

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7296084号

(P7296084)

(45)発行日 令和5年6月22日(2023.6.22)

(24)登録日 令和5年6月14日(2023.6.14)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 M 31/00 (2006.01)

A 6 1 M 31/00

A 6 1 K 9/28 (2006.01)

A 6 1 K 9/28

A 6 1 J 1/03 (2023.01)

A 6 1 J 1/03

請求項の数 9 (全67頁)

(21)出願番号	特願2020-530311(P2020-530311)	(73)特許権者	518189792
(86)(22)出願日	平成30年12月3日(2018.12.3)		クレキシオ バイオサイエンス エル
(65)公表番号	特表2021-505241(P2021-505241 A)		ティーディー .
(43)公表日	令和3年2月18日(2021.2.18)		イスラエル国、エルサレム、2 1 ナハム
(86)国際出願番号	PCT/IB2018/059579	(74)代理人	100104411
(87)国際公開番号	WO2019/111132		弁理士 矢口 太郎
(87)国際公開日	令和1年6月13日(2019.6.13)	(72)発明者	メナケム、アヴシャロム ベン
審査請求日	令和3年10月8日(2021.10.8)		イスラエル国、4 9 1 3 1 ベタチ ティ
(31)優先権主張番号	62/594,257		クヴァ、5 バーゼル ストリート、ビー
(32)優先日	平成29年12月4日(2017.12.4)		. オー . ボックス 3 1 9 0
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ザリート、イラン
(31)優先権主張番号	62/681,525		イスラエル国、4 9 1 3 1 ベタチ ティ
(32)優先日	平成30年6月6日(2018.6.6)		クヴァ、5 バーゼル ストリート、ビー
	最終頁に続く		. オー . ボックス 3 1 9 0
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 長時間作用型胃滞留システム

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

ヒトの胃内における長期滞留のための胃滞留性剤形（GRDF）であって、

a . 少なくとも3つのアームを有する本体であって、前記本体は、摂取のための折りたたみ構成、胃内での保持のための拡張構成、および分解構成の間で変形するように構成され、所定の期間が経過した後、前記GRDFは前記GRDFの分解された各部分が胃から出るサイズになるように少なくとも2つの部分に分解する、前記本体と、

b . 治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む侵食性インサートと、

を含むものであり、

前記分解構成は、侵食性インサートの少なくとも部分的な侵食によって引き起こされ、

前記少なくとも3つのアームは、第1の端部と第2の対向端部とを有する第1のアームと、第2のアームと、第3のアームと、を有し、前記第2および前記第3のアームは、前記第1のアームの前記第1の端部および前記第2の対向端部にそれぞれに接続されているものであり、

前記第1のアームから遠位の前記第2のアームの一部分および前記第1のアームから遠位の前記第3のアームの一部分は互いに係合して、前記本体を拡張構成で保持するように構成され、

前記少なくとも3つのアームの少なくとも1つのアームの少なくとも一部は、スリーブ、チューブまたはシェルを形成し、

前記少なくとも1つのアームの前記スリーブ、チューブ、またはシェルは、空洞および少なくとも1つの開口部を備え、

前記侵食性インサートは、前記空洞に収容され、

前記少なくとも1つの開口部は、前記空洞に収容された前記侵食性インサートを胃液に暴露するように構成され、

前記侵食性インサート上のコーティングされていない表面領域は、前記スリーブ、チューブまたはシェルの前記少なくとも1つの開口部と重なり、それにより胃液に暴露される少なくとも1つの重複領域を規定し、

前記少なくとも1つの重複領域の合計面積は、 59.8 mm^2 未満、または 40.7 mm^2 未満、または 15.5 mm^2 未満である、GRDF。

10

【請求項2】

請求項1記載のGRDFにおいて、前記少なくとも1つの重複領域の前記合計面積が約 $15.5 \sim 59.8\text{ mm}^2$ である、GRDF。

【請求項3】

請求項1～2のいずれか1項記載のGRDFにおいて、前記本体は、前記侵食性インサートの少なくとも部分的な侵食時に少なくとも1つのアームから外れるように構成された少なくとも1つのヒンジアセンブリをさらに含む、GRDF。

【請求項4】

請求項1～2のいずれか1項記載のGRDFにおいて、前記侵食性インサートの少なくとも部分的な侵食は、前記侵食性インサートの初期重量の少なくとも70% (w/w)、少なくとも80% (w/w)、少なくとも87% (w/w)、少なくとも90% (w/w)、少なくとも95% (w/w)、少なくとも98% (w/w) または約100% (w/w) の侵食である、GRDF。

20

【請求項5】

請求項1記載のGRDFにおいて、前記GRDFは、2またはそれ以上の重複領域を含む、GRDF。

【請求項6】

請求項1記載のGRDFにおいて、前記少なくとも1つの重複領域は、前記侵食性インサートの両端またはアームの端から等距離にある、GRDF。

【請求項7】

30

請求項1記載のGRDFにおいて、前記少なくとも1つの重複領域は、前記侵食性インサートの他端よりも前記侵食性インサートの一端に近くに配置される、GRDF。

【請求項8】

請求項1記載のGRDFにおいて、前記侵食性インサートの侵食は、前記重複領域から前記侵食性インサートの両端まで双方向に進行する、GRDF。

【請求項9】

請求項1～7のいずれか1項記載のGRDFにおいて、前記侵食性インサートは、1つ以上の治療剤を含む、GRDF。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

40

【0001】

0001本出願は、2017年12月4日に提出された米国仮出願番号62/594,257、および2018年6月6日に提出された米国仮出願番号62/681,525の利益を主張し、それらの開示は参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、医薬品またはシステムに関する。より具体的には、本開示は、胃における治療薬、診断薬および/または電子デバイスの長期の保持に有用な胃滞留システムまたは胃滞留性剤形 (GRDF) に関する。

【背景技術】

【0003】

50

胃滞留システム（GRS）は、長期間にわたって胃に留まる送達システムである。それらは、有効薬剤成分（API）、診断または電子デバイスなどの胃腸（GI）管への経口デリバリーを可能にし、例えば、拡張されたGI滞留、上部GIの局所治療、APIの継続的暴露、特に吸収ウィンドウが狭い、または腸内での溶解度が低い人々のためである。胃内滞留システムは、浮上システム、生体接着剤、および膨潤または展開により形状が拡大するシステムという3つの技術分野に分類される。

【0004】

折りたたみシステムは、例えばカプセルを介して、折りたたまれた形態または圧縮された形態で患者に都合よく投与される。胃に入ると、カプセルが胃で溶解すると、システムは、所望の滞留期間にわたって幽門括約筋の通過に抵抗するサイズに拡張または展開する。このようなシステムの例は、次の出版物：US 4, 735, 804、PCT/US 2015/033850、PCT/US 2015/035423、およびPCT/IB 2011/002888に記載される。

10

【0005】

折りたたみシステムの要件は、嚥下のためにコンパクトであり、所望の滞留期間にわたって胃の機械的および化学的に過酷な環境に耐えることが可能な効果的な拡張システムに展開でき、最終的には安全かつタイムリーな方法で胃を出ることができる、安全で薬学的に許容されるシステムを提供することを含む。本開示は、胃内での長期滞在のための改善された構造の設計における進歩を説明する。

【0006】

今日まで、ヒト上部胃腸管、特に24時間を超えて活性剤を放出する胃への経口送達のための承認された製品はない。

20

【0007】

少なくとも約48時間、少なくとも約3日、少なくとも約4日、少なくとも約5日、少なくとも約6日、少なくとも約7日または少なくとも約8日にわたって胃の中に治療薬または診断薬および/または電子デバイスを保持する能力を有する胃滞留性製品が望ましい。この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある（国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む）。

（先行技術文献）

（特許文献）

（特許文献1） 米国特許出願公開第2015/342877号明細書

（特許文献2） 国際公開第2018/102799号

30

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0008】

本発明の態様は、本明細書の以下および添付の特許請求の範囲で定義される。

【0009】

本発明は、ヒトの胃における長期滞留のための胃滞留性剤形（GRDF）であって、少なくとも2つのアームを有する本体であって、前記本体は、摂取のための折りたたみ構成、胃内での保持のための拡張構成、および分解構成の間で変形するように構成され、所定の期間が経過すると、前記GRDFは前記GRDFの分解された各部分が胃から出るサイズになるように少なくとも2つの部分に分解する、前記本体と、

40

治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む侵食性インサートと、を有し、

前記分解構成は、前記侵食性インサートの少なくとも部分的な侵食によって誘発され、前記GRDFは、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも4.7日間、少なくとも5日間、少なくとも6日、少なくとも6.6日、少なくとも7日、少なくとも8日、または少なくとも8.3日間胃に保持されるように適合される、胃滞留性剤形（GRDF）を提供する。

【0010】

50

本発明はまた、患者に投与するための G R D F をプライミングするためのメカニズムを提供し、

前記 G R D F は、少なくとも 2 本のアームを含む本体であって、前記本体は、摂取のための折りたたみ構成、胃内での保持のための拡張構成、および分解構成の間で変形するように構成され、所定の期間が経過すると、前記 G R D F は前記 G R D F の分解された各部分が胃から出るサイズになるように少なくとも 2 つの部分に分解する、前記本体と、

治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む侵食性インサートと、第 1 の部分および第 2 の部分を有する付勢部材と、

摂取のために G R D F を収容するように構成されたりテーナであって、前記リテーナは主要部分と閉鎖部分を有し、前記リテーナは前記 G R D F を折りたたみ構成で保持するように構成される、前記リテーナと、

前記リテーナの前記閉鎖部分の内側から延びるプライミング部材と、を有し、

さらに、

前記主要部分に前記 G R D F を配置する工程であって、前記 G R D F は折りたたまれた構成にある、前記配置する工程と、

前記リテーナの前記主要部分に前記閉鎖部分を取り付ける工程と、

前記プライミング部材が前記付勢部材の前記第 1 の部分をプライミング付勢の前記第 2 の部分に対して垂直な位置に押すように、本体の方向に前記閉鎖部分を押す工程であって、それにより、患者に投与するために前記 G R D F をプライミングする、前記押す工程と、有する、メカニズム。

【 0 0 1 1 】

本発明はまた、本体を含む G R D F を提供し、前記本体は、少なくとも 2 つのアームを含み、摂取のための折りたたみ構成、胃内での保持のための拡張構成、および分解構成の間で変形するように構成され、期間が経過すると、前記 G R D F は前記 G R D F の分解された各部分が胃から出るサイズになるように少なくとも 2 つの部分に分解される、前記本体と、治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む侵食性インサートと、付勢部材と、少なくとも 1 つのヒンジアセンブリであって、前記付勢部材と少なくとも 1 つのヒンジアセンブリとは弾性要素によって接続される、前記少なくとも 1 つのヒンジアセンブリと、を有する、G R D F を提供する。

【 0 0 1 2 】

本発明はまた、胃保持型剤形 (G R D F) を調製する方法であって、

射出成形用の材料、任意で胃の非侵食性ポリマーを提供する工程と、

第 1、第 2 および第 3 のアームを射出成形する工程と、

1 またはそれ以上のアームを胃の非侵食性コーティングで任意にコーティングする工程と、

治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む侵食性インサートを前記第 1 のアームに挿入する工程と、

前記第 1、第 2、および第 3 のアームを三角形の形状で接続する工程と、および

前記三角形のシステムをリテーナに任意に圧縮する工程と、を有する方法を提供する。

【 0 0 1 3 】

本発明はまた、ヒトの胃における長期滞留のための G R D F であって、前記 G R D F は、少なくとも 2 つのアームを含む本体であって、前記本体は、摂取のための折りたたみ構成、胃内での保持のための拡張構成、および分解構成の間で変形するように構成され、期間が経過すると、前記 G R D F は前記 G R D F の分解された各部分が胃から出るサイズになるように少なくとも 2 つの部分に分解される、前記本体と、および

治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む侵食性インサートであって、前記侵食性インサートが 2 つの対向する端を有する、前記侵食性インサートと、

前記 G R D F は、前記 G R D F を取り囲み、前記 G R D F を折りたたみ構成で保持するように構成されたりテーナをさらに備え、折りたたみ構成から拡張構成への前記 G R D F の変換は、前記リテーナの浸食によって引き起こされ、前記少なくとも 2 つのアームの少

10

20

30

40

50

なくとも1つのアームの少なくとも一部は、スリーブ、チューブまたはシェルを形成し、前記少なくとも1つのアームのスリーブ、チューブまたはシェルは、空洞を含み、前記空洞は前記侵食性インサートを収容し、前記少なくとも1つのアームのスリーブ、チューブ、またはシェルは、胃液が腔に浸透できるように構成された少なくとも1つの開口部を含み、侵食性インサートのコーティングされていない表面領域は、スリーブ、チューブ、またはシェルの少なくとも1つの開口部と重複し、それにより、胃液に暴露される少なくとも1つの重複領域を規定し、前記侵食性インサートの侵食は、前記少なくとも1つの重複領域から前記侵食性インサートの前記2つの両端に向かって進行し、前記GRDFの分解構成は、前記侵食性インサートの少なくとも70% (w/w) の侵食によって引き起こされる、前記GRDFを提供する。

