其中连接体区的至少一个包含第一连接体材料和第二连接体材料,其中:

[0298] i) 第二连接体材料从至少一个连接体区的外表面延伸入至少一个连接体区的主体;或

[0299] ii) 第二连接体材料从至少一个连接体区外表面延伸通过至少一个连接体区的主体并且在外表面上再次出现;或

[0300] iii) 部分第二连接体材料从至少一个连接体区的外表面延伸入至少一个连接体区的主体,并且部分第二连接体材料从至少一个连接体区的外表面延伸通过至少一个连接体区的主体并且在外表面上再次出现。

[0301] 实施方案2.用于给患者胃施用的胃驻留系统,其包含:

[0302] 弹性体组件和连接至弹性体组件的多个至少三个载体聚合物-活性剂组件,其包含载体聚合物和治疗剂或其盐,

[0303] 其中多个载体聚合物-活性剂组件中的每一个是细长构件,其包含近端、远端和它们之间的外表面;

[0304] 其中每个细长构件的近端连接至弹性体组件并且从弹性体组件径向伸出,每个细长构件的远端未连接至弹性体组件并且与近端相比位于距弹性体组件更大的径向距离处;

[0305] 其中每个细长构件由至少两个区段组成,每个区段包含近端、远端和它们之间的外表面;

[0306] 其中区段通过连接体区连接在一起;并且

[0307] 其中至少一个区段还包含区段岛材料,其中:

[0308] i) 区段岛材料从至少一个载体聚合物-活性剂区段延伸入至少一个载体聚合物-活性剂区段的主体;或

[0309] ii) 区段岛材料从至少一个载体聚合物-活性剂区段的外表面延伸通过至少一个载体聚合物-活性剂区段的主体并且在外表面上再次出现;或

[0310] iii) 部分区段岛材料从至少一个连接体区的外表面延伸入至少一个载体聚合物-活性剂区段的主体,并且部分区段岛材料从至少一个载体聚合物-活性剂区段的外表面延伸通过至少一个载体聚合物-活性剂区段的主体并且在外表面上再次出现。

- [0311] 实施方案3.用于给患者胃施用的胃驻留系统,其包含:
- [0312] 弹性体组件和连接至弹性体组件的多个至少三个载体聚合物-活性剂组件,其包含载体聚合物和治疗剂或其盐,
- [0313] 其中多个载体聚合物-活性剂组件中的每一个是细长构件,其包含近端、远端和它们之间的外表面;
- [0314] 其中每个细长构件的近端连接至弹性体组件并且从弹性体组件径向伸出,每个细长构件的远端未连接至弹性体组件并且与近端相比位于距弹性体组件更大的径向距离处;
- [0315] 其中每个细长构件由至少两个区段组成,每个区段包含近端、远端和它们之间的外表面;
- [0316] 其中至少一个区段还包含强化材料,其中强化材料沿至少一个区段的内部轴向延伸;并且
- [0317] 其中区段通过连接体区连接在一起。
- [0318] 实施方案4.实施方案3的胃驻留系统,其中强化材料沿至少一个区段的内部轴向延伸该区段长度的至少约90%。
- [0319] 实施方案5.实施方案3或实施方案4的胃驻留系统,其中强化材料具有I-束构形或H-束构形。
- [0320] 实施方案6.实施方案3或实施方案4的胃驻留系统,其中强化材料具有桁架构形。
- [0321] 实施方案7.用于给患者胃施用的胃驻留系统,其包含:
- [0322] 弹性体组件和连接至弹性体组件的多个至少三个载体聚合物-活性剂组件,其包含载体聚合物和治疗剂或其盐,
- [0323] 其中多个载体聚合物-活性剂组件中的每一个是细长构件,其包含近端、远端和它们之间的外表面;
- [0324] 其中每个细长构件的近端连接至弹性体组件并且从弹性体组件径向伸出,每个细长构件的远端未连接至弹性体组件并且与近端相比位于距弹性体组件更大的径向距离处;其中每个细长构件由至少两个区段组成,每个区段包含近端、远端和它们之间的外表面;
- [0325] 其中一个或多个细长构件还包含在外表面上的有孔涂层;并且
- [0326] 其中区段通过连接体区连接在一起。
- [0327] 实施方案8.用于给患者胃施用的胃驻留系统,其包含:
- [0328] 弹性体组件和连接至弹性体组件的多个至少三个载体聚合物-活性剂组件,其包含载体聚合物和治疗剂或其盐,
- [0329] 其中多个载体聚合物-活性剂组件中的每一个是细长构件,其包含近端、远端和它们之间的外表面;
- [0330] 其中每个细长构件的近端连接至弹性体组件并且从弹性体组件径向伸出,每个细长构件的远端未连接至弹性体组件并且与近端相比位于距弹性体组件更大的径向距离处;
- [0331] 其中每个细长构件由至少两个区段组成,每个区段包含近端、远端和它们之间的外表面;
- [0332] 其中区段通过具有外表面的连接体区连接在一起;
- [0333] 其中细长构件的区段具有包含至少两层的层状构形。
- [0334] 实施方案9.用于给患者胃施用的胃驻留系统,其包含:

[0335] 弹性体组件和连接至弹性体组件的多个至少三个载体聚合物-活性剂组件,其包含载体聚合物和治疗剂或其盐,

[0336] 其中多个载体聚合物-活性剂组件中的每一个是细长构件,其包含近端、远端和它们之间的外表面;

[0337] 其中每个细长构件的近端连接至弹性体组件并且从弹性体组件径向伸出,每个细长构件的远端未连接至弹性体组件并且与近端相比位于距弹性体组件更大的径向距离处;

[0338] 其中每个细长构件由至少两个区段组成,每个区段包含近端、远端和它们之间的外表面;

[0339] 其中区段通过具有外表面的连接体区连接在一起;

[0340] 其中部分连接体区延伸入区段,或者其中部分区段延伸入连接体区,或者部分连接体区延伸入区段并且部分区段延伸入连接体区。

[0341] 实施方案10.制备用于胃驻留系统的细长构件的方法,其包括:

[0342] 共挤出细长构件。

[0343] 实施方案11.实施方案10的方法,其中共挤出细长构件包括:

[0344] 共挤出包含载体聚合物-活性剂共混物的至少两个区段,其中载体聚合物-活性剂共混物的每个区段通过连接体区与载体聚合物-活性剂共混物的相邻区段分开。

[0345] 实施方案12.实施方案11的方法,其中载体聚合物-活性剂共混物的载体聚合物选自聚己内酯和聚二噁烷酮。

[0346] 实施方案13.实施方案11或实施方案12的方法,其中载体聚合物-活性剂共混物的活性剂选自镇痛剂;抗镇痛剂;抗炎药;退热剂;抗抑郁剂;抗癫痫剂;抗精神病剂;神经保护剂;抗增殖剂;抗癌剂;抗组胺剂;抗偏头痛药;激素;前列腺素;抗微生物剂;抗生素;抗真菌剂;抗病毒剂;抗寄生虫剂;抗毒蕈碱剂;抗焦虑剂;抑菌剂;免疫抑制剂;镇静剂;催眠剂;抗精神病剂;支气管扩张剂;抗哮喘药;心血管药;麻醉剂;抗凝血剂;酶抑制剂;甾体剂;甾体或非甾体抗炎剂;皮质类固醇;多巴胺能剂;电解质;胃肠药;肌肉松弛剂;营养剂;维生素;拟副交感神经剂;兴奋剂;减食欲剂;抗发作性睡眠剂;抗疟疾剂;奎宁;本苄醇;氯喹;阿莫地喹;乙胺嘧啶;氯胍;氯丙胍-氨苯砒;磺胺;磺胺多辛;磺胺甲氧基嘧啶;甲氟喹;阿托伐醌;伯氨喹;卤泛群;多西环素;克林霉素;青蒿素;青蒿素衍生物;蒿甲醚;双氢青蒿素;蒿乙醚;和青蒿琥酯。

[0347] 实施方案14.实施方案11-13任一项的方法,其中连接体区包含选自肠溶连接体和时间依赖性连接体的材料。

[0348] 实施方案15.实施方案11-14任一项的方法,其中载体聚合物-活性剂区与连接体区之间的至少一个连接以互锁构形被共挤出。

[0349] 实施方案16.实施方案11-15任一项的方法,其中至少一个载体聚合物-活性剂区以海中岛构形被共挤出。

[0350] 实施方案17.实施方案11-16任一项的方法,其中至少一个连接体区以海中岛构形被共挤出。

[0351] 实施方案18.实施方案16或实施方案17的方法,其中海中岛构形的岛组件包含至少一种选自肠溶聚合物和时间依赖性聚合物的材料。

[0352] 实施方案19.制备用于胃驻留系统的细长构件的方法,其包括:

[0353] 通过三维打印来打印细长构件。

[0354] 实施方案20.实施方案19的方法,其中通过三维打印来打印细长构件,其包括:

[0355] 打印至少两个包含载体聚合物-活性剂共混物的区,其中载体聚合物-活性剂共混物的每个区通过连接体区与载体聚合物-活性剂共混物的相邻区分开。

[0356] 实施方案21.实施方案20的方法,其中载体聚合物-活性剂共混物的载体聚合物选自聚己内酯和聚二噁烷酮。

[0357] 实施方案22.实施方案20或21的方法,其中载体聚合物-活性剂共混物的活性剂选自镇痛剂;抗镇痛剂;抗炎药;退热剂;抗抑郁剂;抗癫痫剂;抗精神病剂;神经保护剂;抗增殖剂;抗癌剂;抗组胺剂;抗偏头痛药;激素;前列腺素;抗微生物剂;抗生素;抗真菌剂;抗病毒剂;抗寄生虫剂;抗毒蕈碱剂;抗焦虑剂;抑菌剂;免疫抑制剂;镇静剂;催眠剂;抗精神病剂;支气管扩张剂;抗哮喘药;心血管药;麻醉剂;抗凝血剂;酶抑制剂;甾体剂;甾体或非甾体抗炎剂;皮质类固醇;多巴胺能剂;电解质;胃肠药;肌肉松弛剂;营养剂;维生素;拟副交感神经剂;兴奋剂;减食欲剂;抗发作性睡眠剂;抗疟疾剂;奎宁;本苄醇;氯喹;阿莫地喹;乙胺嘧啶;氯胍;氯丙胍-氨苯砒;磺胺;磺胺多辛;磺胺甲氧基哒嗪;甲氟喹;阿托伐醌;伯氨喹;卤泛群;多西环素;克林霉素;青蒿素;青蒿素衍生物;蒿甲醚;双氢青蒿素;蒿乙醚;和青蒿琥酯。

[0358] 实施方案23.实施方案20-22任一项的方法,其中连接体区包含选自肠溶连接体和时间依赖性连接体的材料。

[0359] 实施方案24.实施方案20-23任一项的方法,其中载体聚合物-活性剂区与连接体区之间的至少一个连接以互锁构形被打印。

[0360] 实施方案25.实施方案20-24任一项的方法,其中至少一个载体聚合物-活性剂区以海中岛构形被打印。

[0361] 实施方案26.实施方案20-25任一项的方法,其中至少一个连接体区以海中岛构形被打印。

[0362] 实施方案27.实施方案25或26的方法,其中海中岛构形的岛组件包含至少一种选自肠溶聚合物和时间依赖性聚合物的材料。

[0363] 实施方案28.实施方案20-27任一项的方法,其中连接体在禁食状态模拟胃液中约7天后解偶联。

[0364] 实施方案29.制备用于胃驻留系统的细长构件的方法,其包括:

[0365] 通过添加(additive)制备来制备细长构件。

[0366] 实施方案30.实施方案29的方法,其中通过添加制备来制备细长构件,其包括:

[0367] 制备包含载体聚合物-活性剂共混物的至少两个区,其中载体聚合物-活性剂共混物的每个区通过连接体区与载体聚合物-活性剂共混物的相邻区分开。

[0368] 实施方案31.实施方案30的方法,其中载体聚合物-活性剂共混物的载体聚合物选自聚己内酯和聚二噁烷酮。

[0369] 实施方案32.实施方案30或31的方法,其中载体聚合物-活性剂共混物的活性剂选自镇痛剂;抗镇痛剂;抗炎药;退热剂;抗抑郁剂;抗癫痫剂;抗精神病剂;神经保护剂;抗增殖剂;抗癌剂;抗组胺剂;抗偏头痛药;激素;前列腺素;抗微生物剂;抗生素;抗真菌剂;抗病毒剂;抗寄生虫剂;抗毒蕈碱剂;抗焦虑剂;抑菌剂;免疫抑制剂;镇静剂;催眠剂;抗精神病

剂;支气管扩张剂;抗哮喘药;心血管药;麻醉剂;抗凝血剂;酶抑制剂;甾体剂;甾体或非甾体抗炎剂;皮质类固醇;多巴胺能剂;电解质;胃肠药;肌肉松弛剂;营养剂;维生素;拟副交感神经剂;兴奋剂;减食欲剂;抗发作性睡眠剂;抗疟疾剂;奎宁;本苄醇;氯喹;阿莫地喹;乙胺嘧啶;氯胍;氯丙胍-氨苯砒;磺胺;磺胺多辛;磺胺甲氧基哒嗪;甲氟喹;阿托伐醌;伯氨喹;卤泛群;多西环素;克林霉素;青蒿素;青蒿素衍生物;蒿甲醚;双氢青蒿素;蒿乙醚;和青蒿琥酯。

[0370] 实施方案33.实施方案30-32任一项的方法,其中连接体区包含选自肠溶连接体和时间依赖性连接体的材料。

[0371] 实施方案34.实施方案30-33任一项的方法,其中载体聚合物-活性剂区与连接体区之间的至少一个连接以互锁构形被制备。

[0372] 实施方案35.实施方案30-34任一项的方法,其中至少一个载体聚合物-活性剂区以海中岛构形被制备。

[0373] 实施方案36.实施方案30-35任一项的方法,其中至少一个连接体区以海中岛构形被制备。

[0374] 实施方案37.实施方案35或36的方法,其中海中岛构形的岛组件包含至少一种选自肠溶聚合物和时间依赖性聚合物的材料。

[0375] 实施方案38.实施方案30-37任一项的方法,其中连接体在禁食状态模拟胃液中约7天后解偶联。

## 实施例

[0376] 通过下列非限制性实施例进一步示例本发明。

[0377] 实施例1:具有结构聚合物强化药物臂

[0378] 具有高载药的剂型在结构上易碎并且在胃环境中水合时进一步减弱。因此,对于高载药的制剂,难以成功实现7天的胃驻留。制备具有围绕高载药制剂的外部强化层的双层结构,以理解对维持剂型的机械强度的作用并且比较它们在外部机械应力下的性能。

[0379] 为了形成强化层,将掺杂有黑色氧化铁颜料的PCL挤出为约500微米厚的条并且切成20mm长的小段。通过保持两层彼此紧密接触并且在75°C在烘箱中温育10分钟然后压缩在一起,将薄的100%黑色PCL层压塑成型在38%载药臂的一侧上。该方法用于产生脊柱强化结构,其中载体聚合物-活性剂共混物在一侧具有脊柱型强化层;该结构的示意图在图11A中示出。该方法还用于产生外骨架强化结构,其中载体聚合物-活性剂共混物在所有三个侧面上具有外骨架型强化层;该结构的示意图在图11B中示出并且外骨架强化的臂的照片在图11C中示出。对于两种强化结构(脊柱和外骨架),在FaSSGF中温育24小时前和后,使用4-pt弯曲试验将强化高载药样品的机械强度与非强化高载药样品进行比较。

[0380] 结果表明,对于两种强化结构,在温育前条件下,强化结构使得高载药臂更具延展性,因为它们可以承受更高弯曲力,如图11D中的表所示。温育后,强化层有助于加强和保持高载药制剂的硬度,这对于长胃驻留期是关键。

[0381] 如“系统的制备/组装:共挤出”部分中所述,该强化的细长构件也可以通过强化材料和载体聚合物-活性剂共混物的共挤出来制备,而不是分别制备强化材料和载体-聚合物活性剂组件并且将它们压缩在一起来制备。

[0382] 实施例2:与使用热接合的单一组件挤出相比的共挤出-对熔接强度的影响

[0383] 以两步法制备由两个1.5mm区段崩解基质(DM)(相当于图12C的组件1290和1292),侧翼是三个4mm至6.5mm的PCL区段(相当于图12C的组件1280、1282和1284)组成的复合臂,其中通过共挤出制备条,然后垂直于流动(挤出)方向切割,如图12A所示,以产生具有长方形横截面的臂。使用标准实验室规模的双组件共挤出机制备条,该机器由两个5/8"单螺杆挤出机,与共挤出头连接组成,使得来自两个挤出机的流动聚合物以特定方向排布在一起。在图12C中描绘了通过共挤压和切割制备的细长构件(臂)的实例。

[0384] 将纯80k PCL上样入一个挤出机中,并且将崩解基质(DM)共混物(60%80kPCL/40%HPMCAS-MG)上样入另一个挤出机中。调节熔融流速设定,使得DM流速设定为PCL流速的约20%。离开共挤出头的熔融条被引导到带有Teflon带的传送带上,以便为条提供支持并且使其在处理之前硬化。条的横截面尺寸为3.5mm×20.5mm。垂直于挤出方向切割条以制备长20.5mm,宽4mm和高3.5mm的复合臂。

[0385] 为了比较,使用热熔接以连接先前挤出的PCL区段和相同的DM共混物区段来制备臂。将挤出的80k PCL臂切割成1cm的小段。通过与100°C加热元件接触5秒使1cm PCL区段的一端熔融,并且通过与170°C加热元件接触10秒来熔融DM区段的一端。将两个熔融端轻轻地压在一起约两秒钟,并且使得到的的小珠(bead)沿着熔接缝弄平。使用剪切器,将连接的DM区段切割成2mm的长度。通过重复热熔接方法,将DM区段的未熔接端连接到第二个1cm PCL区段。

[0386] 通过观察包含侧翼是两个PCL区段的单个连接体区的样品在拉伸应力下撕裂的位置来比较共挤出臂和热熔接臂的熔接强度。共挤出臂和热熔接臂均在FaSSGF中温育三个不同的时间段:1天、4天和7天。对于所有三个温育期,在相应的时间点从FaSSGF溶液中取出臂,用DI水冲洗并且擦干。通过在线性阶段拉伸试验机上进行拉伸试验,每种条件测试五个温育后的臂的熔接强度。测试的拉伸的平均阶段速度设定为0.0796mm/s,并且根据断裂位置,样品之间的最大阶段位移不同。

[0387] 图13中的数据显示,对于所有温育期,80%或更多的热熔接臂在熔接处而不是在连接体内撕裂,而没有共挤出的臂在熔接处撕裂并且80%或更多在连接体内撕裂。连接体内的撕裂表明共挤出的臂在连接体和药物制剂之间具有强的界面,这在热熔接臂中未观察到,热熔接臂在熔接界面处失败。

[0388] 实施例3:与使用热接合的单一组件挤出相比的共挤出产率

[0389] 如实施例2中所述进行的共挤出方法能够实现复合臂的高产量可扩大规模的制备。以约12英寸/分钟共挤出复合条,每分钟产生约180个3.33-mm宽的臂。以相同的线性速率沿轴向挤出臂产生低于每分钟六个臂并且需要另外的处理以掺入崩解基质区段。

[0390] 实施例4:具有内部强化和外层载有API以获得疏水性API完全释放的2-层结构

[0391] 在主体基质中配制疏水性药物限制了基质核心的水合并且在第7天仅实现~50%的总释放。制备在围绕结构PCL核心的外层中具有疏水性活性药物成分(API)的2层结构。将空的PCL臂浸入含有他克莫司和聚乙烯乙酸乙烯酯(PEVA)(30%w/v,在二氯甲烷中)的溶液中。评估他克莫司:PEVA比例为1:1、1:2和2:1。浸涂层导致重量增加约10-20%并且在PCL结构组件的表面上沉积约6mg他克莫司。

[0392] 为了在模拟生理条件下测试体外释放,根据生产商的说明书

(www.biorelevant.com;还参见WO 2017/070612,特别是实施例3和7)制备禁食状态模拟胃液(FaSSGF)。将单独涂布的药物臂在10mL释放介质中在振荡培养箱中于37°C温育7天。通常在6小时、24小时,然后每天,至多7天后,通过HPLC分析释放介质中的药物含量。在每个时间点,用新鲜介质替换释放介质全部体积。在体外温育7天后,从含有他克莫司:PEVA比例为1:1和2:1的制剂中释放出接近100%的他克莫司。图14中呈现了多种制剂中他克莫司随时间的释放曲线。

[0393] 实施例5:海中岛共挤出

[0394] 共挤出用于制备模型长方形带,其能够用作区段-连接体-区段复合臂的前体,每个臂包含连接体区,该连接体区由一系列圆柱形“海中岛”,侧翼为载体聚合物-活性剂共混物的区段组成。海中岛从一个外表面延伸到相对的表面。聚丙烯模型岛材料模型,并且PCL用于连接体的海材料模型。PCL还用于载体聚合物-活性剂共混物模型。使用标准实验室规模的双组件共挤出机制备条,该机器由两个5/8”单螺杆挤出机,与共挤出头连接组成,允许来自两个挤出机的流动聚合物以特定方向排列在一起。共挤出头被设计成产生横截面尺寸为约3.5×20mm的条,并且其由约2mm宽的连接体区组成,包含在PCL海中的八个圆柱形聚丙烯岛(每个直径约250μm),侧翼每侧是约4.5mm宽的PCL区。将纯80k PCL装入一个挤出机中,并且将聚丙烯装入另一个挤出机中。将聚丙烯流速的熔融流速设定点设定为PCL流速的约8%。离开共挤出的熔融条被引导到带有特氟隆带的传送带上,以便为条提供支持并且使其在处理之前硬化。

[0395] 实施例6:海中岛:条切割

[0396] 然后将实施例4中制备的硬化前体条切割成适当的所需形状。为了制备所需形状的复合臂(例如三角形或饼形横截面),垂直于挤出方向切割条。

[0397] 本文通过鉴定引用提及的所有出版物、专利、专利申请和公开的专利申请的公开内容均通过引用整体并入本文。可以通过将“World-Wide-Web”替换为“www”来访问在Uniform Resource Locator(URL)开头使用“World-Wide-Web”的网站引用。

[0398] 尽管为了清楚理解的目的,已经通过示例和实施例的方式详细地描述了前述发明,但是对于本领域技术人员显而易见的是,将实施某些改变和修饰。因此,本说明书和实施例不应被解释为限制本发明的范围。