10

【0014】

本発明はまた、GRDF内に含まれるように構成された侵食性インサートであって、前記侵食性インサートは、治療剤、診断剤、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含み、前記GRDFは、前記侵食性インサートと、少なくとも2つのアームを含む本体であって、前記本体は、摂取のための折りたたみ構成、胃内での保持のための拡張構成、および分解構成の間で変形するように構成され、期間が経過すると、前記GRDFは前記GRDFの分解された各部分が胃から出るサイズになるように少なくとも2つの部分に分解される、前記本体と、を含み、前記分解構成は、前記侵食性インサートの少なくとも部分的な侵食によって引き起こされ、前記少なくとも2つのアームの少なくとも1つのアームの少なくとも一部がスリーブ、チューブまたはシェル、前記スリーブ、チューブまたはシェルは空洞を含み、前記空洞は侵食性インサートを収容するように構成され、前記侵食性インサートが胃非侵食性コーティングで部分的にコーティングされる、侵食性インサートを提供する。本発明はまた、治療剤、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを長期間にわたって対象の胃に送達する方法であって、本発明によるGRDFを提供する工程であって、少なくとも前記アームの1つは、治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む侵食可能なインサートを収容する、GRDFを提供する工程を含む方法を提供する。

20

【0015】

本発明はまた、長期間にわたって対象の胃に治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを送達する工程と、本発明によるGRDFを患者に投与する工程とを含む方法を提供する。

30

【図面の簡単な説明】

【0016】

本開示の教示は、同様の部品が同様の参照番号によって描かれている以下の図面を参照し、例としてのみここで説明される。

【図1A】図1Aおよび1Bは、拡張構成におけるGRDFの概略正面図である。

【図1B】図1Aおよび1Bは、拡張構成におけるGRDFの概略正面図である。

【図2A】図2Aは、図1Aおよび1BのGRDFのアーム内に含まれる侵食可能なインサートの断面図である。

【図2B】図2Bは、図1Aおよび1BのGRDFの概略正面図であり、システム内に配置された侵食可能なインサートを示す。

40

【図3A】図3Aおよび3Bは、図1Aおよび1BのGRDFの簡略図である。

【図3B】図3Aおよび3Bは、図1Aおよび1BのGRDFの簡略図である。

【図3C】図3Cは、図3Bのハイフンが付いた領域の簡略図である。

【図4】図4Aは、圧縮された構成における図1Aおよび1BのGRDFの正面図である。図4Bは、図4Aの簡略図である。図4Cは、図4Bの垂直に歪んだバージョンである。

【図5】図5は、圧縮状態から拡張状態へのGRDFの遷移の簡略図である。

【図6】図6は、GRDFが使用中に実行するプロセスのフローチャートである。

【図7】図7A～7Dは、図1A～1BのGRDF内の侵食可能なインサートの経時的な変化を示す一連の簡略化された図面を示す。

50

【図 8】図 8 は、使用中の図 1 A ~ 1 B の G R D F の簡略図である。

【図 9】図 9 A ~ 9 C は、図 1 A ~ 1 B の G R D F の拡張状態および 2 つの代替分解状態の簡略図を示す。

【図 10】図 10 は、拡張された構成の G R D F の正面図である。

【図 11】図 11 は、図 10 の G R D F の断面図である。

【図 12】図 12 A ~ 12 C は、図 10 の G R D F のロック機構の拡大図を示す。

【図 13】図 13 は、図 10 の G R D F のガイドまたはスライド機構の拡大図を示す。

【図 14】図 14 A は、圧縮された構成における図 10 の G R D F の正面図である。図 14 B は、圧縮された構成における図 10 の G R D F の断面図である。

【図 15】図 15 A ~ 15 D は、図 10 の G R D F の分解を示す断面図である。

10

【図 16】図 16 A ~ 図 16 C は、図 10 の G R D F の付勢要素の代替構成の断面図である。

【図 17】図 17 は、拡張された構成における代替の G R D F の正面図である。

【図 18】図 18 A ~ 18 C は、ヒト対象の G I における一例による例示的な住居構造の X 線撮像写真である。

【図 19】図 19 A および 19 B は、図 10 に示される G R D F のアームおよびヒンジアセンブリを図示する。図 19 C および 19 D は、図 10 に示される G R D F のスリーブの図を図示する。

【図 20】図 20 A から 20 D は、G R D F の頂点に加えられた圧縮力の下で、開くのを防ぐ圧縮状態で G R D F に加えられた最小力の計算と構造の剛性の測定を介して、開放力を測定する方法、比較例および本明細書に開示されている現在の G R D F の拡張状態で、G R D F の頂点に加えられる圧縮力の下での構造の剛性の尺度を示す。

20

【図 21】図 21 A は、上面 (T) および底面 (B) の図であり、図 21 B は、穴のあるスリーブの 3 次元側面図であり、図 21 C は、露出穴 R 1 ~ R 5 の mm^2 単位の表面積を表す。S は小さく、M は中程度、L は大きい。

【図 22】図 22 は、G R D F の断面図であり、チューブの上部と下部にコーティングされた侵食性と開口部 2007 の追加の表示を有する。錠剤は、別のタブレットまたは 2007 開口と接触していない表面にない非侵食性コーティングでコーティングされる。

【図 23】図 23 は、400 mL、pH 2 およびキサンタンガム 0.125 g / L を有する 2.5 RPM で 37 ° で回転ボトル装置で測定した、日単位の時間にわたる治療剤 (エンタカポン) の放出パーセントとしての実施例 7 a の結果を示すグラフである。

30

【図 24】図 24 は、400 mL、pH 2 およびキサンタンガム 0.125 g / L を有する 2.5 RPM で 37 ° で回転ボトル装置で測定した、日単位の時間にわたる治療薬 (レボドパおよびカルビドパ) のパーセント放出としての実施例 7 b、7 c および 7 d の結果を示すグラフである。

【図 25】図 25 は、圧縮および拡張構成の弾性要素を含む G R D F の断面図である。

【図 26】図 26 は、G R D F の圧縮および拡張構成での弾性要素の配置と、リテーナーの溶解時の動作を示す。

【0017】

本発明は、様々な修正および代替形態が可能であるが、特定の実施形態が、例として図面に示され、本明細書で詳細に説明される。しかしながら、特定の実施形態の図面および詳細な説明は、本発明を開示された特定の形態に限定することを意図しないことを理解されたい。それどころか、本発明は、添付の特許請求の範囲によって定義される本発明の精神および範囲内にあるすべての修正、等価物、および代替物を網羅することを意図する。

40

【発明を実施するための形態】

【0018】

本開示は、胃滞留性剤形の分野である。胃での滞留を延長するための胃滞留性剤形が提供される。

【0019】

以下の番号が付けられた請求項は、本発明の様々な態様および特徴を定義する：

50

1. ヒトの胃内における長期滞留のための胃滞留性剤形（GRDF）であって、
 - a. 少なくとも2つのアームを含む本体であって、前記本体は、摂取のための折りたたみ構成、胃内での保持のための拡張構成、および分解構成の間で変形するように構成され、所定の期間が経過すると、前記GRDFは前記GRDFの分解された各部分が胃から出るサイズになるように少なくとも2つの部分に分解される、前記本体と、
 - b. 治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む侵食性インサートと、を有し、
前記分解された構成は、侵食性インサートの少なくとも部分的な侵食によって誘発され、前記GRDFは、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも4.7日間、少なくとも5日間、少なくとも6日、少なくとも6.6日、少なくとも7日、少なくとも8日、または少なくとも8.3日胃に保持されるように適合される、GRDF。
2. 請求項1記載のGRDFであって、前記GRDFを折りたたまれた構成で保持するように構成されたりテーナをさらに含む、GRDF。
3. 請求項2記載のGRDFにおいて、折り畳まれた構成から拡張された構成への前記GRDFの変換は、前記リテーナの浸食によって引き起こされる、GRDF。
4. 請求項2～3のいずれか記載のGRDFにおいて、前記リテーナは、前記GRDFを囲むカプセル、ラッパー、またはバンドから選択される、GRDF。
5. 請求項1～4のいずれか記載のGRDFにおいて、前記本体は少なくとも3つのアームを含む、GRDF。
6. 請求項1～5のいずれか記載のGRDFにおいて、前記本体が3つのアームを含む、GRDF。
7. 請求項1～6のいずれか記載のGRDFにおいて、前記本体は、前記侵食性インサートの少なくとも部分的な浸食時に少なくとも1つのアームから外れるように構成された少なくとも1つのヒンジアセンブリをさらに含む、GRDF。
8. 請求項1～7のいずれか記載のGRDFにおいて、前記侵食性インサートの少なくとも部分的な浸食は、少なくとも70%（w/w）、少なくとも80%（w/w）、少なくとも87%（w/w）、少なくとも90%（w/w）、少なくとも95%（w/w）、少なくとも98%（w/w）または約100%（w/w）の初期重量の前記侵食性インサートの浸食である、GRDF。
9. 請求項1～8のいずれか記載のGRDFにおいて、前記少なくとも1つのアームの少なくとも一部は、スリーブ、チューブ、またはシェルを形成する、GRDF。
10. 請求項1～9のいずれか記載のGRDFにおいて、前記少なくとも2つのアームの少なくとも1つのアームは、スリーブ、チューブまたはシェルを形成する、GRDF。
11. 請求項9～10のいずれか記載のGRDFにおいて、前記スリーブ、チューブまたはシェルは空洞を含む、GRDF。
12. 請求項11記載のGRDFにおいて、前記空洞は、前記侵食性インサートを収容するように構成される、GRDF。
13. 請求項12記載のGRDFにおいて、前記侵食性インサートは、前記空洞に含まれる、GRDF。
14. 請求項1～13のいずれか記載のGRDFにおいて、前記侵食性インサートが胃非侵食性コーティングで部分的にコーティングされる、GRDF。
15. 請求項9～14のいずれか記載のGRDFにおいて、前記スリーブ、チューブ、またはシェルは、胃液の腔への浸透を可能にするように構成された少なくとも1つの開口部を含む、GRDF。
16. 請求項1～15のいずれか記載のGRDFにおいて、前記GRDFは、少なくとも2つのアームを含み、前記少なくとも2つのアームの少なくとも1つのアームの少なくとも一部がスリーブ、チューブ、またはシェルを形成し、前記少なくとも1つのアームのチューブまたはシェルは空洞を含み、前記空洞は前記侵食性インサートを収容するように構成され、前記侵食性インサートは前記空洞に収容され、前記スリーブ、チューブまたはシェルは貫通を可能にするように構成された少なくとも1つの開口部を含む前記侵食性イン

10

20

30

40

50

サートのコーティングされていない表面領域は、前記スリーブ、チューブ、またはシェルの前記少なくとも1つの開口と重複し、それにより、胃液に暴露される少なくとも1つの重複領域を規定する、GRDF。

17. 請求項16記載のGRDFにおいて、前記少なくとも1つの重複領域の合計面積は約15.5～約59.8mm²である、GRDF。

18. 請求項16記載のGRDFにおいて、前記少なくとも1つの重複領域の合計面積は59.8mm²未満、または40.7mm²未満、または15.5mm²未満である、GRDF。

19. 請求項18記載のGRDFにおいて、前記少なくとも1つの重複領域の合計面積は59.8mm²未満であり、胃内滞留時間が少なくとも4.6日であるか、または少なくとも1つの重複領域の合計面積が40.7mm²であり、胃の滞留時間が少なくとも6.6日であるか、少なくとも1つの重複領域の合計面積が15.5mm²未満であり、胃の滞留時間が少なくとも8.3日である、GRDF。

10

20. 請求項1～19のいずれか記載のGRDFにおいて、前記侵食性インサートは、2つの対向する端部を有する細長い侵食性インサートである、GRDF。

21. 請求項16～20のいずれか記載のGRDFにおいて、前記GRDFが1つの重複領域を含む、GRDF。

22. 請求項16～20のいずれか記載のGRDFにおいて、前記GRDFが2またはそれ以上の重複領域を含む、GRDF。

23. 請求項16～22のいずれか記載のGRDFにおいて、前記少なくとも1つの重複領域は、前記侵食性インサートの両端またはアームの端から等距離にある、GRDF。

20

24. 請求項16～23のいずれか記載のGRDFにおいて、前記少なくとも1つの重複領域は、前記侵食性インサートの他端よりも前記侵食性インサートの一端に近く配置される、GRDF。

25. 請求項21～24のいずれか記載のGRDFにおいて、前記侵食性インサートの侵食は、前記重複領域から前記侵食性インサートの両端まで双方向に進行する、GRDF。