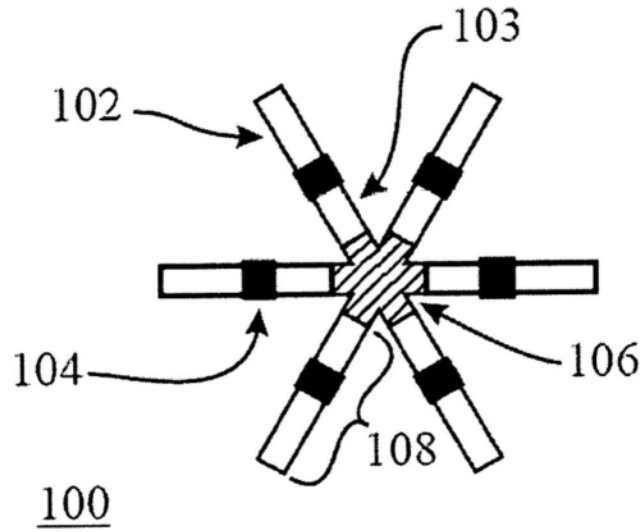


图1A

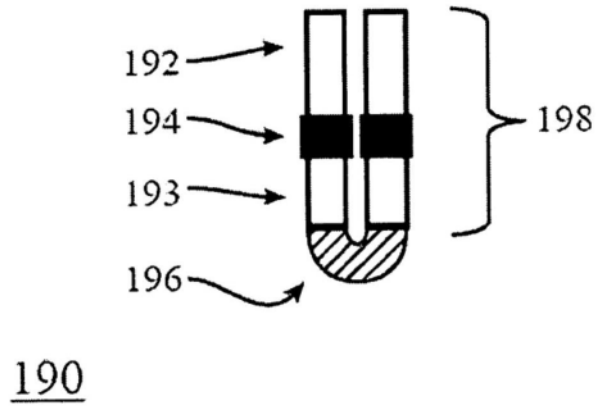


图1B

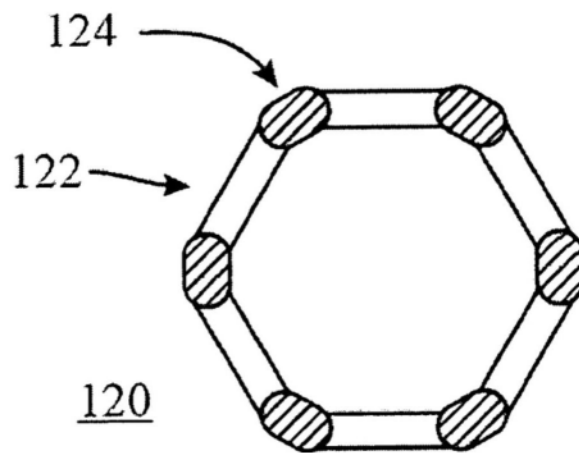


图1C

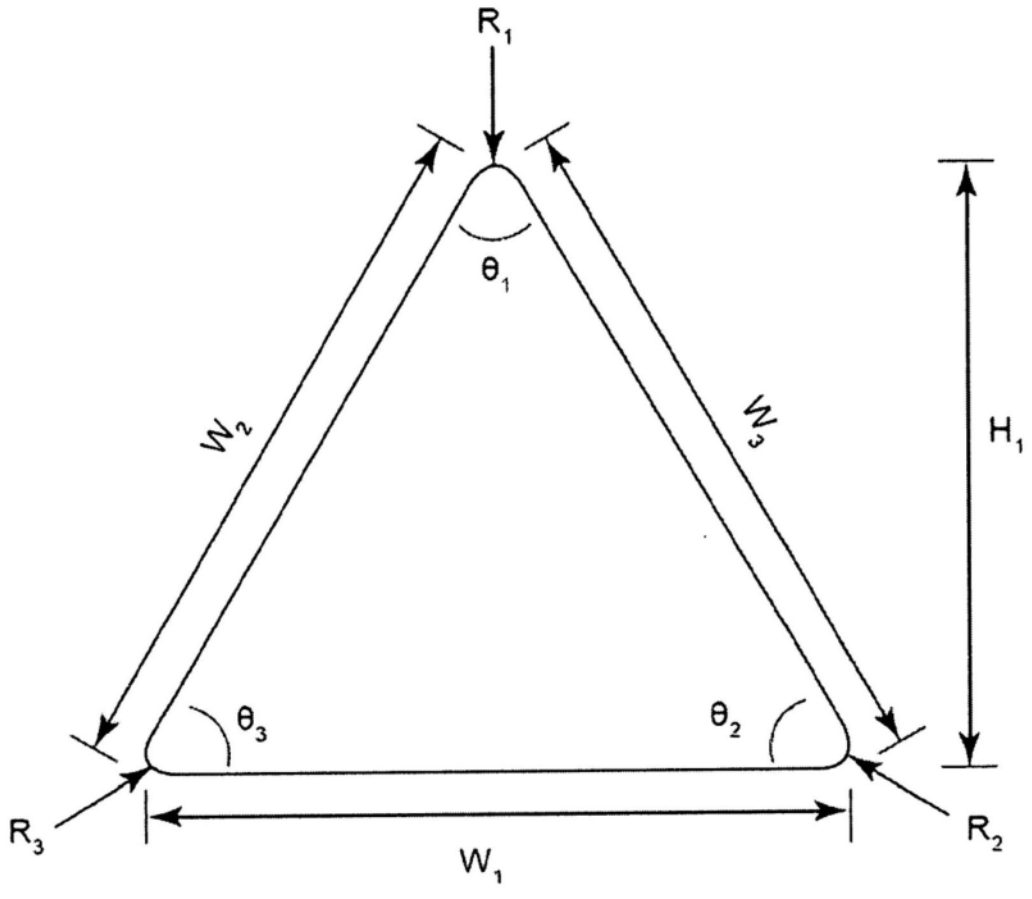


图2A

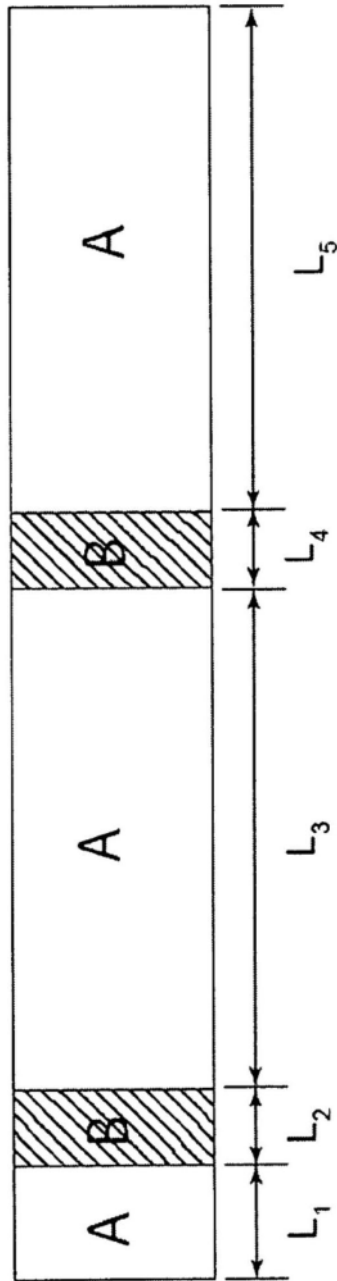


图2B