26. 請求項1～25のいずれか記載のGRDFにおいて、前記治療剤の初期重量の前記少なくとも70%(w/w)、少なくとも80%(w/w)、少なくとも87%(w/w)、少なくとも90%(w/w)、少なくとも95%(w/w)、少なくとも98%(w/w)または約100%(w/w)は、GRDF分解の前に解放される、GRDF。

30

27. 請求項1～26のいずれか記載のGRDFにおいて、前記GRDF本体重量の20%(w/w)未満、10%(w/w)未満、または5%(w/w)未満は、胃液または疑似胃液によって侵食される、GRDF。

28. 請求項1～26のいずれか記載のGRDFにおいて、前記重量の20%(w/w)未満、10%(w/w)未満、または5%(w/w)未満の少なくとも2つのアームおよび少なくとも1つのヒンジアセンブリは、胃液または模擬胃液によって侵食される、GRDF。

29. 請求項28記載のGRDFにおいて、前記少なくとも2つのアームおよび少なくとも1つのヒンジアセンブリは、胃液または模擬胃液の存在下でそれらの元のサイズ、形状、および/または重量を実質的に保持する、GRDF。

40

30. 請求項26～29のいずれか記載のGRDFにおいて、放出%(w/w)または侵食%(w/w)が、37で、400mL、pH2およびキサンタンガム0.125g/Lを有する2.5RPMの回転ボトル装置内でシミュレーションされた胃の条件を使用して測定される、GRDF。

31. 請求項1～30のいずれか記載のGRDFにおいて、前記侵食性インサートは少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4または少なくとも5の錠剤を含む、GRDF。

32. 請求項31記載のGRDFにおいて、前記侵食性インサートは1、2、3、4または5錠からなる、GRDF。

33. 請求項32記載のGRDFにおいて、前記侵食性インサートは4錠からなる、また

50

は侵食性インサートが5錠からなる、GRDF。

34．請求項33記載のGRDFにおいて、前記少なくとも1つの錠剤は治療薬を含む、GRDF。

35．請求項31～34のいずれか記載のGRDFにおいて、前記各錠剤は治療薬を含む、GRDF。

36．請求項31～34のいずれか記載のGRDFにおいて、前記少なくとも1つの錠剤は1以上の治療薬を含む、GRDF。

37．請求項31～36のいずれか記載のGRDFにおいて、前記少なくとも1つの錠剤は、少なくとも部分的に胃非侵食性コーティングでコーティングされる、GRDF。

38．請求項37記載のGRDFにおいて、各錠剤が少なくとも部分的に胃非侵食性コーティングでコーティングされる、GRDF。

10

39．請求項1～38のいずれか記載のGRDFにおいて、前記侵食性インサートは、1以上の治療薬を含む、条項1～38のいずれかに記載のGRDF。

40．請求項1～39のいずれか記載のGRDFにおいて、前記侵食性インサートは、接着またはテザリングから選択された物理的手段によって前記GRDFの本体に固定されていない、GRDF。

41．請求項1～40のいずれか記載のGRDFにおいて、前記侵食性インサートは、接着またはテザリングから選択された物理的手段によって少なくとも2つのアームに固定されていない、GRDF。

42．請求項1～41のいずれか記載のGRDFにおいて、前記少なくとも2つのアームおよび/または少なくとも1つのヒンジアセンブリは、エラストマーを含まない、GRDF。

20

43．請求項1～42のいずれか記載のGRDFにおいて、前記少なくとも2つのアームおよび/または少なくとも1つのヒンジアセンブリは、胃非侵食性コーティングでコーティングされる、GRDF。

44．請求項1～43のいずれか記載のGRDFにおいて、前記本体は、胃の非侵食性材料からなる、GRDF。

45．請求項1～43のいずれか記載のGRDFにおいて、前記少なくとも2つのアームおよび/または少なくとも1つのヒンジアセンブリは、胃の非侵食性材料からなる、GRDF。

30

46．請求項44～45のいずれか記載のGRDFにおいて、前記胃非侵食性材料は、少なくとも1つの胃非侵食性ポリマーである、GRDF。

47．請求項46記載のGRDFにおいて、前記少なくとも1つの胃非侵食性ポリマーは、セルロースエステルである、GRDF。

48．請求項47記載のGRDFにおいて、前記セルロースエステルは、酢酸セルロース、酪酸セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される、GRDF。

49．請求項1～48のいずれか記載のGRDFにおいて、前記本体は、治療薬を含まない材料で構成される、GRDF。

50．請求項1～48のいずれか記載のGRDFにおいて、前記本体が胃液または疑似胃液で、またはGRDF分解時に侵食されない材料で構成される、GRDF。

40

51．請求項1～48のいずれか記載のGRDFにおいて、前記少なくとも2つのアームおよび少なくとも1つのヒンジアセンブリが、胃液または疑似胃液中で、またはGRDF分解時に侵食されない材料で構成される、GRDF。

52．請求項1～51のいずれか記載のGRDFにおいて、前記侵食性インサートは、胃液または模擬胃液と接触すると侵食されるように構成される、GRDF。

53．請求項52記載のGRDFにおいて、侵食可能なインサートの侵食は、治療剤、診断剤、電子デバイスまたはそれらの組み合わせを胃液中に放出するように構成される、GRDF。

54．請求項1～53のいずれか記載のGRDFにおいて、前記少なくとも2つのアームが、第1のアーム、第2のアーム、および第3のアームを含む、GRDF。

50

５５．請求項５４記載のＧＲＤＦにおいて、第１のアームが第１の端と第２の反対側の端を含み、第２と第３のアームが第１のアームの第１の端と第２の端にそれぞれピボット接続される、ＧＲＤＦ

５６．請求項５４～５５のいずれか記載のＧＲＤＦにおいて、前記ＧＲＤＦを前記拡張構成に付勢するように構成された付勢部材を含み、第２および第３のアームが前記拡張構成で前記ＧＲＤＦを内部に保持するために互いに機械的に係合するように構成される、ＧＲＤＦ。

５７．請求項５４～５６のいずれか記載のＧＲＤＦにおいて、第１のアームの遠位の第２のアームの一部および第１のアームの遠位の第３のアームの一部は、拡張構成において互いに機械的に係合するように構成される、ＧＲＤＦ。

10

５８．請求項５４～５７のいずれか記載のＧＲＤＦにおいて、前記第３のアームが、前記ＧＲＤＦが拡張構成にある時に第２のアームに係合する保持面を含む、ＧＲＤＦ。

５９．請求項５４～５８のいずれか記載のＧＲＤＦにおいて、前記第３のアームは、ＧＲＤＦが拡張構成にあるときに第２のアームに係合する突起を含む、ＧＲＤＦ。

６０．請求項５９記載のＧＲＤＦにおいて、前記突起は、第３のアームの第１のアームと反対の端部に設けられ、前記拡張構成では、第１のアームの遠位の第２のアームの端部が突起と係合して先端を形成する、ＧＲＤＦ。

６１．請求項５４～６０のいずれか記載のＧＲＤＦにおいて、前記折りたたみ構成から前記拡張構成への変換中に、第２のアームの外表面が第３のアームに沿ってスライドするように構成される、ＧＲＤＦ。

20

６２．請求項５４～６１のいずれか記載のＧＲＤＦにおいて、第３のアームは、その長さに沿って細長い突起を含み、第２のアームは、折りたたみ構成から拡張構成への変形中に細長い突起と協働するように構成された凹部を含む、ＧＲＤＦ。

６３．請求項５４～６２のいずれか記載のＧＲＤＦにおいて、前記拡張構成では、第１、第２、および第３のアームは、ほぼ三角形の形状を形成するように構成される、ＧＲＤＦ。

６４．請求項６３記載のＧＲＤＦにおいて、前記三角形の最小回転半径が２０～３５ｍｍである、ＧＲＤＦ。

６５．請求項５４～６４のいずれか記載のＧＲＤＦにおいて、前記折りたたみ構成は、第２のアームが第１のアームを覆うように構成され、第３のアームが第２のアームを覆うように構成される、ＧＲＤＦ。

30

６６．請求項５４～６５のいずれか記載のＧＲＤＦにおいて、第２および第３のアームは、第３のアームの内面が第２のアームの外表面および第２のアームの内面に対応する形状を有し、および第２のアームの内面が第１のアームの外表面に対応する形状を有するように形作られる、ＧＲＤＦ。

６７．請求項５４～６５のいずれか記載のＧＲＤＦにおいて、前記付勢部材が、第２のアームを付勢するように構成された細長い部材を含む、ＧＲＤＦ。

６８．請求項５６～６７のいずれか記載のＧＲＤＦにおいて、前記第２のアームは、ＧＲＤＦが拡張構成にあるときに付勢部材の一部と係合するように構成された凹部または突起を備える、ＧＲＤＦ。

６９．請求項５６～６８のいずれか記載のＧＲＤＦにおいて、前記付勢部材は、少なくとも１つの弾性板ばね、剛性部材に取り付けられたらせんばね、および超多孔質ヒドロゲルを含む、ＧＲＤＦ。

40

７０．請求項５４～６９のいずれか記載のＧＲＤＦにおいて、前記拡張構成での所定の期間の後、ＧＲＤＦが機械的に分解するように構成される、ＧＲＤＦ。

７１．請求項７０記載のＧＲＤＦにおいて、前記ＧＲＤＦの機械的分解が、第１のアームからの第２および／または第３のアームの分離を含む、ＧＲＤＦ。

７２．請求項７１記載のＧＲＤＦにおいて、前記第２のアームおよび／または第３のアームが第１のアームから切り離されると、第２および第３のアームは互いに切り離されるように構成される、ＧＲＤＦ。

７３．患者に投与するためのＧＲＤＦをプライミングするためのメカニズムであって、

50

a) 少なくとも2本のアームを含む本体であって、前記本体は摂取のための折りたたみ構成、胃内での保持のための拡張構成、および分解構成の間で変換するように構成され、所定の期間が経過した後、前記GRDFは前記GRDFの分解された各部分が胃から出るサイズになるように少なくとも2つの部分に分解される、前記本体と、

b) 治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む侵食性インサートと、

c) 第1の部分および第2の部分を含む付勢部材と、

d) 摂取のためにGRDFを収容するように構成されたリテーナであって、前記リテーナは主要部分および閉鎖部分を有し、前記リテーナは、GRDFを折り畳み構成で保持するように構成される、前記保持機と、

e) リテーナの前記閉鎖部分の内側から延びるプライミング部材と、を含む前記GRDFであって、

さらに、

i. 前記主要部分に前記GRDFを配置する工程であって、前記GRDFは折りたたまれた構成にある、前記配置する工程と、

ii. 前記リテーナの主要部分に前記閉鎖部分を取り付ける工程と、

iii. 前記プライミング部材が付勢部材の前記第1の部分をプライミング付勢の前記第2の部分に対して垂直な位置に押すように、本体の方向に閉鎖部分を押す工程であって、それにより、患者に投与するための前記GRDFをプライミングする工程と、を有する、GRDF。

74. 請求項73記載のGRDFにおいて、前記GRDFは、前記リテーナが溶解するまで前記付勢部材を準備状態に保持するように構成された保持要素をさらに含む、メカニズム。

75. 請求項73～74記載のメカニズムにおいて、前記リテーナが、カプセル、ラッパー、または前記GRDFを囲むバンドである、メカニズム。

76. 本体を含むGRDFであって、少なくとも2つのアームを含み、摂取のための折りたたみ構成、胃内での保持のための拡張構成、および分解構成の間で変換するように構成され、所定の期間が経過した後、前記GRDFは前記GRDFの分解された各部分が胃から出るサイズになるように少なくとも2つの部分に分解される、前記本体と、治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む侵食性インサートと、付勢部材と、少なくとも1つのヒンジアセンブリであって、前記付勢部材と少なくとも1つのヒンジアセンブリとは、弾性要素によって接続される、前記少なくとも1つのヒンジアセンブリと、を有する、GRDF。

77. 請求項76記載のGRDFにおいて、前記GRDFは、折りたたまれた構成で維持されるときに、弾性要素が伸張される、GRDF。

78. 請求項77記載のGRDFにおいて、前記弾性要素は、少なくとも2か月、少なくとも4か月、少なくとも1年間、または少なくとも2年間、塑性変形を最小限に抑えて弾性特性を維持する、GRDF。

79. 請求項76～78のいずれか記載のGRDFにおいて、前記弾性要素がシリコーンゴムを含むか、またはそれからなる、GRDF。

80. 請求項76～79のいずれか記載のGRDFにおいて、前記弾性要素は、ASTM D412でテストされる8.5 GPaの最小引張強度および500%の最小伸びを有する、GRDF。

81. 請求項80記載のGRDFにおいて、D2240 ASTM試験で試験した時、弾性要素がさらにショアA40～80の硬度を有する、GRDF。

82. 請求項1～72または76～81のいずれかに記載のGRDFであり、少なくとも3日間にわたって測定された1日あたりの総初期API(w/w)からのAPIの放出%(w/w)は、37で、400 ml、pH2およびキサンタンガム0.125 gr/Lを有する2.5 RPMでの回転ボトル装置でインピトロで測定した場合、約10%～25%(w/w)、または約12%～22%(w/w)、または約30%(w/w)未満、ま

10

20

30

40

50

たは約 25% (w/w) 未満、または未満約 20% (w/w)、または約 15% (w/w) 未満、または約 12% (w/w) である、GRDF。

83. 請求項 1 ~ 72 または 76 ~ 83 のいずれか記載の GRDF において、少なくとも 3 日間にわたって測定された 1 日あたりの総初期 API (w/w) からの API の放出% (w/w) は、37 で、400 ml、pH2 およびキサンタンガム 0.125 gr/L を有する 2.5 RPM での回転ボトル装置でインビトロで測定した場合、約 76%、または約 65%、または約 31%、または約 80% 未満、または約 70% 未満または約 50% 未満または約 40% 未満または約 35% 未満である、GRDF。

84. 請求項 1 ~ 72 または 76 ~ 83 のいずれか記載の GRDF において、前記侵食性インサートが徐放性賦形剤を含む、GRDF。

10

85. 請求項 84 記載の GRDF において、徐放性賦形剤がメチルセルロース、メトセルまたはそれらの組み合わせである、GRDF。

86. 胃滞留性剤形 (GRDF) を調製する方法であって、

- a. 射出成形用の材料、任意で胃の非侵食性ポリマーを提供する工程と、
- b. 第 1、第 2 および第 3 のアームを射出成形する工程と、
- c. 任意に 1 以上のアームを胃の非侵食性コーティングでコーティングする工程と、
- d. 治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む侵食性インサートを前記第 1 のアームに挿入する工程と、
- e. 前記第 1、第 2 および第 3 のアームを三角形の形状で接続する工程と、および
- f. 任意に、前記三角形のシステムをリテーナに圧縮する工程と、を有する方法。

20

87. 請求項 86 記載の方法であって、

- a. 第 1 および第 2 のヒンジアセンブリを射出成形する工程と、
 - b. 前記第 1 のヒンジアセンブリによって第 1 のアームを第 2 のアームに接続し、前記第 2 のヒンジアセンブリによって第 1 のアームを第 3 のアームに接続する工程と、
 - c. 付勢部材を射出成形する工程と、
 - d. 前記第 1 のヒンジアセンブリおよび前記第 2 のヒンジアセンブリのうちの 1 つを、弾性要素によって前記付勢部材に接続する工程と、
- をさらに有する、方法

88. 請求項 87 記載の方法において、前記 GRDF が圧縮された構成で維持される時に、弾性要素が伸張される、方法。

30

89. 請求項 87 記載の方法において、前記弾性要素が、少なくとも 2 ヶ月間、少なくとも 4 ヶ月間、少なくとも 1 年間、または少なくとも 2 年間、塑性変形を最小限に抑えてその弾性特性を維持する、方法。

90. 請求項 87 ~ 89 のいずれか記載の方法において、前記弾性要素は、シリコーンゴムを含む、またはそれから作製される、方法。

91. 請求項 87 ~ 90 のいずれか記載の方法において、ASTM D412 でテストした時、弾性要素は 8.5 GPa の最小引張強度および 500% の最小伸びを有する、方法。

92. 請求項 91 記載の方法において、前記弾性要素は、D2240 ASTM 試験で試験した時、ショア A が 40 ~ 80 の硬度をさらに有する、方法。

93. 請求項 86 ~ 92 いずれか 1 項記載の方法において、すべての材料は、薬学的に許容される、方法。

40

94. ヒトの胃内における長期滞留のための GRDF であって、

- a. 少なくとも 2 つのアームを含む本体であって、前記本体は、摂取のための折りたたみ構成、胃内での保持のための拡張構成、および分解構成の間で変形するように構成され、所定の期間が経過すると、前記 GRDF は前記 GRDF の分解された各部分が胃から出るサイズになるように少なくとも 2 つの部分に分解される、前記本体と、

- b. 治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む侵食性インサートであって、前記侵食性インサートは 2 つの対向する端を有する侵食性インサートと、を有し、

前記 GRDF は、GRDF を取り囲み、GRDF を折りたたまれた構成で保持するよう

50

に構成されたりテーナをさらに備え、折りたたまれた構成から拡張された構成へのGRDFの変換は、リテーナの浸食によって引き起こされ、前記少なくとも2つのアームの少なくとも1つのアームの少なくとも一部は、スリーブ、チューブまたはシェルを形成し、前記少なくとも1つのアームのスリーブ、チューブまたはシェルは空洞を含み、前記空洞は、侵食性インサートを収容し、前記少なくとも1つのアームのスリーブ、チューブ、またはシェルは、胃液が腔に浸透できるように構成された少なくとも1つの開口部を含み、侵食性インサートのコーティングされていない表面領域は、前記スリーブ、チューブ、またはシェルの少なくとも1つの開口部と重複し、それにより、胃液に暴露される少なくとも1つの重複領域を画定し、前記侵食性インサートの侵食は、前記少なくとも1つの重複領域から侵食性インサートの前記2つの両端に向かって進行し、GRDFの分解された構成は、前記侵食性インサートの少なくとも70% (w/w) の侵食によって引き起こされる、GRDF。

10

95. 請求項94記載のGRDFにおいて、前記GRDFの前記分解構成は、前記侵食性インサートの少なくとも80% (w/w) の侵食によって、侵食性インサートの少なくとも87% (w/w) の浸食によって、侵食性インサートの少なくとも95% (w/w) の侵食によって、侵食性インサートの少なくとも98% の侵食によって、または侵食性インサートの約100% (w/w) の侵食によって誘発される、GRDF。

96. 請求項94～95のいずれか記載のGRDFにおいて、前記GRDFは、付勢部材および少なくとも1つのヒンジアセンブリをさらに含み、前記付勢部材および少なくとも1つのヒンジアセンブリは、弾性要素によって接続される、GRDF。

20

97. 請求項96記載のGRDFにおいて、前記GRDFが圧縮された構成で維持される時に、前記弾性要素が伸張される、GRDF。

98. 請求項97記載のGRDFにおいて、前記弾性要素は、少なくとも2ヶ月間、少なくとも4ヶ月間、少なくとも1年間、または少なくとも2年間、塑性変形を最小限に抑えてその弾性特性を維持する、GRDF。

99. 請求項96～98のいずれか記載のGRDFにおいて、前記弾性要素はシリコンゴムを含むか、またはそれから作製される、GRDF。

100. 請求項96～99のいずれか記載のGRDFにおいて、ASTM D412で試験した時に、前記弾性要素が8.5 GPaの最小引張強度および500%の最小伸びを有する、GRDF。

30

101. 請求項100記載のGRDFにおいて、D2240 ASTM試験で試験した時、前記弾性要素がさらにショアAで40～80の硬度を有する、GRDF。

102. 請求項96～101のいずれか記載のGRDFにおいて、すべての材料が薬学的に許容可能である、GRDF。

103. 請求項94～95のいずれか記載のGRDFにおいて、

a. 少なくとも2つのアームを含む本体であって、前記本体は、摂取のための折りたたみ構成、胃内での保持のための拡張構成、および分解構成の間で変形するように構成され、所定の期間が経過する時、前記GRDFは前記GRDFの分解された各部分が胃から出るサイズになるように少なくとも2つの部分に分解される、前記本体と、

b. 治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む侵食性インサートと、

40

c. 第1の部分および第2の部分を含む付勢部材と、

d. 摂取のために前記GRDFを収容するように構成されたりテーナであって、前記リテーナは主要部分と閉鎖部分を有し、前記リテーナは、GRDFを折りたたみ構成で保持するように構成される、前記リテーナと、及び

e. 前記リテーナの前記閉鎖部分の内側から延びるプライミング部材と、を有し、さらに、

i. 前記主要部分に前記GRDFを配置する工程であって、前記GRDFは折りたたまれた構成にある、前記配置する工程と、

ii. 前記リテーナの前記主要部分に前記閉鎖部分を取り付ける工程と、

50

i i i . 前記プライミング部材が前記付勢部材の前記第 1 の部分をプライミング付勢の前記第 2 の部分に対して垂直な位置に押すように、本体の方向に前記閉鎖部分を押す工程であって、それにより、患者に投与するために G R D F をプライミングする、前記押す工程と、

をさらに含む、G R D F。

1 0 4 . 請求項 1 0 3 記載の G R D F において、前記 G R D F は、リテーナが溶解するまで前記付勢部材をプライミング状態に保持するように構成された保持要素をさらに含む、G R D F。

1 0 5 . 請求項 1 0 3 ~ 1 0 4 のいずれか記載の G R D F において、前記リテーナは、前記 G R D F を囲むカプセル、ラッパー、またはバンドである、G R D F。

1 0 6 . G R D F に含まれるように構成された侵食性インサートであって、前記侵食性インサートは、治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含み、前記 G R D F は、前記侵食性インサートおよび少なくとも 2 つのアームを含む本体を含み、摂取のための折りたたみ構成、胃内での保持のための拡張構成、および分解構成の間で変形するように構成され、所定の期間が経過する時、前記 G R D F は前記 G R D F の分解された各部分が胃から出るサイズになるように少なくとも 2 つの部分に分解され、前記分解構成は、上記の侵食可能なインサートの少なくとも部分的な侵食によって引き起こされ、少なくとも 2 つのアームの少なくとも 1 つのアームの少なくとも一部がスリーブ、チューブ、またはシェルを形成し、前記スリーブ、チューブまたはシェルは、空洞を含み、前記空洞は、前記侵食性インサートを収容するように構成され、前記侵食性インサートは、前記侵食性インサートが胃の非侵食性コーティングで部分的にコーティングされる空洞で維持される、侵食性インサート。

1 0 7 . 請求項 8 2 ~ 8 3 及び 9 4 ~ 9 5 のいずれか記載の G R D F において、放出 % (w / w) または侵食 % (w / w) は、4 0 0 m L 、 p H 2 、キサンタンガム 0 . 1 2 5 g r / L を有する 2 . 5 R P M で 3 7 ° C での回転ボトル装置でシミュレーションされた胃の条件を使用して測定される、G R D F。

1 0 8 . 治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを長期間にわたって対象の胃に送達する方法であって、請求項 1 ~ 7 2 、 8 3 ~ 8 5 、または 9 4 ~ 1 0 5 のいずれかに記載の G R D F を提供する工程であって、前記アームの少なくとも 1 つが、治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む侵食可能なインサートを収容する、提供する工程を含む方法。

1 0 9 . 治療剤、診断薬、電子デバイス、またはこれらの組み合わせを長期間にわたって対象の胃に送達する方法であって、請求項 1 ~ 7 2 、 8 3 ~ 8 5 、または 9 4 ~ 1 0 5 のいずれか記載の G R D F を患者に投与する工程を有する、方法。

1 1 0 . 請求項 7 ~ 7 2 及び 8 3 ~ 8 5 のいずれか記載の G R D F において、少なくとも 2 つのパーツのそれぞれが、少なくとも 1 つのアームおよび / または少なくとも 1 つのヒンジアセンブリを含む、G R D F。

1 1 1 . 請求項 9 4 ~ 1 0 5 のいずれか記載の G R D F において、前記本体は、少なくとも 1 つのヒンジアセンブリをさらに含み、少なくとも 2 つの部分のそれぞれは、少なくとも 1 つのアームおよび / または少なくとも 1 つのヒンジアセンブリを含む、G R D F。

1 1 2 . ヒトの胃内における長期滞留のための胃滞留性剤形 (G R D F) であって、

c . 少なくとも 2 つのアームを含む本体であって、前記本体は、摂取のための折りたたみ構成、胃内での保持のための拡張構成、および分解構成の間で変形するように構成され、所定の期間が経過すると、前記 G R D F は前記 G R D F の分解された各部分が胃から出るサイズになるように少なくとも 2 つの部分に分解され、前記本体は少なくとも 1 つのヒンジアセンブリをさらに含み、および少なくとも 2 つのパーツのそれぞれが、少なくとも 1 つのアームおよび / または少なくとも 1 つのヒンジアセンブリを含む、前記本体と、

d . 治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む侵食性インサートと、を有し、

前記分解構成は、侵食性インサートの少なくとも部分的な侵食によって誘発され、前記

10

20

30

40

50

G R D F は、少なくとも 3 日間、少なくとも 4 日間、少なくとも 4 . 7 日間、少なくとも 5 日間、少なくとも 6 日、少なくとも 6 . 6 日、少なくとも 7 日、少なくとも 8 日、または少なくとも 8 . 3 日間胃に保持されるようにされる、G R D F。

1 1 3 . ヒトの胃内における長期滞留のための G R D F であって、

a . 少なくとも 2 つのアームを含む本体であって、前記本体は、摂取のための折りたたみ構成、胃内での保持のための拡張構成、および分解構成の間で変形するように構成され、所定の期間が経過すると、前記 G R D F は前記 G R D F の分解された各部分が胃から出るサイズになるように少なくとも 2 つの部分に分解される、前記本体と、

b . 治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む侵食性インサートであって、前記侵食性インサートが 2 つの対向する端を有する前記侵食性インサートと、を有し、