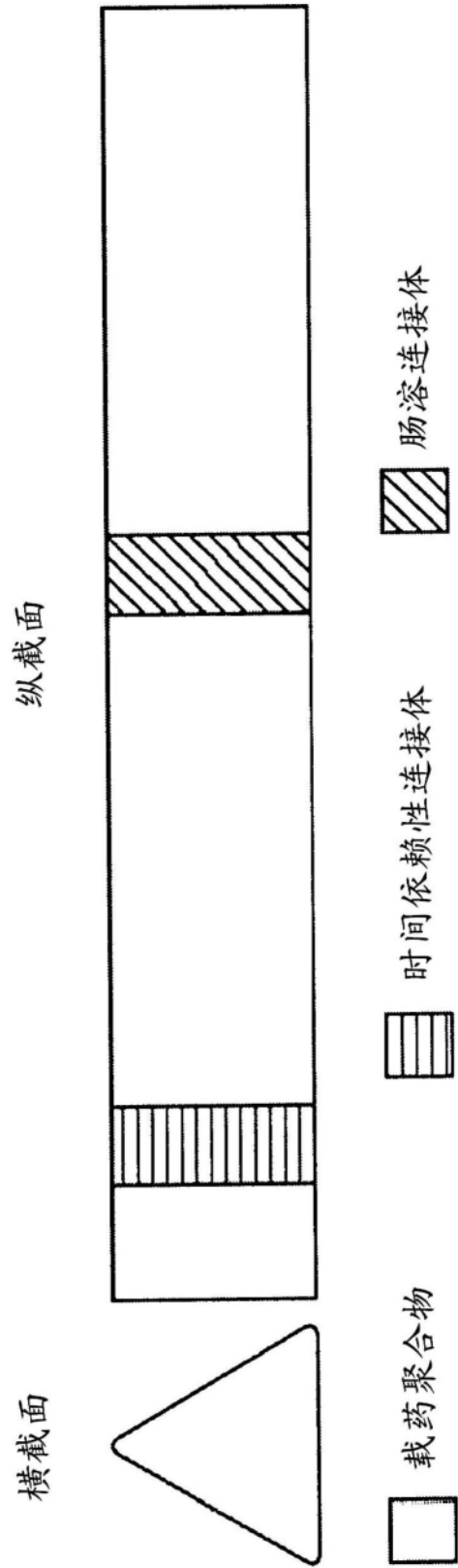


图2C

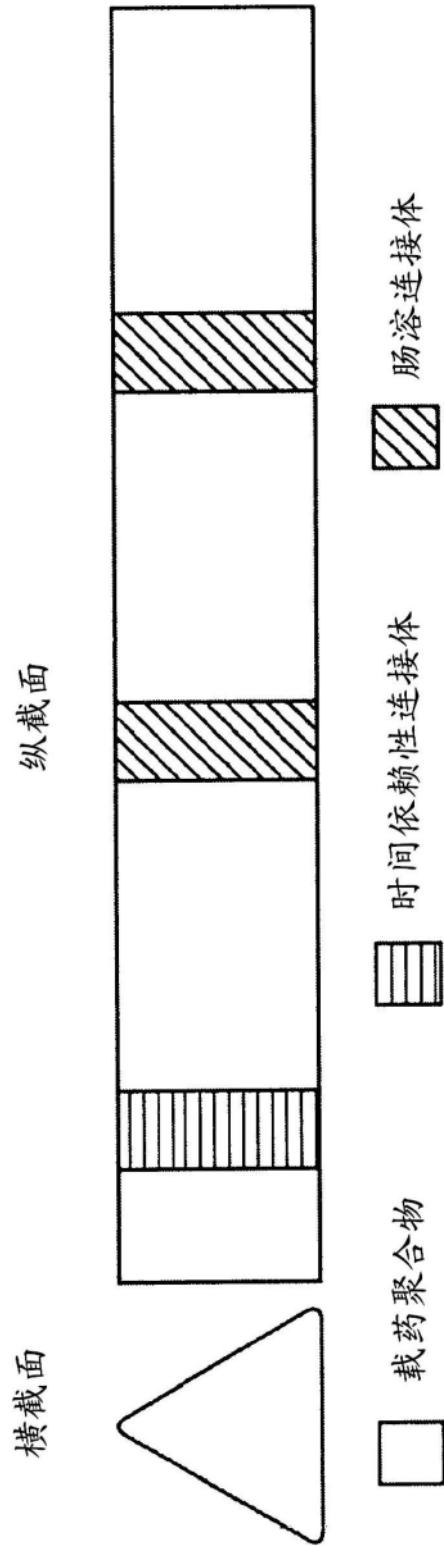


图2D

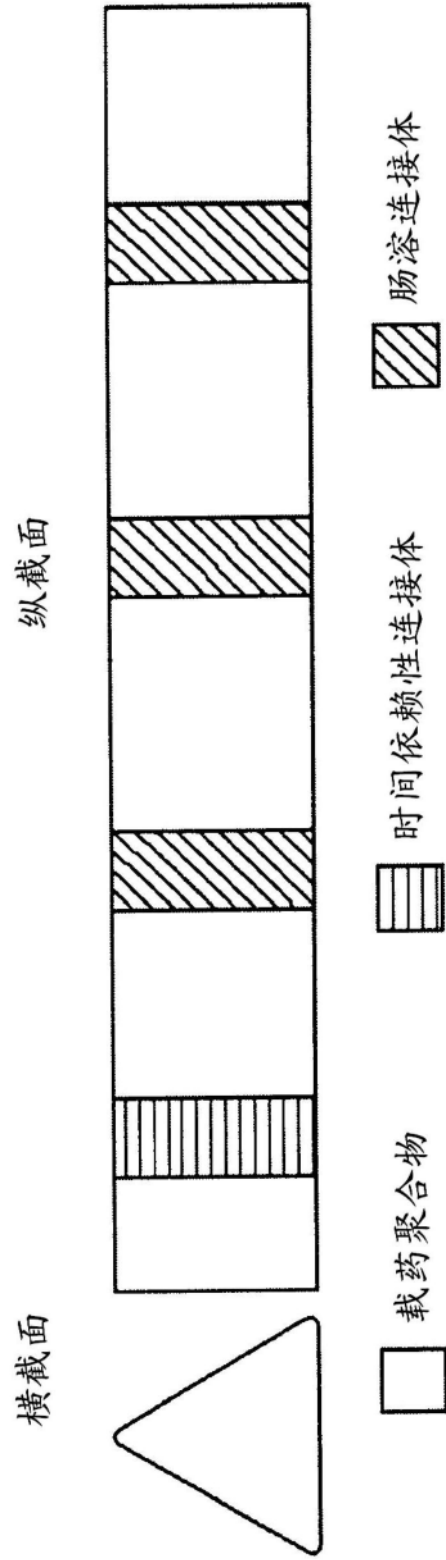


图2E

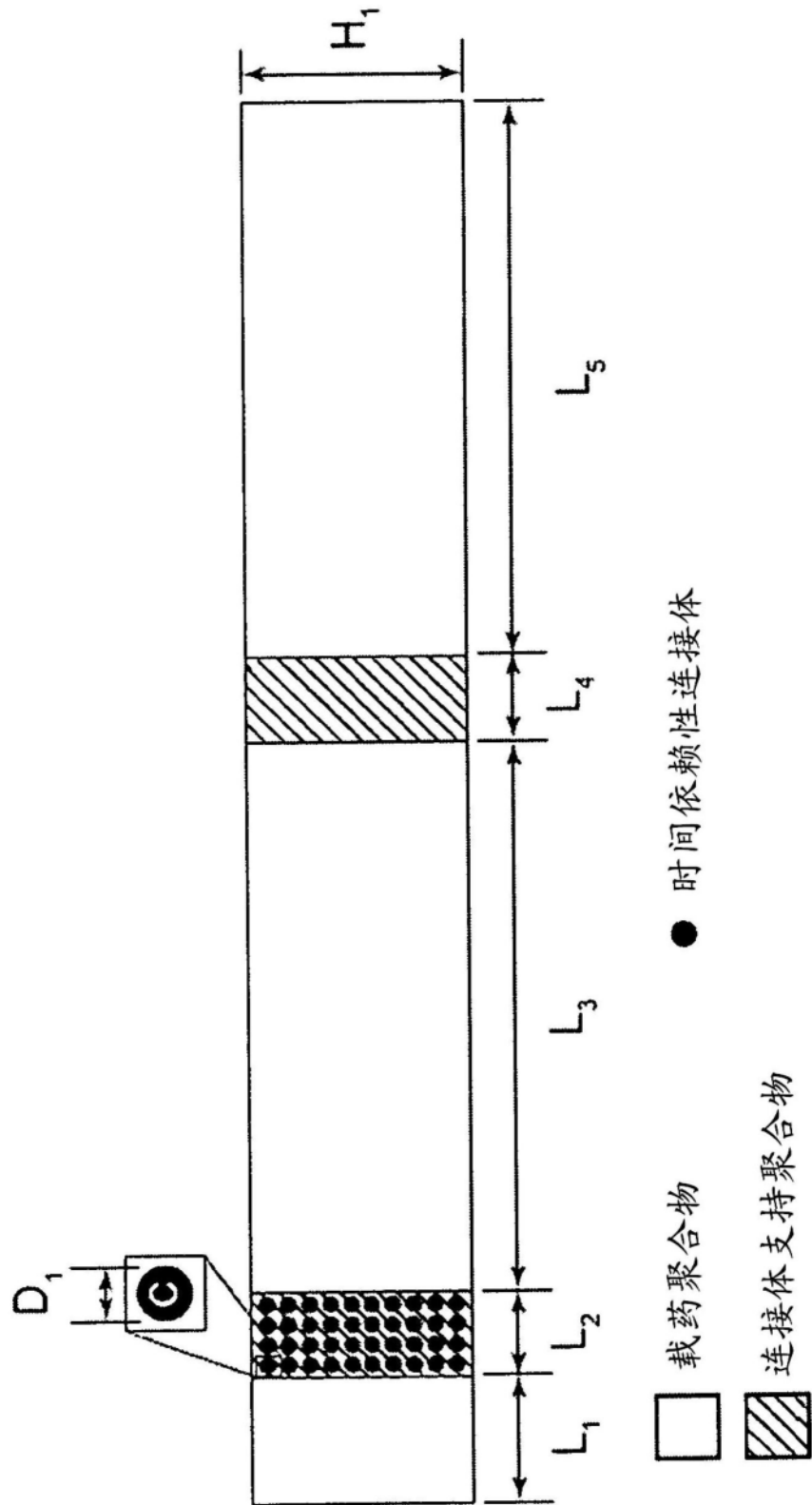


图3A

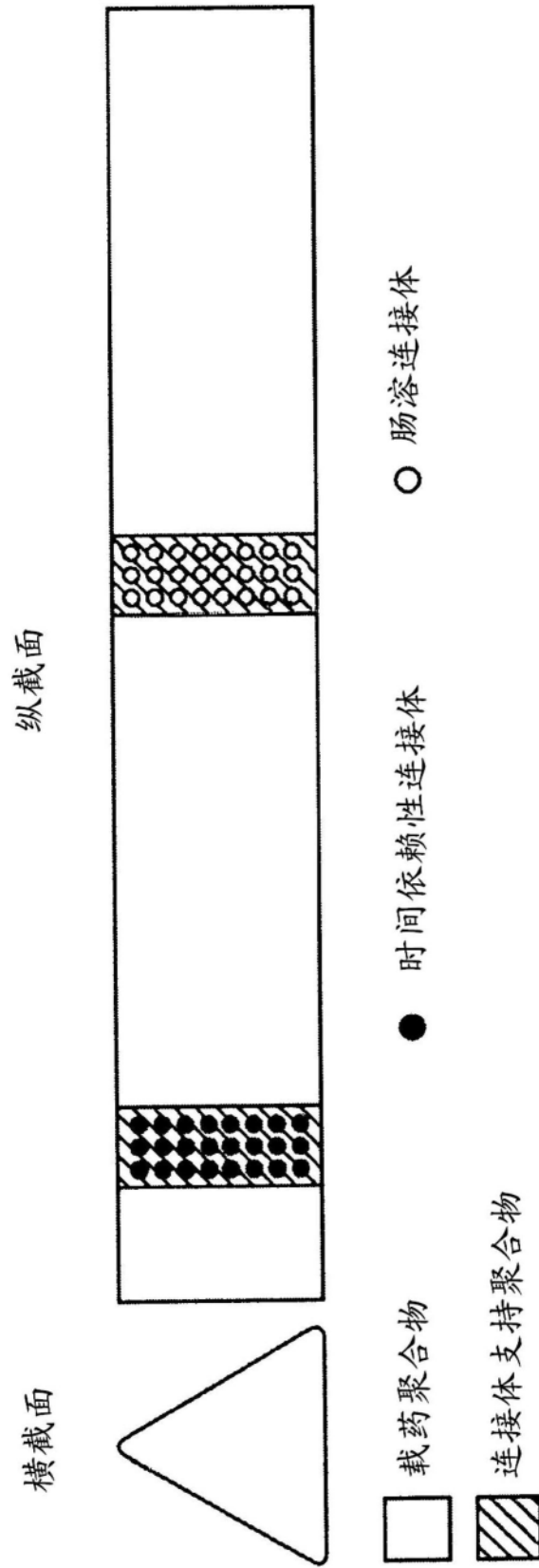
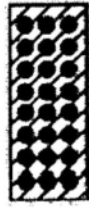