前記 G R D F は、G R D F を取り囲み、G R D F を折りたたまれた構成で保持するように構成されたりテーナをさらに備え、折りたたまれた構成から拡張構成への前記 G R D F の変換は、リテーナの浸食によって引き起こされ、前記少なくとも 2 つのアームの少なくとも 1 つのアームの少なくとも一部は、スリーブ、チューブまたはシェルを形成し、前記少なくとも 1 つのアームのスリーブ、チューブまたはシェルは空洞を含み、前記空洞は、侵食性インサートを収容し、前記少なくとも 1 つのアームのスリーブ、チューブ、またはシェルは、胃液が前記空洞に浸透できるように構成された少なくとも 1 つの開口部を含み、前記侵食性インサートのコーティングされていない表面領域は、前記スリーブ、チューブ、またはシェルの少なくとも 1 つの開口部と重複し、それにより、胃液に暴露される少なくとも 1 つの重複領域を規定し、前記侵食性インサートの侵食は、少なくとも 1 つの重なり合う領域から侵食性インサートの前記 2 つの両端に向かって進行し、G R D F の分解された構成は、前記侵食性インサートの少なくとも 7 0 % (w / w) の侵食によって引き起こされる、G R D F。

1 1 4 . 請求項 1 1 3 記載の G R D F において、前記 G R D F の分解構成が、侵食性インサートの少なくとも 8 0 % (w / w) の侵食によって、侵食性インサートの少なくとも 8 7 % (w / w) の侵食によって、侵食性インサートの少なくとも 9 5 % (w / w) の侵食によって、侵食性インサートの少なくとも 9 8 % の侵食によって、または侵食性インサートの約 1 0 0 % (w / w) の侵食によって引き起こされる、G R D F。

1 1 5 . 前述の請求項いずれか記載のプライミングまたは G R D F のメカニズムにおいて、少なくとも 2 つの部分への前記 G R D F 分解は機械的分解である、メカニズム。

【 0 0 2 0 】

以下の本明細書の表現は、当業者に知られている定義および供述の一般的な意味で暗示される。しかしながら、以下のように、本開示の概念において理解されるべきいくつかの用語がある。

【 0 0 2 1 】

本明細書で使用する場合、「胃非侵食性」または「胃非分解性」または「胃液不溶性」コーティングは、胃環境で分解、溶解または崩壊しないコーティングを意味する。このようなコーティングは、例えば、G R D F の一部は、胃環境におけるそれらの溶解または崩壊を未然に防ぐまたは減少させる。一実施形態では、胃非侵食性コーティングは腸溶性コーティングである。一実施形態では、本発明の G R D F の本体は、胃非侵食性コーティングによって少なくとも部分的にコーティングされる。一実施形態では、本発明の G R D F の少なくとも 2 つのアームは、胃の非侵食性コーティングによって少なくとも部分的にコーティングされる。さらなる実施形態において、本発明の G R D F の 3 つのアームおよびヒンジアセンブリは、胃の非侵食性コーティングによって少なくとも部分的にコーティングされる。さらなる実施形態では、本発明の侵食性インサートは、胃の非侵食性コーティングによって少なくとも部分的にコーティングされる。さらなる実施形態では、本発明の侵食性インサートを形成する錠剤のうちの少なくとも 1 つの錠剤は、胃非侵食性コーティングによって少なくとも部分的にコーティングされる。さらなる実施形態では、本発明の侵食性インサートを形成するすべての錠剤は、胃の非侵食性コーティングによって少

なくとも部分的にコーティングされる。侵食性インサートは1つ以上の錠剤、例えば、2、3、4、5、6、7、8以上の錠剤を含み得る。錠剤は、GRDFの少なくとも1つのアームのシェル、チューブ、またはスリーブの内側に並べて配置できる。例えば、それぞれがシェル、チューブまたはスリーブの遠位端に配置された2つのサイドタブレット、および1つまたは複数の中央タブレットがあっても良い。一実施形態では、サイドタブレット（例えば、シェル、チューブまたはスリーブの遠位端に配置された、例えばヒンジアセンブリに隣接するタブレット）のみが、胃の非侵食性コーティングによって少なくとも部分的にコーティングされる。本明細書で使用するとき、侵食性インサートの「コーティングされていない領域」または侵食性インサートの「コーティングされていない表面」または「侵食性インサートの表面のコーティングされていない領域」は、胃の非侵食性コーティングによって覆われていない侵食性インサートの表面の領域を意味する。一実施形態では、侵食性インサートの少なくとも1つの非被覆領域は、侵食性インサートを収容するアームのスリーブの少なくとも1つの開口部と重なり、または面し、したがって、胃液に曝される「重なり合う領域」を作成する。一実施形態では、侵食性インサートは、重なり合う領域で専ら胃液に曝される。一実施形態では、胃非侵食性コーティングは、少なくとも1つの胃非侵食性ポリマーを含む。

【0022】

本明細書で使用される場合、APIまたは診断剤の「パーセント放出」（放出%）は、胃内または模擬胃条件（例えば、400 mL、pH 2 およびキサンタンガム 0.125 g r / L を含む 2.5 RPM で 37 でボトル装置を回転する状態）で組成物中の API または診断薬の最初の量から胃液中に放出される API または診断剤のパーセント量である。測定時点（GRDF 分解時など）の放出パーセントは、「API の放出パーセント（weight / weight = w / w）」として計算され得る。これは、API または診断エージェントの重量パーセントである。組成物中の API または診断薬の初期重量から液体に放出された。これは次のように計算できる。

流体に放出された API または診断薬の重量を計算し、例えば、37、2.5 RPM、400 mL、pH 2、およびキサンタンガム 0.125 g r / L の回転ボトル装置で（例えば、液体中の API または診断薬の濃度を測定し、例えば HPLC を使用して測定し、液量を掛ける）、計算された放出重量を侵食性インサート組成物中の API または診断薬の初期重量で割り、およびさらにその割合に 100 を掛ける。

【0023】

本明細書で使用されるように、侵食性インサートの「侵食パーセント」（侵食%）は、胃内の胃液または疑似胃条件（例えば、37、2.5 RPM、400 mL、pH 2、キサンタンガム 0.125 g r / L の回転式ボトル装置にて）に放出される侵食性インサート組成物のパーセント量である。測定時点での侵食パーセント（GRDF 分解時など）は、侵食性インサートの「侵食%（weight / weight = w / w）」として計算できる。これは、侵食性インサート組成物の重量パーセントである。侵食性インサート組成物の初期重量から、胃または模擬胃条件（例えば、37、2.5 RPM、400 mL、pH 2、およびキサンタンガム 0.125 g r / L の回転ボトル装置にて）で胃液に溶解した。これは次のように計算できる。侵食性インサートの初期重量（賦形剤と API、診断薬またはそれらの組み合わせを含み、存在する場合はコーティングを除く）から、測定時点での侵食性インサートの重量（賦形剤と API、診断薬またはそれらの組み合わせを含む）を差し引く、および存在する場合はコーティングを除く）、例えば測定 37、2.5 RPM、400 mL、pH 2、キサンタンガム 0.125 g r / L の回転ボトル装置で測定し、侵食性インサートの初期重量で差異を割り（賦形剤と API、診断薬またはその組み合わせを含み、存在する場合はコーティングを除外する）、およびさらにその割合に 100 を掛ける。

【0024】

一実施形態では、侵食性インサートの侵食は、API または診断剤の放出% と同期される（例えば、侵食性物質中の API または診断剤の分散が一般に均質である場合）。この

実施形態によれば、侵食性インサートの侵食%は、A P I または診断剤の計算された放出%と類似するか、または好ましくは非常に類似する。

【 0 0 2 5 】

注目すべきは、測定時の侵食性インサートのサイズ、形状、および/または重量を評価または定量化する他の方法には、X線、シンチグラフィ、および目視観察、乾燥後の減量を使用して識別されるバリウム標識が含まれるが、これらに限定されない。

【 0 0 2 6 】

本明細書で使用される場合、「侵食性インサート」は、任意の処方物、組成物、例えば、錠剤、錠剤または押出物の形であり、それはG R D Fの本体に含まれ、胃環境への曝露またはその模擬方法に基づいて分解、溶解、および/または崩壊することができる。一実施形態では、「侵食性インサート」は、G R D Fのアームのスリーブ、チューブ、またはシェルの内側、例えば、G R D Fのアームのスリーブ、チューブ、またはシェル内部の空洞に配置される。一実施形態では、侵食性インサートは、治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む。一実施形態では、侵食性インサート内のA P I 分散は均一ではない。好ましい実施形態では、A P I は、侵食性インサートを形成する配合物中に均質に分散される。好ましくは、侵食性インサートの一部のみが胃環境に曝される。一実施形態では、侵食性インサートは、胃非侵食性コーティングによって部分的にコーティングされる。明確にするために、「侵食性インサート」の溶解プロファイル、例えば、錠剤、錠剤または押出物の形で、ヒトまたは動物の体外で、例えばシミュレートされた方法（例えば、シミュレートされた胃の条件、例えば37、2.5 RPM、400 mL、pH 2、およびキサンタンガム0.125 g r / Lの回転ボトル装置）で評価することができる。一実施形態では、侵食性インサートは、少なくとも1、少なくとも2、少なくとも3、少なくとも4または少なくとも5つの錠剤を含む。一実施形態では、侵食性インサートは、1、2、3、4または5個の錠剤からなる。一実施形態では、侵食性インサートは4つの錠剤からなる。一実施形態では、侵食性インサートは5つの錠剤からなる。一実施形態では、少なくとも1つの錠剤は治療薬を含む。一実施形態では、各錠剤は治療薬を含む。一実施形態では、少なくとも1つの錠剤は、2つ以上の治療薬を含む。一実施形態では、少なくとも1つの錠剤は、胃の非侵食性コーティングで少なくとも部分的にコーティングされる。一実施形態では、各錠剤は少なくとも部分的に胃非侵食性コーティングでコーティングされる。一実施形態では、侵食性インサートは、複数の治療薬を含む。一実施形態では、侵食性インサートは、接着またはテザリングから選択される物理的手段によってG R D Fの本体に固定されない。一実施形態では、侵食性インサートは、接着またはテザリングから選択される物理的手段によって少なくとも2つのアームに固定されない。

【 0 0 2 7 】

本明細書で使用される場合、「胃侵食性」、「胃分解性」または「胃液溶解性」材料、例えばポリマーは任意の材料、例えば胃の環境で分解、溶解、または崩壊するポリマーを含む。本明細書で使用される場合、「胃非侵食性」、「胃非分解性」または「胃液不溶性」材料、例えば、ポリマーには、胃の環境で分解、溶解または分解しないポリマーなど、任意の材料を含む。

【 0 0 2 8 】

本明細書で使用する「胃貯留」、「拡張胃貯留」、または「胃での拡張貯留」（例えば、ヒトの胃で）は、例えば、自由形態で、または胃内滞留とは見なされない送達ビヒクル内で送達された場合に胃内に保持されていた時間よりも長い期間にわたって、少なくとも1つの治療薬、診断薬、電子デバイスまたはそれらの組み合わせの維持または保持である。胃滞留性は、胃からの通常の排出時間よりも長い期間、例えば、約24時間、48、72、96、120、144、168時間以上など、胃内に滞留することの特徴とする場合がある。一実施形態では、胃の「胃貯留」または「拡張貯留」とは、少なくとも3日、少なくとも4日、少なくとも4.7日、少なくとも5日、少なくとも6日、少なくとも6.6日、少なくとも7日、少なくとも8日、または少なくとも8.3日以上である期間の対象の胃での滞留を指す。

【 0 0 2 9 】

「胃滞留性剤形」(GRDFまたは複数のGRDF)は、胃内の治療薬、診断薬、および/または電子デバイスの胃滞留、診断のためのプラットフォームを提供する目的で、対象の胃の範囲内に存在する剤形を指す。一実施形態では、本発明のGRDFは、胃滞留が可能である。一実施形態では、本発明のGRDFは、少なくとも本体と、少なくとも1つの治療薬、診断薬、電子デバイスまたはそれらの組み合わせを含む侵食性インサートとを含む。一実施形態では、本発明のGRDFは、本体と、少なくとも1つの治療薬、診断薬、電子デバイスまたはそれらの組み合わせを含む侵食性インサートとからなる。好ましい実施形態では、少なくとも1つの治療薬、診断薬、電子デバイスまたはそれらの組み合わせは、GRDFの少なくとも1つのアームに存在する侵食性インサートに含まれる。一実施形態では、本発明のGRDFは、侵食性インサートに含まれる少なくとも1つの治療薬、診断薬、電子デバイスまたはそれらの組み合わせの胃内滞留を提供する。