图3B



连接体支持聚合物



时间依赖性连接体

图3C

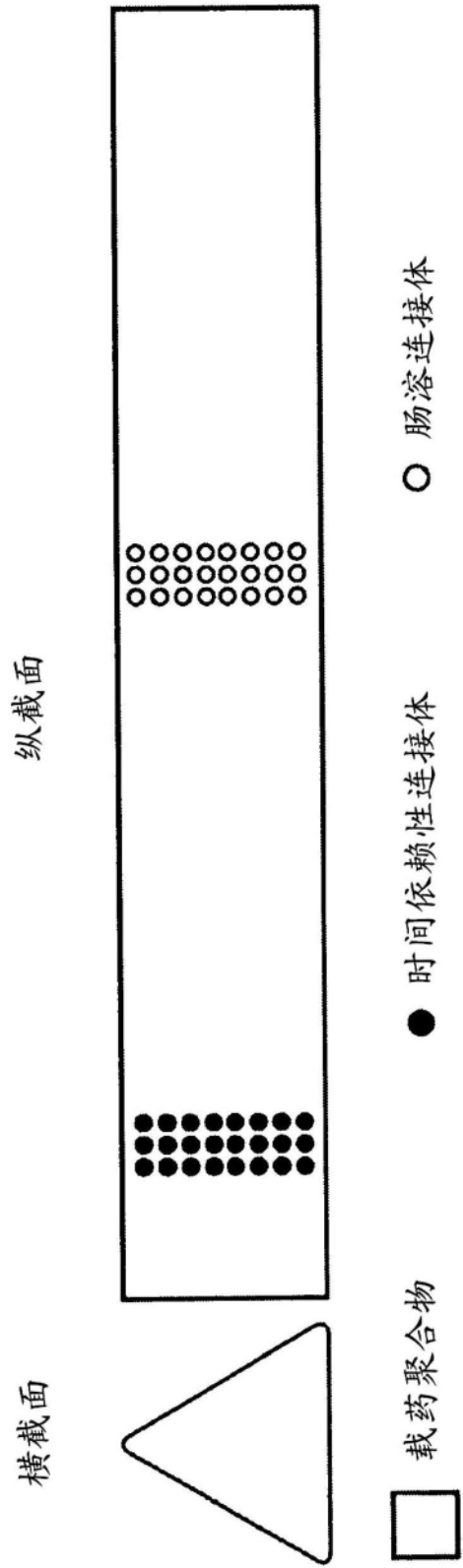


图3D

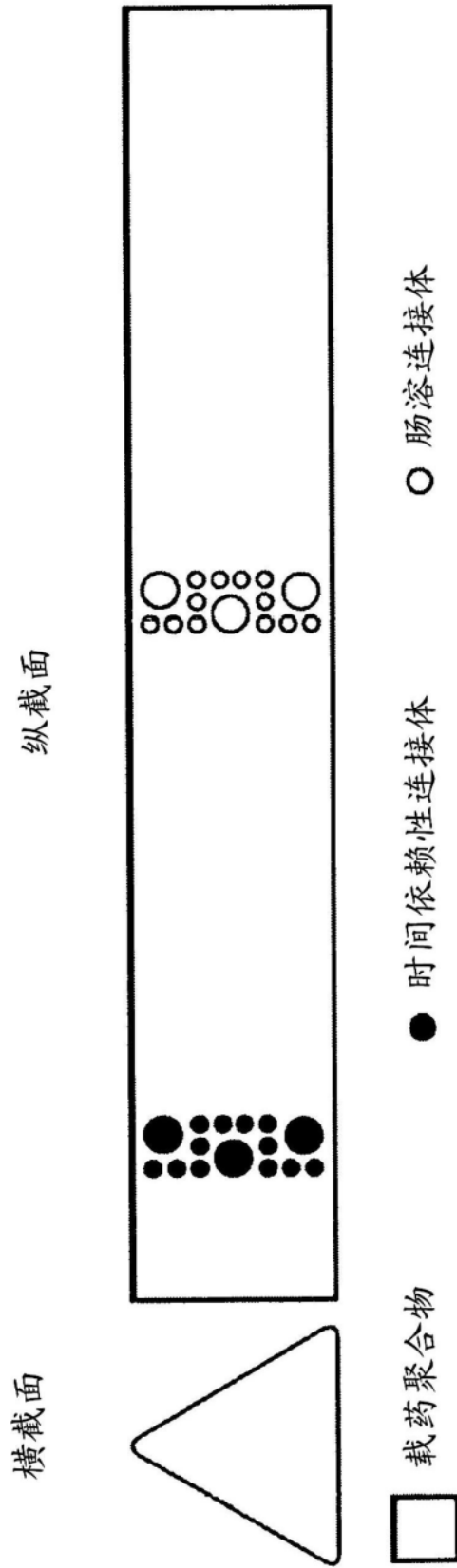


图3E

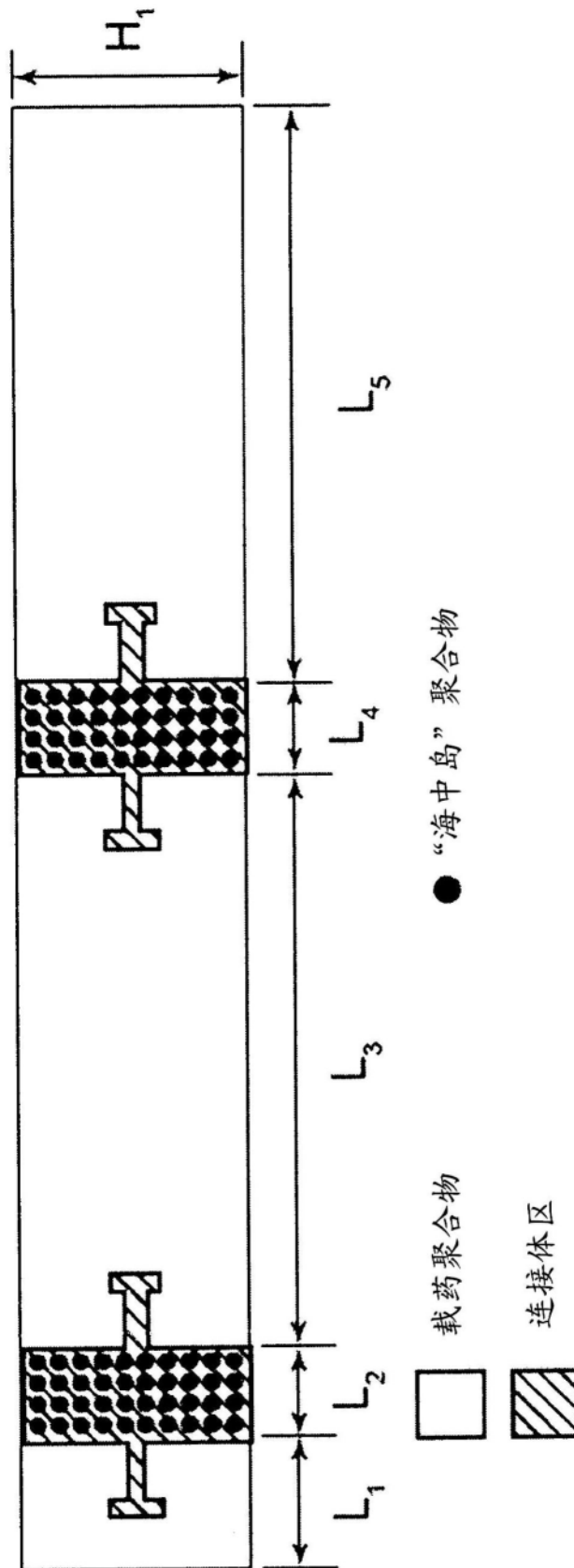


图4A

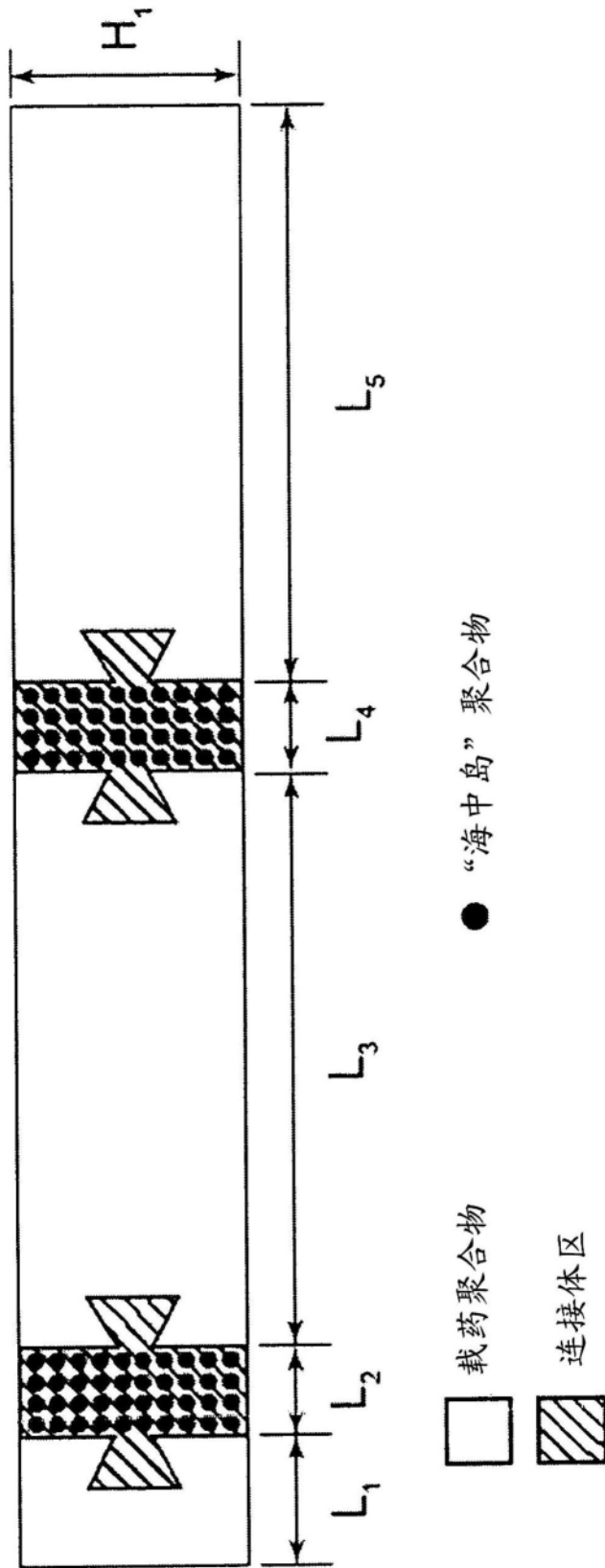


图4B

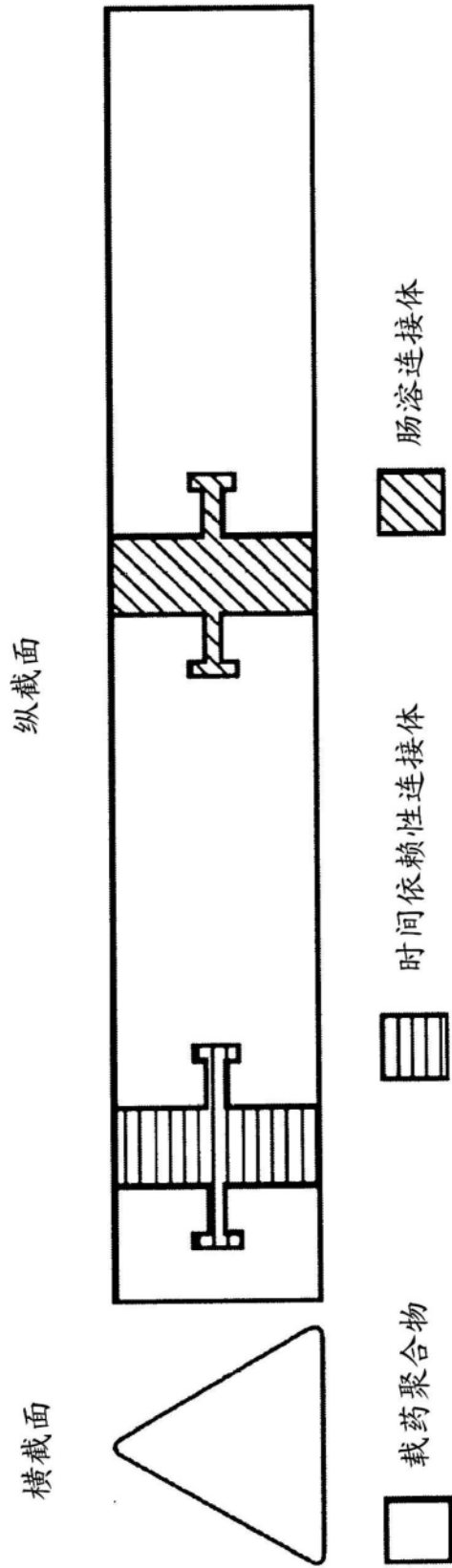


图4C

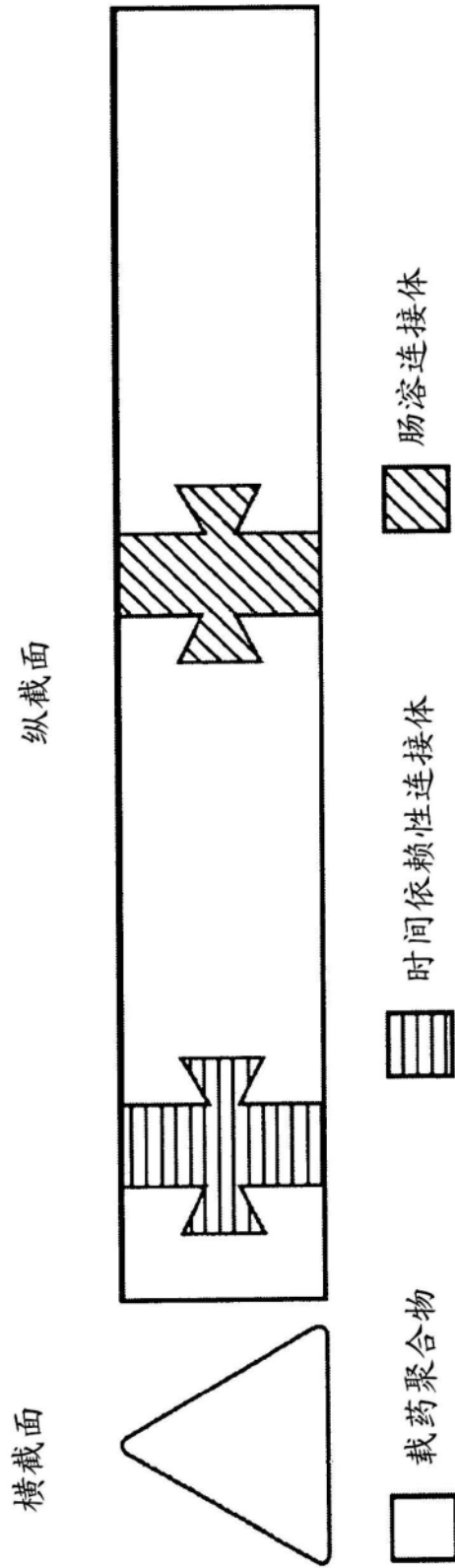


图4D

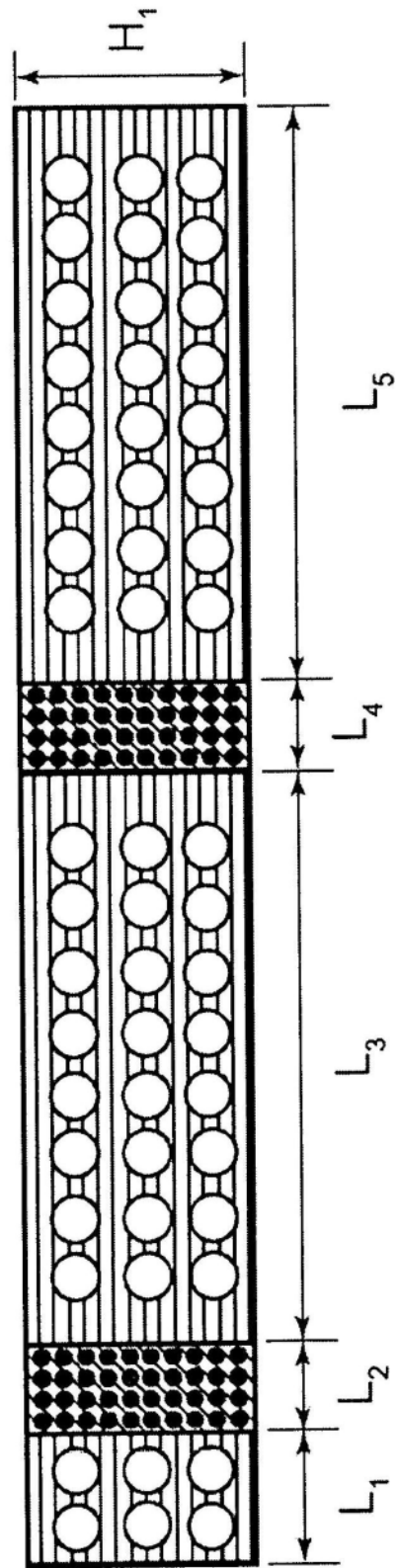


图5A

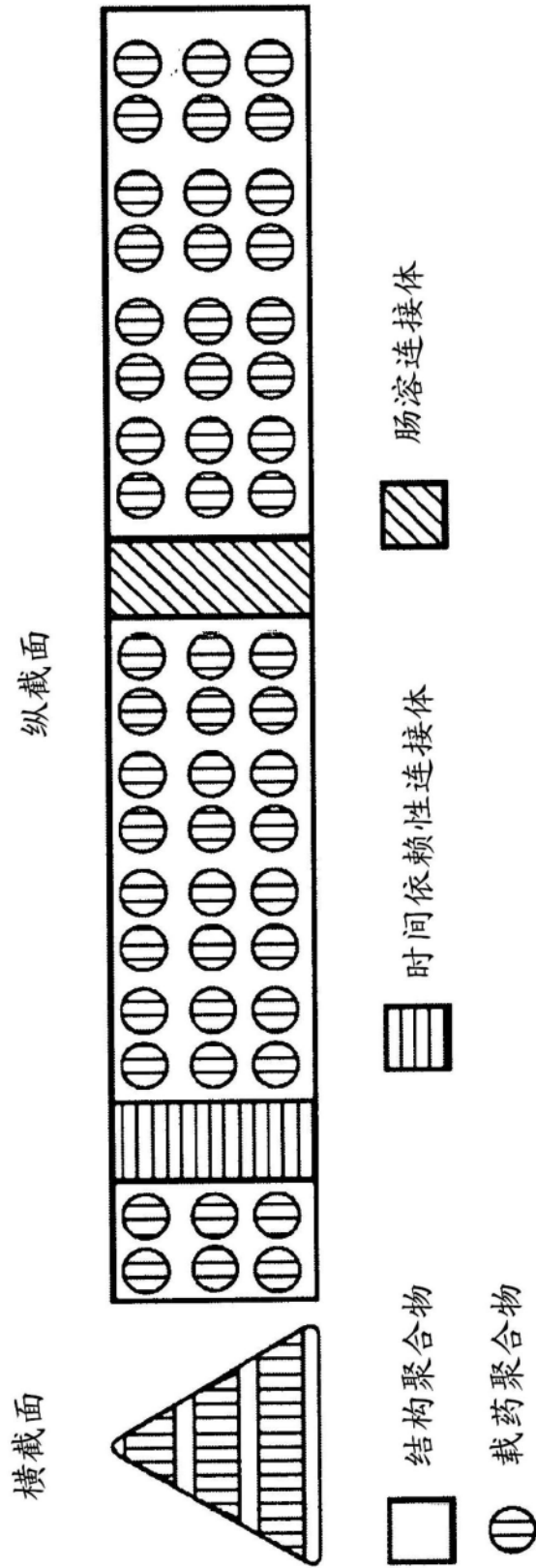


图5B