10

【 0 0 3 0 】

本明細書で使用される「胃内滞留システム」、「胃滞留性送達システム」または「GRS」は、GRDFを指す。

【 0 0 3 1 】

本明細書で使用するときに、「嚥下に適した」サイズは、ヒトが安全に飲み込むことができる任意のサイズおよび/または形状である。特に明記しない限り、保持のサイズ、または胃や幽門弁などの解剖学的構造への参照は、ヒトを基準とする。

【 0 0 3 2 】

本明細書で使用される場合、「本体」は、多かれ少なかれ拘束されるか、または並進または回転によって一緒に移動するように接続される部品または材料の任意のコレクションを含むことを意味する。本発明のGRDFの「本体」は、侵食可能なインサートを除くGRDFのすべての部分を含む。少なくとも、ここに開示されているGRDFの本体は2つのアームで構成される。一実施形態では、本発明のGRDFの本体は、少なくとも2つのアームおよび少なくとも1つのヒンジアセンブリを含む。好ましい実施形態では、本発明のGRDFの本体は、少なくとも3つのアーム、2つのヒンジアセンブリおよび付勢部材を含む。好ましい実施形態では、本発明のGRDFの本体は、材料、例えば、酢酸セルロースおよび酪酸セルロースなどのセルロースエステルを含むがこれらに限定されない、胃の条件下で侵食されないポリマー等の材料を含む。好ましい実施形態では、本発明のGRDFの本体は、材料、例えば、酢酸セルロースおよび酪酸セルロースなどのセルロースエステルを含むがこれらに限定されない、胃の条件下で侵食されないポリマー等の材料から成る。一実施形態では、本発明のGRDFの本体は、胃の非侵食性コーティング、例えば、腸溶性コーティング、胃の条件下での侵食から保護する。

20

30

【 0 0 3 3 】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」とは、組成物または侵食可能なインサートに望ましい特性を与えるための本発明の組成物(インサート、本体部分-アームなどを含むが、これらに限定されない)の製剤で使用される成分または成分の混合物を指す。本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、ヒトおよび動物の組織との接触に適した化合物、材料、組成物、コンパクト、塩、および/または剤形を指す。過度の毒性、刺激、アレルギー反応、または治療の望ましい期間にわたる他の問題のある合併症なしに、妥当な利益/リスク比に見合った。いくつかの実施形態では、「薬学的に許容される」という用語は、連邦政府または州政府の規制機関によって承認されたもの、例えばFDAのInactive Ingredient Database、または米国薬局方または他の一般に認められている動物で、より具体的にはヒトでの使用のための国際薬局方にリストされることを意味する。薬学的に許容される様々な賦形剤を使用することができる。いくつかの実施形態では、薬学的に許容される賦形剤は、アルカリ剤、安定剤、接着剤、分離剤、コーティング剤、外相成分、制御放出成分、溶媒、界面活性剤、保湿剤、緩衝剤、充填剤、皮膚軟化剤、またはそれらの組み合わせであり得るが、これらに限定されない。本明細書で論じられているものに加えて、賦形剤は

40

50

、レミントン Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 21st ed. (2005)に限定されないが、ここに挙げられる賦形剤を含むことができる。本明細書における特定の分類（例えば、「溶媒」）への賦形剤の包含は、賦形剤の役割を限定するのではなく説明することを意図する。特定の賦形剤は、複数の分類に分類される。

【0034】

本明細書で使用される場合、「医薬」、「活性」、「活性医薬成分（API）」、「治療剤」または「活性剤」は、疾患を治療するために対象に投与される任意の薬剤を含むことを意味する。障害、または他の臨床的に認識された状態、または予防目的のために、対象の体に臨床的に重要な影響を及ぼし、疾患、障害、または状態を治療および/または予防する。医薬品有効成分（API）には、プロクロルペラジンエジシレート、硫酸第一鉄、アルブテロール、アミノカブロン酸、塩酸メカミラミン、塩酸プロカインアミド、硫酸アンフェタミン、塩酸メタンフェタミン、塩酸ベンズフェタミン、硫酸イソプロテレノール、ピスマス塩、コルヒチン、塩酸フェンメトラジン、塩化ベタネコール、塩化メタコリン、塩酸ピロカルピン、硫酸アトロピン、臭化スコポラミン、ヨウ化イソプロバミド、塩化トリジヘキサエチル、塩酸フェンホルミン、メトホルミン、塩酸メチルフェニデート、塩酸テオフィリン、塩酸セファレキシン、ジフェニドール、塩酸メクリジン、マレイン酸プロクロルペラジン、フェノキシベンザミン、マレイン酸チエチルペラジン、アニシンジオン、四硝酸ジフェナジオン、ジゴキシン、イソフルロファート、アセタゾラミド、ニフェジピン、メタゾラミド、ベンドロフルメチアジド、クロルプロバグリジド、グリクラジド、4-アミノピリジントブタミド、クロルプロアミド、トラザミド、アセトヘキサミド、トログリタゾン、オルリスタット、ブプロピオン、ネファゾドン、トラザミド、酢酸クロルマジノン、フェナグリコドール、アロプリノール、アルミニウムアスピリン、メトトレキサート、アセチルスルフィソキサゾール、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチコステロン、酢酸コルチゾン、デキサメタゾンおよびベタメタゾンなどの誘導体、トリアムシノロン、メチルテストステロン、17-β-エストラジオール、エチニルエストラジオール、エチニルエストラジオール3-メチルエーテル、プレドニゾロン、17-β-ヒドロキシプロゲステロンアセテート、19-ノル-プロゲステロン、ノルゲステレル、ノルエチンドロン、ノルエチステロン、ノルエチデロン、プロゲステロン、ノルゲステロン、ノルエテノリン、フェキシソフェナジン、アスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシン、ナプロキセン、フェノプロフェン、スリンダク、インドプロフェン、ニトログリセリン、イソソルビドジニトレート、プロプラノロール、チモロール、アテノロール、アルブレノロール、シメチジン、クロニジン、イミプラミン、レボドパ、カルビドパ、セレギリン、クロルプロマジン、メチルドパ、ジヒドロキシフェニルアラニン、グルコン酸カルシウム、ケトプロフェン、イブプロフェンエリスロピリンエリスロピルミン、セファレキシン、セファレキシン、セファレキシン、フェノキシベンザミン、ジルチアゼム、ミルリノン、カプトプロプリル、マンドール、クアンベンツ、ヒドロクロロチアジド、ラニチジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、フルプロフェン、トルメチン、アルクロフェナク、メフェナム、フルフェナミック、ジフニナール、ニモジピン、ニトレンジピン、ニソルジピン、ニカルジピン、フェロジピン、リドフラジン、チアパミル、ガロパミル、アムプリラピリノール、ラモプリリルアラモピンファモチジン、ニザチジン、スクラルファート、エチンチジン、テトラトロール、ミノキシジル、クロルジアゼボキシド、ジアゼパム、アミトリプチリン、およびイミプラミン、およびこれらの活性薬剤の医薬用塩を含むが、これらに限定されない。さらなる例は、シクロスポリンA、インスリン、グルカゴン、甲状腺刺激ホルモン、副甲状腺および下垂体ホルモン、カルシトニン、レニン、プロラクチン、副腎皮質刺激ホルモン、甲状腺刺激ホルモン、卵胞刺激ホルモン、絨毛性ゴナドトロピン、ゴナドトロピン放出ホルモン、ウシソマトトロピン、ブタソマトトロピン、オキシトシン、バソプレシン、プロラクチン、ソマトスタチン、リプレシン、パンクレオジミン、黄体形成ホルモン、LHRH、インターフェロン、インターロイキン、ヒト成長ホルモンなどの成長ホルモン、ウシ成長ホルモン、プロスタグランジンなどの受精阻害剤、不妊促進因

10

20

30

40

50

子、成長因子、ヒト膵臓ホルモン放出因子を含むがこれらに限定されないタンパク質およびペプチドである。既知の治療薬の追加の例のリストは、例えば、米国薬局方 (USP)、Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 10th Ed., McGraw Hill, 2001; Katzung, B. (ed.) Basic and Clinical Pharmacology, McGraw-Hill/Appleton & Lange; 8th edition (September 21, 2000); Physician's Desk Reference (Thomson Publishing), and/or The Merck Manual of Diagnosis and Therapy, 17th ed. (1999), or the 18th ed (2006)、またはその出版に続く Mark H. Beers and Robert Berkow (eds.), Merck Publishing Group、または動物の場合は、The Merck Veterinary Manual, 9th ed., Kahn, C.A. (ed.), Merck Publishing Group, 2005; および "Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence and Evaluations," the United States Food and Drug Administration (FDA) によって発行された (the "Orange Book")。人間による使用が承認された薬物の例は、21 C.F.R. § 330.5、331 から 361、および 440 から 460 参照により本明細書に組み込まれ、獣医用医薬品は 21 C.F.R. §§ 500 から 589 の下で FDA によってリストされ、参照により本明細書に組み込まれる。特定の実施形態では、治療薬は小分子である。特定の実施形態において、治療剤は、1つ以上の治療剤を含み得る。侵食性インサートは、別個の構成要素として提示され得るか、または混合されて単一の形態で一緒に提示され得る (例えば、錠剤) 2つ以上の治療剤を保持し得る。

【0035】

本開示の態様に従って、多種多様な API を使用することができる。関連する API は次のものに限定されないが、これらが含まれる場合がある。API は主に胃で吸収される。API はアルカリ性 pH に溶けにくい。吸収のウィンドウが狭い API; 患者のアドヒアランスが不十分な API; API は消化管から急速に吸収される。結腸で分解する API; 結腸微生物を妨害する API。さらに、本開示の態様に従って使用され得る「診断薬」または「診断薬」は、医用画像システム (例えば、スキャナー、MRI、カメラ、胃刺激装置、放射性標識された薬剤など) を含むが、これらに限定されない。本開示の態様に従って使用することができる電子デバイスには、マイクロチップ、撮像システム、送信機などが含まれるが、これらに限定されない。

【0036】

本明細書で使用する場合、「胃滞留性エンドポイント」は、「時間依存分解メカニズム」または「時間分解」または「時間ダウンサイジング」に依存する可能性があり、GRDF は、機械的イベントを通じて「機械的分解」によってその機械的完全性を失が、機械的イベントは、第1のアームと別のアームとの間の接続、またはそのヒンジ接続などのピボット接続を切断することによって例示される。

【0037】

本明細書で 사용되는場合、「機械的分解」または「GRDF 分解」または「GRDF の分解」とは、GRDF の少なくとも2つの部分への分離を指し、ここで、GRDF の本体の部分は、少なくとも2つの部品は、それらの元のサイズ、形状および/または重量を実質的に保持する。機械的な分解が発生する可能性がある。侵食性インサートの浸食から、少なくとも1つのヒンジアセンブリのヒンジアセンブリが少なくとも1つのアームから外れることになる。明確にするために、機械的分解、または GRDF 分解は、少なくとも2つの部分への分解を除外する。少なくとも1つの部分は、侵食可能なインサートで構成される。むしろ、機械的分解から生じる少なくとも2つの部品のそれぞれは、少なくとも1つのアームおよび/または少なくとも1つのヒンジアセンブリを含む。

【 0 0 3 8 】

本明細書で使用される場合、「医薬放出」は、胃環境に曝されたときに分解、溶解、崩壊などを受けてAPIの放出をもたらすように設計された任意の製剤を含むことを意味する。医薬製剤は、1つ以上の治療剤または活性医薬成分を含み得る。

本明細書で使用される場合、「リテーナ」、「侵食性ラッパー」または「胃液侵食性ラッパー」は、カプセルなどの、胃への送達用に医薬品を包装するための任意の標準的な手段を指す。この手段は、胃環境に到達してから数分以内に侵食、溶解、および/または崩壊することがある。

【 0 0 3 9 】

本明細書で使用する場合、「アーム」という用語は、長さ、幅、および厚さを含み、胃滞留に適したサイズのデバイスを達成するのに役立つ任意の構造を含む。いくつかの実施形態では、各アームの長さは、約1.5または少なくとも2.0または少なくとも2.5または約2.5~約3.0または最大3.0または最大2.8または最大2.7または最大2.6であってよい。本明細書に記載されるGRDFの少なくとも1つのアームは、活性な医薬品、診断、電子デバイスなどを保持する。例えば、少なくとも1つのアームは、侵食性インサートを保持するように構成される空洞をその中に規定し得る。

【 0 0 4 0 】

本明細書で使用される場合、「ヒンジアセンブリ」という用語は、2つ以上の構造、例えば、アームの間の相対的な旋回運動を可能にするように適合された任意の機構を含む。ヒンジアセンブリは、1つの一体部品（例えば、リビングヒンジ）、または従来の意味で組み立てられる1つ以上の部品から構成され得る。ヒンジアセンブリは、折りたたまれた構成と拡張された構成の両方で1つまたは複数のアームに取り付けることができる。ヒンジアセンブリは、所定の時間に、または機械的事象の発生時に、1つまたは複数のアームから外れることが可能であり得る。本開示の実施形態において、ヒンジアセンブリは、侵食可能なインサートの侵食の結果として、少なくとも1つのアームから外れる。好ましい実施形態では、ヒンジアセンブリは、侵食性インサートの侵食の結果として少なくとも1つのアームから外れ、ヒンジアセンブリは、その元のサイズ、形状、または重量を実質的に保持する。