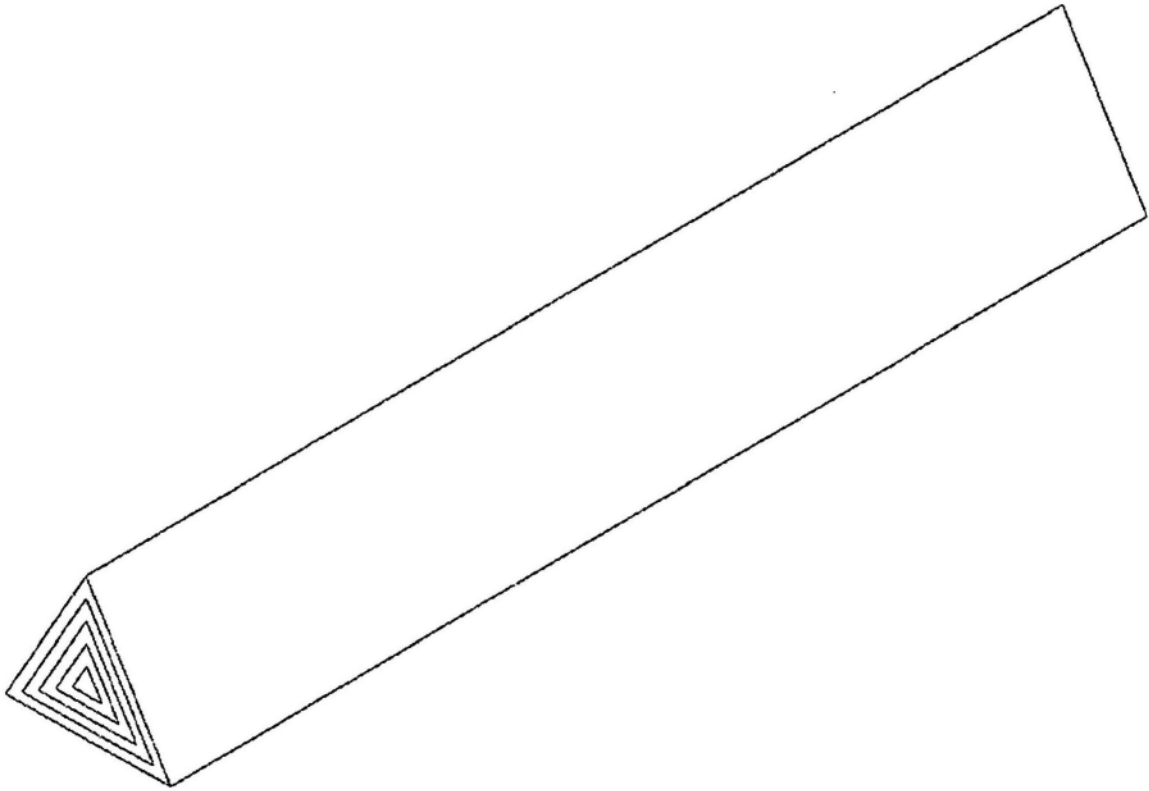


图6A

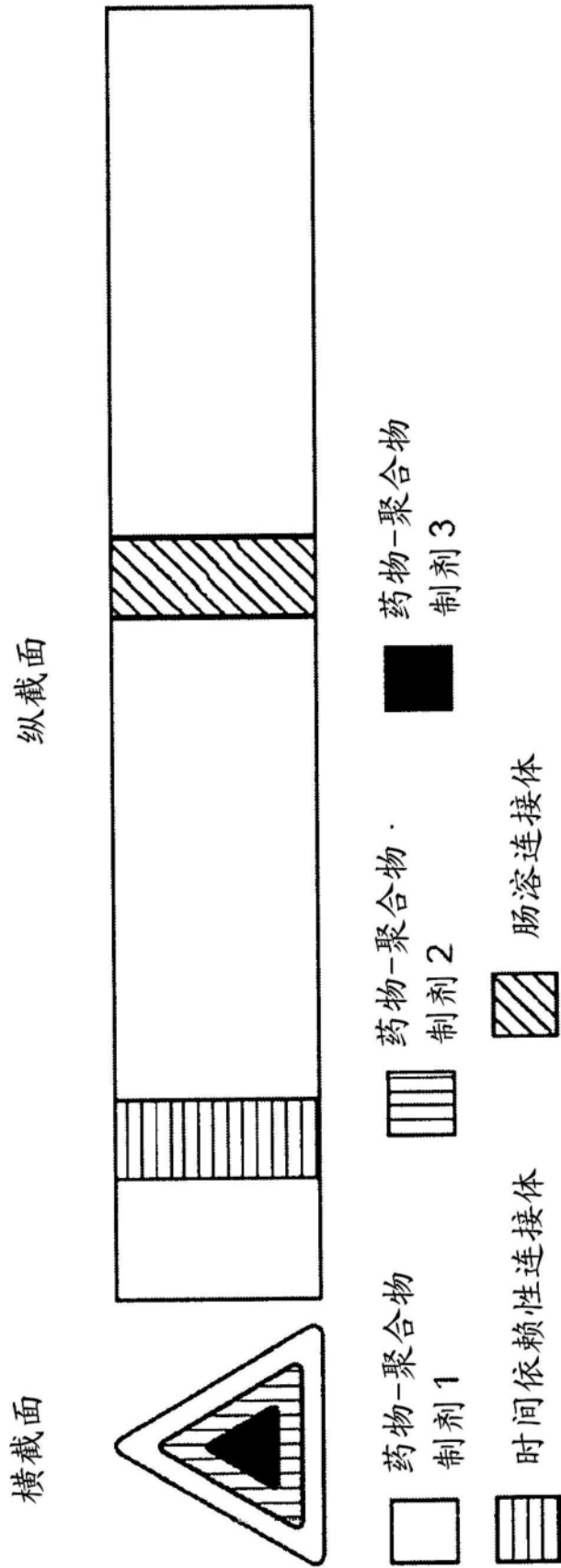


图6B





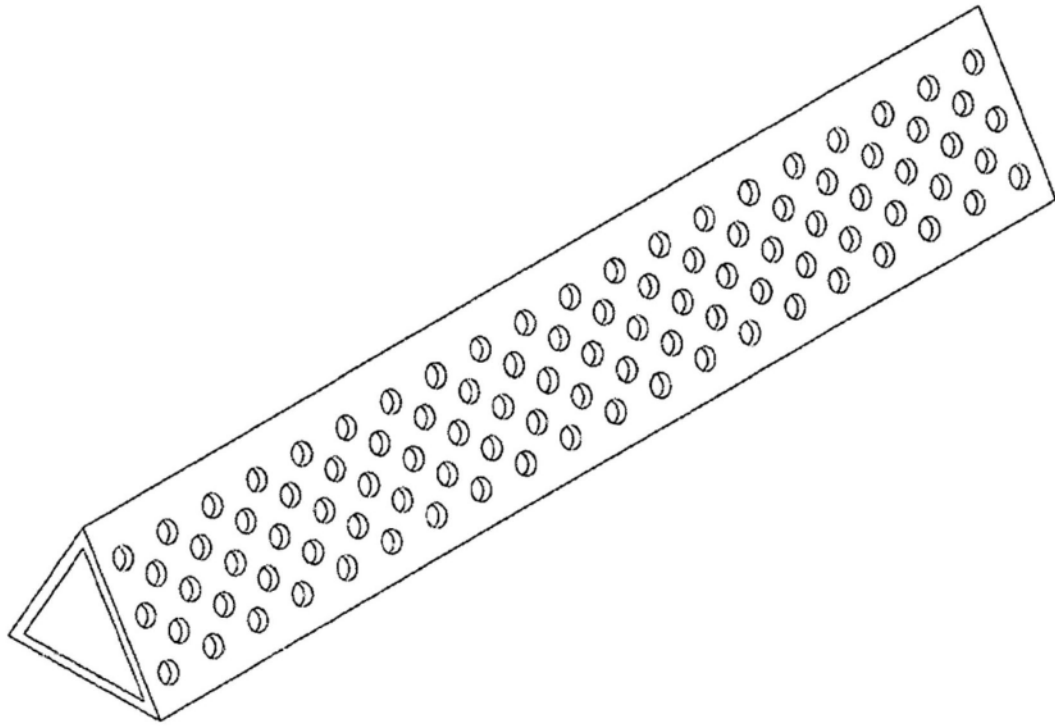


图9A

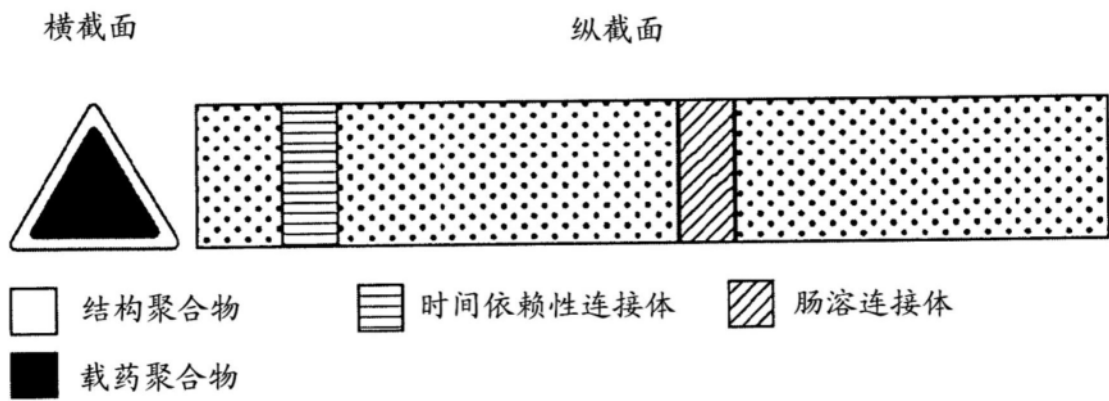


图9B

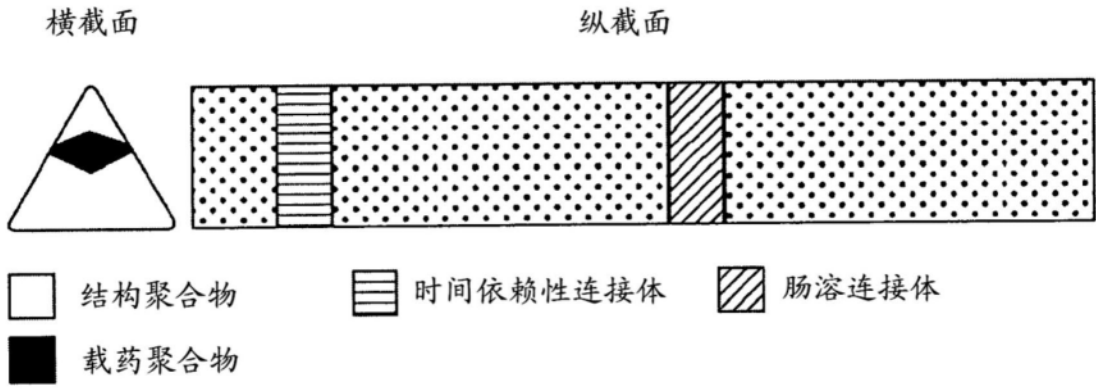


图9C

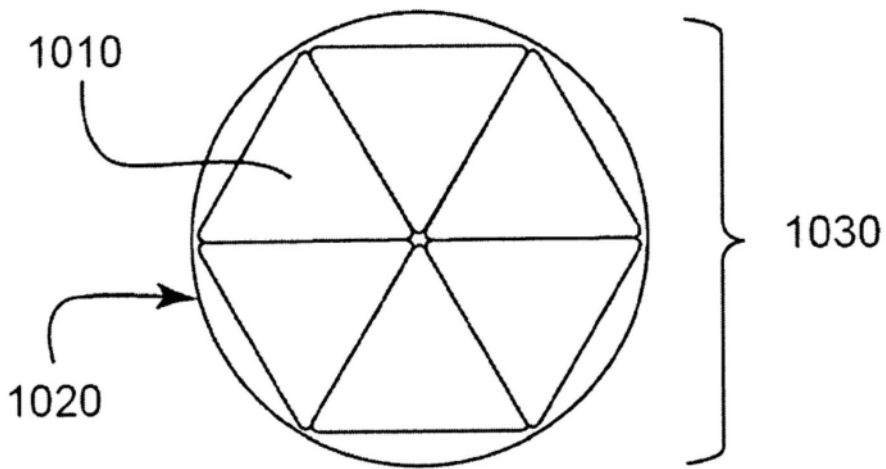


图10A

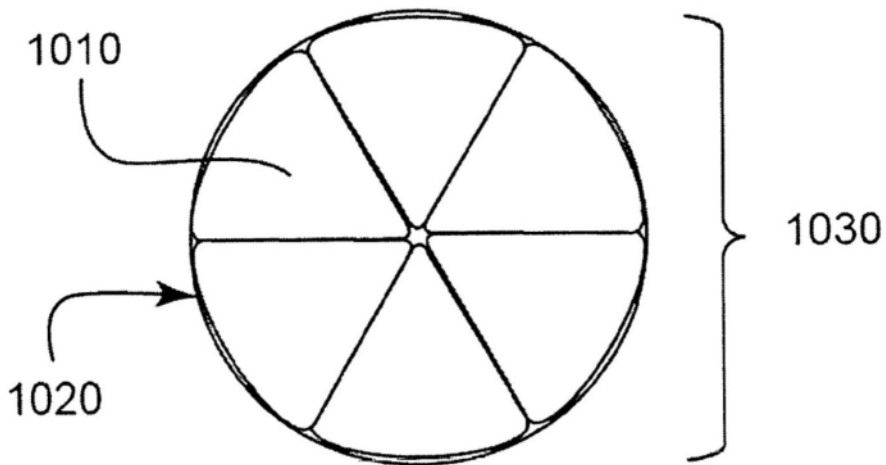


图10B

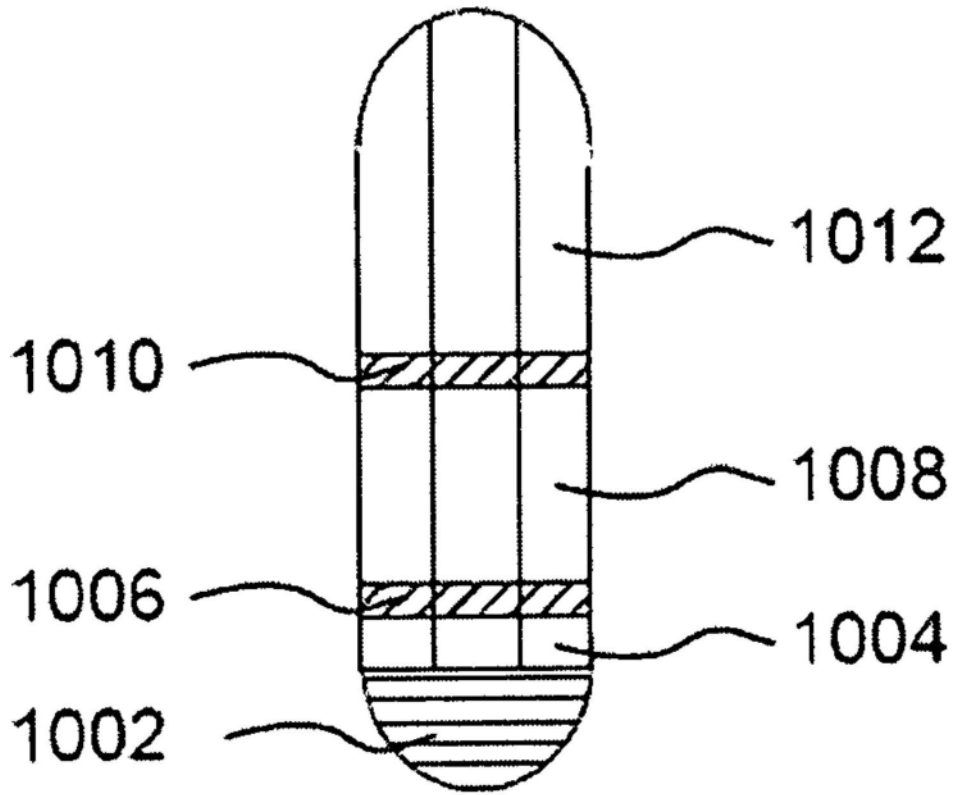


图10C

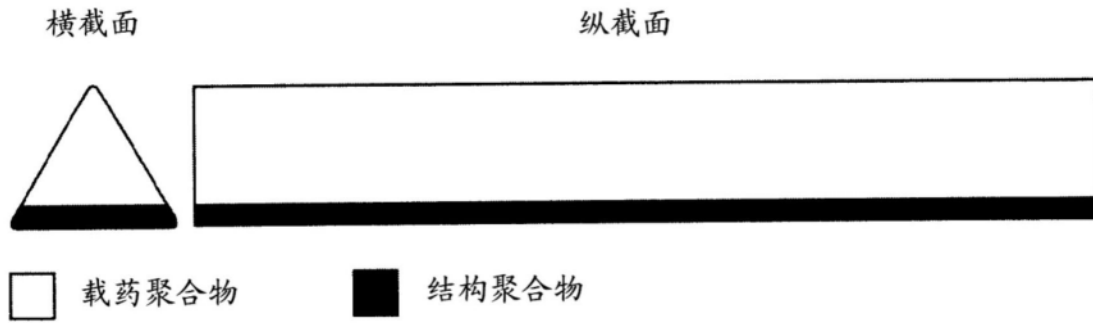


图11A