【 0 0 4 1 】

本明細書で使用される場合、「シール要素」は、胃環境またはその模擬方法から、胃保持システムのアームの空洞への漏れを防ぐように設計された任意の構造を含む。

【 0 0 4 2 】

本明細書で使用される場合、「合計露出面積」または「重複領域の合計面積」または「重複表面の合計面積」または「または「露出面の合計面積」は、表面の合計面積を意味する。一実施形態では、侵食性インサートの露出面は、侵食性インサートを収容するスリーブまたはチューブの開口部の間の重なり合う表面であり（図21Aおよび21Bの開口部R1、R2、R3、R4およびR5によって示される）、および侵食性インサートのコーティングされていない領域。いくつかの実施形態では、1つの重なり合う表面がある。いくつかの実施形態では、複数の重なり合う表面がある。総暴露面積は、胃内の滞留時間を制御するために当業者によって調整され得る。一実施形態では、「総暴露面積」は、約15.5から約59.8mm²である。「合計露出面積」が59.8mm²未満、または合計ex露出面積が40.7mm²未満、または露出面積の合計が15.5mm²未満である。一実施形態では、総暴露面積は59.8mm²未満であり、胃滞留時間は少なくとも4.6日であるか、または総暴露面積は40.7mm²未満であり、胃滞留時間は少なくとも6.6日であるか、または総暴露面積は15.5mm²未満であり、胃内滞留時間は少なくとも8.3日である。

【 0 0 4 3 】

本明細書で使用する場合、「圧縮構成」および「折りたたみ構成」という用語は互換的に使用され、GRDFが嚥下に適したサイズを有する摂取前の状態を指す。

【 0 0 4 4 】

10

20

30

40

50

本明細書で使用する場合、用語「拡張構成」は、摂取後の状態であり、GRDFは、胃内での滞留（胃滞留）および幽門弁の通過の防止を可能にする状態にある。

【0045】

本明細書で使用する場合、「胃液への暴露時」または「模擬胃条件下」または「胃液への暴露時」という用語は、別段の表現がない限り、適切なモデルに基づいて、文字通りまたは必要に応じて解釈されることを意味する。そのような適切なモデルの一例には、400 mLの0.01N HCl、pH 2、および任意でキサンタンガム0.125 gr/Lを有する、2～5 RPMで37 の回転ボトル装置が含まれる。

【0046】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される」という用語は、本開示に従って使用される場合、物理的にまたは他の方法で許容されない材料を指す。例えば、「薬学的に許容される担体」という用語は、許容できない生理学的影響を引き起こし、許容できない方法で組成物の他の成分と相互作用することなく、組成物に組み込むことができ、患者に投与できる材料を指す。このような薬学的に許容される材料は、通常、毒性試験および製造試験の必要な基準を満たしており、米国食品医薬品局によって適切な不活性成分として識別されている材料が含まれる。

10

【0047】

本明細書で使用される場合、幾何学的用語、形状および/または方向に関する用語は、他に定義または指示されない限り、そのように特徴付けられる主題について可能な範囲で、そのような用語の数学的定義への適合を示すと理解されるべきである。当業者によって理解され、そのような用語の数学的定義への完全な適合を必要としないだろう。幾何学用語、形状および/または方向に関連するそのような用語の例には、以下を説明する用語：形状（円形、正方形、円形/円形、長方形/長方形、三角形/三角形、円柱/円筒など）楕円形/楕円形、(n)多角形/(n)多角形、頂点など；角度方向（垂直、直交、平行、垂直、水平、同一線上など）。輪郭および/または軌道（平面/平面、共平面、半球、半球、線/線形、双曲線、放物線、平面、曲線、直線、弓形、正弦波、接線/接線など）；表面および/またはバルクの材料特性、空間的/時間的解像度、分布（滑らか、反射、透明、透明、不透明、剛性、不透過性、均一（ly）、不活性、非濡れ性、不溶性、安定、不変、一定など）、同種など；関連分野の当業者に明らかであるその他が含まれるが、これらに限定されない。一例として、本明細書で「正方形」であると説明されるシステムは、完全に平面または直線であり、正確に90度の角度で交差する面または側面を有する物品を必要としない（実際、そのような物品は存在し得るだけである）むしろ、そのような物品の形状は、または具体的に説明したように、当業者によって理解されるように、列挙された製造技術について典型的に達成および達成される程度まで、数学的に定義される「正方形」に近いものとして解釈されるべきである。

20

30

【0048】

以下の説明では、用語「家」、「含む」、「受け取られる」（例えば、侵食性インサートが空洞に受け取られると説明されている場合）はすべて同義に使用され、「内部に保持される」を意味するために使用される。当業者は、これらの用語が範囲を変更することなく互換的に使用されることを理解するだろう。

40

【0049】

本明細書で使用される場合、「から構成される」「からなる」および「から形成される」という用語は互換的に使用され、構成要素が特定の材料から作られるか、または別の方法で構成されることを意味するものとする。「実質的に」という用語は、かなりの程度を意味することを意図するか、または大部分は指定されたものを必ずしも完全にではない。例えば、特定の材料を実質的に含むとは、その材料の少なくとも60%、70%、80%、90%、95%以上を含むことを指し得る。本明細書で使用する場合、実質的に重量を維持するとは、シミュレートされた胃の状態、例えば37、2.5 RPM、400 mL、pH 2、キサンタンガム0.125 gr/Lの回転ボトル装置で測定した場合に、その原重量の少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%を維持すること

50

を意味する。

【 0 0 5 0 】

本明細書で使用される場合、「開放力」という用語は、例えば図 2 0 A および図 2 0 B の F 1 または拡張状態構成に対する少なくとも 1 0 % の進行を示すように、拡張状態に開くための圧縮状態 G R D F による付勢力を表すことを意図する。開口力は、胃保持デバイスを圧縮された状態に維持するのに必要な最小の力を、硬い表面で測定して導出することによって計算することができる。

【 0 0 5 1 】

本明細書で使用される場合、「剛性」という用語は、力を加えてもサイズの変化に抵抗する能力を表す G R D F の特性である。この場合、例えば、図 2 0 の F 2 に示すように、G R D F が最小の力を加えたときに、拡張状態の任意の次元で 1 0 % の減少に抵抗できる程度である。

10

【 0 0 5 2 】

本明細書で使用される場合、「保持要素」は、G R D F の少なくとも 2 つの部分の互いに固定する G R D F の部分である。一実施形態では、保持要素はヒンジアセンブリの一体部分である。一実施形態では、保持要素は、侵食性インサート（「媒介アーム」）を収容するアーム内のニッチに嵌合する、ヒンジアセンブリの上部および/または下部から延びる突起を含む。一実施形態では、キャビティ内の侵食性インサートタブレットの存在は、ある程度の侵食および分解まで、ニッチ内の突起を維持する。一実施形態では、侵食性インサートがある程度侵食されると、突起がニッチから解放され、ヒンジアセンブリが仲介アームから外れる。

20

【 0 0 5 3 】

G R D F の説明

本開示は、G R D F およびその使用方法を提供する。G R D F は圧縮された構成で飲み込まれ、胃で拡張され、長時間にわたって意図された機能を実行し、期間の終了時または機械的イベントの発生時に、胃の幽門弁を通して、最終的に通過するために別々の部分に機械的に分解される。

【 0 0 5 4 】

胃を出た後、G R D F の分解された部分は、胃腸系の残りの部分を安全に通過し、身体から排出され、および/または腸の pH 条件によって徐々に侵食される。いくつかの例では、分解された部品は、胃を出た後に部分的または完全に分解するように構成される。他の例では、分解された部品は、身体からの脱出に必要な程度まで分解するように構成される。さらに他の例では、G R D F の一部は分解されず、そのまま避難する。

30

【 0 0 5 5 】

例によれば、以下で詳細に説明する G R D F は、以下でさらに詳細に説明するように、胃での滞留を容易にするサイズ、強度、および形状を有し、必要になるまで胃での分解、溶解、侵食に抵抗するように構成される。その時点で、胃から腸環境への安全な通過のために分解するように構成される。G R D F にある侵食可能なインサートは、胃で分解、溶解、侵食、または縮小するように構成されるため、G R D F のサイズと強度が失われる時間を制御して、G R D F の一部が胃から通過するように分解する環境は可能である。侵食可能なインサートはほとんどの部分が G R D F の内部にあるため（侵食の限られた表面を除く）、G R D F の特性は、G R D F 分解イベントに近い期間まで維持される。

40

【 0 0 5 6 】

G R D F は、折りたたまれ、または圧縮され、拡張され、分解された構成を有する。図 1 A および 1 B は、拡張構成の G R D F の例を示す。図 1 A の G R D F は、3 つのアーム 1 0 0 1、1 0 0 2 および 1 0 0 3 を含む関節式本体を備える。アーム 1 0 0 1 および 1 0 0 2 は、アーム 1 0 0 3 の端部に旋回可能に接続される。図示の例では、アーム 1 0 0 1 および 1 0 0 2 は、ヒンジアセンブリ 1 0 2 1、1 0 2 0 によって、アーム 1 0 0 3 に旋回可能に接続される。アーム 1 0 0 1 および 1 0 0 3 は、ヒンジアセンブリ 1 0 2 0 から延在し、ヒンジアセンブリ 1 0 2 0 の周りを旋回し得る。アーム 1 0 0 2 および 1 0 0

50

3 は、ヒンジアセンブリ 1 0 2 1 から延在し、ヒンジアセンブリ 1 0 2 1 の周りを旋回し得る。好ましい例では、アーム 1 0 0 3 は、ヒンジアセンブリ 1 0 2 0 および 1 0 2 1 の周りで旋回されない。代わりに、アーム 1 0 0 1 は、ヒンジアセンブリ 1 0 2 0 の周りで旋回され、アーム 1 0 0 2 は、ヒンジアセンブリ 1 0 2 1 の周りで旋回される。

【 0 0 5 7 】

G R D F の拡張構成では、アーム 1 0 0 1、1 0 0 2、1 0 0 3 は、閉回路、例えばポリゴンまたは円を形成する。多角形という用語が全体を通して使用されるが、側面またはアームが拡張状態で湾曲した形状を有する場合、最終的な形状は円に似ている場合があることが理解されよう。図 1 および 2 の非限定的な例では、図 1 A ~ 1 B および 2 B では、多角形は三角形であり、3 本のアームがほぼ三角形の形状を形成する。しかしながら、3 つより多い辺を含む多角形も考えられることが理解されるだろう。三角形は、任意の形の三角形、例えば二等辺三角形または正三角形であることができる。三角形には、3 つの頂点 - 1 0 3 0 A ~ 1 0 3 0 C があ (頂点という用語は、頂点とも呼ばれ、ポリゴンの各角点または角の数学用語である) 。以下で論じるように、図 1 および 2 の例では、図 1 - 2 では、頂点 1 0 3 0 A ~ 1 0 3 0 B は「ヒンジ付き」であり、一方、頂点 1 0 3 0 C は、アーム 1 0 0 2 および 1 0 0 1 が互いに枢動可能に接続されていないという点で「ヒンジレス」である。図示の例では、G R D F が折りたたまれた状態から拡張された状態に移行するときに、頂点 1 0 3 0 C がその場で形成される。

10

【 0 0 5 8 】

また、図面には、G R D F を折り畳み状態から拡張状態に機械的に付勢する弾性板ばね 1 0 0 6 が示されている。1 0 0 6 は 1 0 2 1 の周りの 1 0 0 2 上にトルクをかける。

20

【 0 0 5 9 】

図 1 A ~ 1 B の例示的な G R D F では、そのアーム 1 0 0 1 ~ 1 0 0 3 は閉回路 (例えば、多角形) を形成する。図 1 A ~ 1 B の G R D F では図 1 A ~ 1 B では、アーム 1 0 0 1 ~ 1 0 0 3 は、G R D F が拡張構成にある場合、閉じた多角形の実質的に側面 (例えば、細長い側面) である。アーム 1 0 0 1 ~ 1 0 0 3 は、図 1 0 および 1 1 の例では、細長い方向にまっすぐであるが、図 1 ~ 2 では、これは要件ではなく、1 つまたは複数のアームが代替的に湾曲されていても良い。

【 0 0 6 0 】

アーム 1 0 0 1、1 0 0 2 および 1 0 0 3 はすべて、それらが拡張された構成および圧縮された構成の両方でそれらの形状を維持するように、比較的硬質の材料で形成される。したがって、身体は、胃の絶食状態と摂食状態の両方でそれに作用する力に耐えるのに十分な強度を備える。図示の例では、アーム 1 0 0 1、1 0 0 2 および 1 0 0 3 の長さはそれぞれ、圧縮された形態のそれぞれのアームの長さに個々に匹敵し、各アームの幅は、圧縮された形態の幅に匹敵する。圧縮された構成で配置されたときのアームの深さは、圧縮された形態のそれぞれのアームの深さに匹敵する。本開示では、長さは図 1 A に示される x 軸に対応すると考えられ、幅は図 1 A に示される z 軸に対応すると考えられ、深さは図 1 A に示される y 軸に対応すると考えられる。