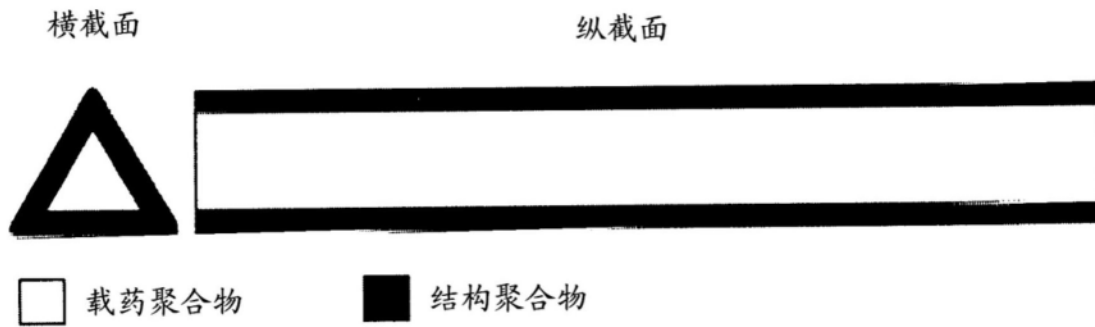


图11B

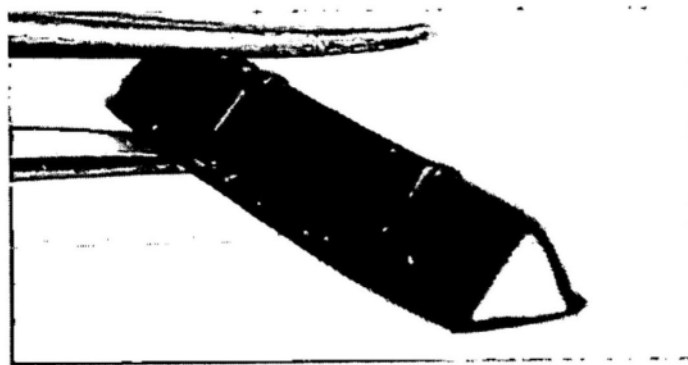


图11C

温育前: 脊柱强化结构

制剂	%载药量	4-pt 弯曲最大力
未强化的	38	77.9±7
强化的	38	130.4±12

温育前: 外骨架强化结构

制剂	%载药量	4-pt 弯曲最大力
未强化的	38	90.5±2
强化的	38	152.7±7.6

温育后: 脊柱强化结构

制剂	%载药量	4-pt 弯曲最大力
未强化的	38	26.2±2.1
强化的	38	80.2±4.2

温育后: 外骨架强化结构

制剂	%载药量	4-pt 弯曲最大力
未强化的	38	33±0.4
强化的	38	155.5±14.6

图11D

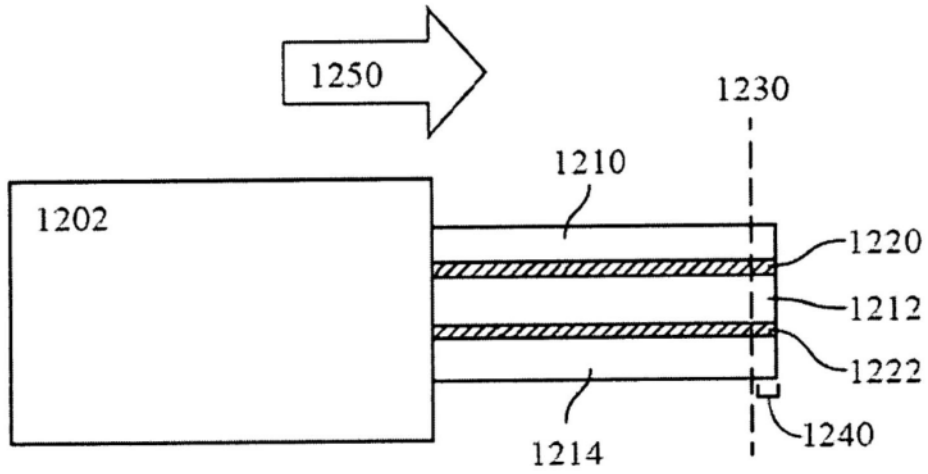


图12A

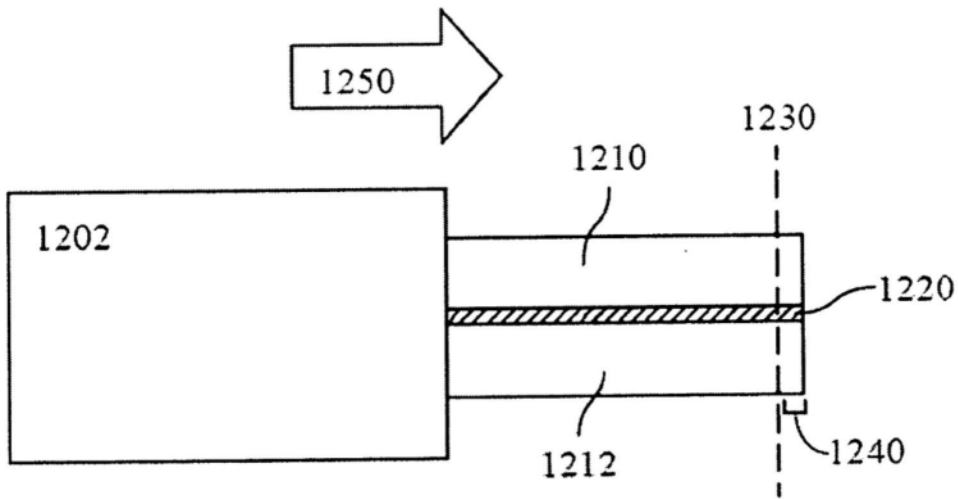


图12B

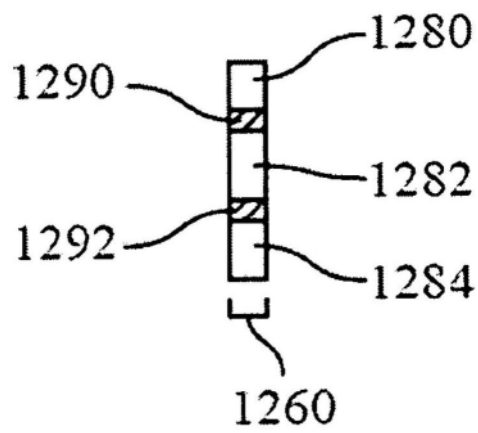


图12C

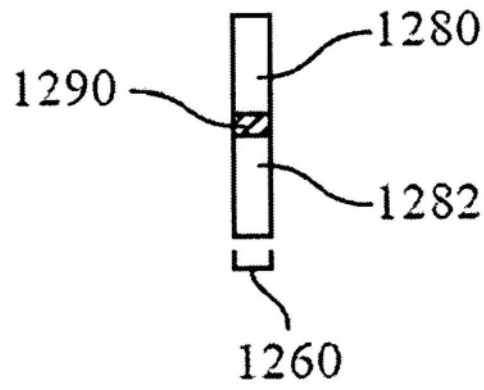
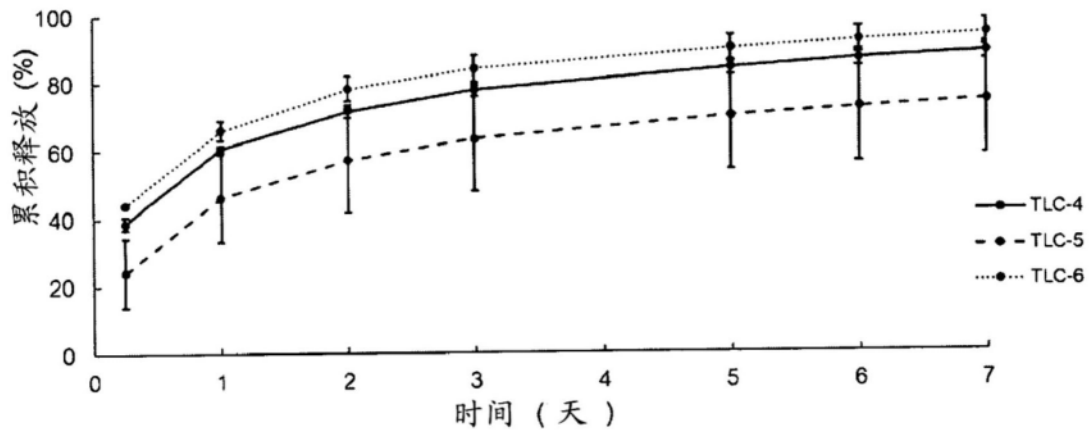


图12D

#天, 温育, 在 FaSSGF 中	% 共挤出样品撕裂		% 熔接样品撕裂	
	在连接体中	在熔接处	在连接体中	在熔接处
1	100	0	0	80
4	80	0	0	100
7	100	0	0	100

图13



涂层标签	他克莫司: PEVA 比例	质量增加百分数 (%)	理论他克莫司载量 (mg)
TLC-4	1:1	12.72 ± 1.10	7.15 ± 0.30
TLC-5	1:2	20.61 ± 0.33	7.13 ± 0.48
TLC-6	2:1	9.98 ± 1.49	7.55 ± 0.71

总载量 (PEVA + Tac) 百分数, 在 30%

图14