30

【 0 0 6 1 】

図 1 A ~ 1 B の例示的な G R D F では、ヒンジアセンブリ 1 0 2 0、1 0 2 1 は、アーム 1 0 0 3 の各端部に取り付けられ、したがって、アーム 1 0 0 3 は、「仲介」アームと呼ばれることがある。調停アームは、時限分解を提供するように構成することができ、あるいは、アクティブな診断および / または電子機器を含むように構成することができる。仲介アームが時限分解を提供するいくつかの例では、アクティブ、診断、および / または電子機器が G R D F の別の部分を形成する場合がある。いくつかの例では、調停アームは、時限式分解を提供し、アクティブな診断および / または電子機器を含むように構成することができる。

40

【 0 0 6 2 】

以下で説明するように、アーム 1 0 0 3 は、インサートを配置することができる空洞を有する。

50

【 0 0 6 3 】

図 1 B に示されるように、開口部 1 0 0 7 は、システムが胃にあるときに胃液が腔に入るのを可能にするために、アーム 1 0 0 3 に提供される。開口部 1 0 0 7 は、アーム 1 0 0 3 の 1 つまたは複数の開口部の例示であり、外部ならびに局所的に局所化することができる。

【 0 0 6 4 】

図示の例では、アーム 1 0 0 3 は、チューブまたはスリーブの形態である。図示の例では、チューブまたはスリーブは円形の断面を有し、したがって、空洞を有する中空の円筒の形態である。しかしながら、管は、正方形または長方形などの代替の断面形状を有し得る。いくつかの例では、チューブの断面は不規則な多角形である。上記で論じたように、管は、図 2 A および 2 B に示されるように、侵食性インサート 1 0 3 6 を収容するように配置される。いくつかの例では、侵食可能なインサートは、チューブの内部に相補的な輪郭を持つ。他の例では、侵食可能なインサートは、チューブの内部の一部のみを満たす。チューブは、いずれの場合でも、侵食性インサート、診断デバイス、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを囲むシェルまたはスリーブを形成すると見なすことができる。チューブ、シェル、またはスリーブは、胃の中での持続時間全体の内容に関係なく、機械的耐久性がある。

【 0 0 6 5 】

チューブまたはスリーブは、胃液に不溶性の材料から構築されても良い。あるいは、チューブまたはスリーブの外面は、例えば約 3 7 で胃液に不溶性である薬学的に許容される材料を含む。又はそれ以上の錠剤（例えば、薬剤を含む）をアーム 1 0 0 3 内に配置しても良い。

【 0 0 6 6 】

アーム 1 0 0 1 および 1 0 0 2 は、アーム 1 0 0 3 とは異なる構造を有し、GRDF が圧縮または折り畳まれた構成に圧縮されることを可能にする。具体的には、図示の例では、アーム 1 0 0 1 および 1 0 0 2 は、概して中空の半円筒形状を有する。言い換えれば、アーム 1 0 0 1 および 1 0 0 2 は中空であり、概して半円形の断面を有する。アーム 1 0 0 3 の遠位のアーム 1 0 0 1 および 1 0 0 2 の端部は、そうでなければアーム 1 0 0 1 および 1 0 0 2 の開放端であるものを閉じる 1 / 4 半球の形状である。アーム 1 0 0 3 は実質的に円筒形の形状を有し、アーム 1 0 0 1 および 1 0 0 2 は一般に中空の半円筒形である場合、アームは、例えば、図 4 C に示されるように、圧縮された構成で入れ子状の配置を形成するために互いに重なり合うことができる。

【 0 0 6 7 】

上述のように、アーム 1 0 0 3 のシェルまたはスリーブは、そこに少なくとも 1 つの開口部、ボイド、または窓 1 0 0 7 を画定し得、それを介して、胃液がシステムに浸透し、内部に配置された侵食性インサートを侵食する（例えば、薬剤含有侵食性）。シェルまたはスリーブ。いくつかの実施形態では、この開口部または窓 1 0 0 7 は比較的小さく、以下で説明するように、侵食可能なインサートの制御されたおよび / または方向的な侵食を可能にする。非限定的な例示の例では、単一の開口部または窓が示される - 他の実施形態では、複数の開口部または窓が設けられても良いことが理解される。

【 0 0 6 8 】

侵食性インサートは、治療薬、診断薬、電子デバイスまたはそれらの組み合わせを含み得る。例えば、侵食性インサートが治療剤含有侵食性インサートである場合、その侵食は治療剤を胃液中に放出する。したがって、この場合、侵食性インサートの侵食は薬剤放出性侵食である。図 2 A ~ 2 B は、アーム 1 0 0 3 内の侵食性インサート 1 0 3 6（例えば、タブレット）を示す。図 2 A は、アーム 1 0 0 3 の断面であり、胃液不溶性の、薬学的に許容される材料で構成される環状シェル 1 0 8 0 またはスリーブを示す。および / または胃液不溶性の外面を有する。別の言い方をすると、環状シェル 1 0 8 0 またはスリーブは保護シェルまたはスリーブであるため、胃液は好ましくは開口部 1 0 0 7（図 1 B を参照）を介してのみ空洞に入ることができ、侵食プロセスを制御して、たとえば侵食をたと

10

20

30

40

50

えば、中心から外側に向かって侵食する方向性。いくつかの例では、侵食の表面積と速度が侵食プロセス全体を通じて実質的に一定のままであることも理解されよう。

【 0 0 6 9 】

イチジクの例では、図 1 A ~ 1 B では、アーム 1 0 0 2 の近位端は 1 0 2 5 としてラベル付けされる。本明細書の遠位端は 1 0 2 6 と表示される。アーム 1 0 0 1 の近位端は 1 0 2 7 と表示される。本明細書の遠位端は 1 0 2 8 と表示される。

【 0 0 7 0 】

図 1 A ~ 1 B の例では、アーム 1 0 0 2 に加えられた板ばね 1 0 0 6 によって加えられた圧力は、ヒンジアセンブリ 1 0 2 1 の周りにトルクを提供する。板ばね 1 0 0 6 は、弾性板ばねであり、G R D F を拡張構成に付勢し、したがって、板ばね 1 0 0 6 は、付勢部材として働き、本明細書ではそのように呼ばれる。図示の例では、板ばね 1 0 0 6 は、拡張構成でヒンジアセンブリ 1 0 2 0 とアーム 1 0 0 2 との間に延びる。しかしながら、板ばねは、拡張された構成において、アーム 1 0 0 3 とアーム 1 0 0 2 との間に延び得る。付勢部材は、G R D F の別の部分から伸びるか、またはそれに付着し得る。例えば、付勢部材は、ヒンジアセンブリ媒介アームの一部であり得る。別の例では、付勢部材は別個の構成要素である。

10

【 0 0 7 1 】

アーム 1 0 0 1 および 1 0 0 2 の両方を拡張構成に付勢するために、板ばねは、アームが圧縮構成で互いに重なるときに、アーム 1 0 0 3 とアーム 1 0 0 2 との間に配置される。このようにして、板ばねは、それ自体が最上部のアーム 1 0 0 1 に作用するアーム 1 0 0 2 に作用し、それにより、両方のアームを拡張構成に付勢する。

20

【 0 0 7 2 】

以下で説明するように、いくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの頂点 1 0 3 0 C はヒンジレスであり得る。図 1 A ~ 1 B (図 3 A ~ 3 B に概略的に示される) の例では、板ばね 1 0 0 6 によってアーム 1 0 0 2 (ヒンジアセンブリ 1 0 2 1 の周りにトルクを提供する) に加えられる圧力は、それらの間に圧縮または圧縮力を提供するために、アーム 1 0 0 2 の遠位端 1 0 2 6 でアーム 1 0 0 2 の表面をその遠位端 1 0 2 8 の側 1 0 0 1 の部分に反して押し付ける (図 3 C を参照) 。この圧縮力により、アーム 1 0 0 1 および 1 0 0 2 が機械的に係合し、それによりアーム 1 0 0 1 および 1 0 0 2 を一緒にロックする。例に示されるように、この圧縮力の持続は、頂点 1 0 3 0 C を維持する (例えば、安定して維持する) ために必要とされる。以下で説明するように (例えば、分解のコンテキストで - 図 7 を参照) 、一部の実施形態では、 (たとえば、ヒンジ 1 0 2 1 の周りのトルクの停止により) この圧縮力を停止すると、頂点 1 0 3 0 C が解体される。したがって、第 1 の頂点の解体は、第 2 の頂点の解体を引き起こし、それによって、閉じた多角形を複数のパーツ / ユニットに分解し、各ユニットは、幽門弁を介して胃から出るためのサイズにされる。

30

【 0 0 7 3 】

図 3 A は、図 1 B に対応し、三角形の概略図である。図 3 A では、アーム 1 0 0 1 の突起 1 0 9 0 をさらに示す。アーム 1 0 0 2 は、G R D F が拡張された構成に付勢される場合、突起 1 0 9 0 に対して作用する。これにより、拡張構成での G R D F の保持が容易になる。これについては、以下でさらに詳しく説明する。

40

【 0 0 7 4 】

圧縮状態から拡張状態へ図 1 ~ 3 の G R D F の推移は、図 4 ~ 5 を参照して説明する。図 4 A は、圧縮された状態の図 1 ~ 3 の G R D F を概略的に示す。

【 0 0 7 5 】

図 4 B は、拡張状態を概略的に示す図 3 A ~ 3 B と同様に、折り畳まれた状態または圧縮された状態を概略的に示す。

【 0 0 7 6 】

図 4 B の様々な要素をよりよく示すために、図 4 C は、垂直方向のスペースが「引き伸ばされる」垂直方向に歪んだ図の 4 A ~ 4 B の同じ圧縮状態を示す。

50

【 0 0 7 7 】

したがって、図 4 B に示されるように、圧縮状態にあるとき、頂点 1 0 3 0 C は存在しない。以下で論じるように、頂点 1 0 3 0 C は、板ばね 1 0 0 6 によって側面 1 0 0 2 に加えられる圧力によって（すなわち、この圧力がヒンジアセンブリ 1 0 2 1 の周りにトルクを提供する）、その場で（例えば胃内で）形成され得る。

【 0 0 7 8 】

例えば、板ばね 1 0 0 6 の存在により、G R D F は、拡張状態に向かって機械的に付勢される。摂取前に、この圧力は、G R D F の周囲の侵食可能なラッパによって相殺される場合がある（例えば、図 4 A）。このラッパまたはリテーナは、図 4 A ~ 4 C の圧縮構成で G R D F を維持できる。ただし、胃の中では、このラッパまたはリテーナの侵食によってこの反作用力が減少または排除され、図 5 に示すように、G R D F が圧縮構成から拡張構成に移行する。

10

【 0 0 7 9 】

圧縮された構成から拡張された構成への移行は、弾性復元力（図 1 ~ 5 の例では、板ばね 1 0 0 6 の復元力）によって駆動され得る。この移行は、回路（例えば、多角形）を閉じ、および / または頂点（例：ヒンジのない頂点）1 0 3 0 C を形成する。

【 0 0 8 0 】

図 1 ~ 5 は、異なる実施形態において、頂点 1 0 3 0 C を形成および / または維持するために有用であり得るシステムの様々な要素を示す。

【 0 0 8 1 】

図 6 は、現在説明されている任意の胃貯留システムを使用する徐放方法のフローチャートである。

20

【 0 0 8 2 】

図 7 は、いくつかの実施形態による、G R D F の拡張状態および侵食可能なインサートの漸進的な侵食を示す。特に、いくつかの実施形態では、侵食性インサート（例えば、錠剤 1 0 3 6）が媒介アーム 1 0 0 3 に存在し、例えば、シェルまたはスリーブ内で胃液が浸透することができる少なくとも 1 つの窓または開口部 1 0 0 7 を有する。いくつかの実施形態によれば、侵食性インサートは媒介アーム 1 0 0 3 の内面と直接接触する。侵食性インサートが媒介アーム 1 0 0 3 に存在するとき、G R D F 本体と侵食性インサートの組み合わせは G R D F と呼ばれる。

30

【 0 0 8 3 】

時間 t_1 において、胃液は、侵食性インサート 1 0 3 6 が配置されているアーム 1 0 0 3 の内部にまだ浸透していない。上述のように、図 1 および 2 の例では、図 1 ~ 5 では、アーム 1 0 0 3 の内部は、ほとんどが外部環境（例えば、胃液）から密閉される。いくつかの例では、窓または開口部 1 0 0 7 は、側部 / アーム 1 0 0 3 の中央部分にある。図 7 および 8 に示すように、時間の経過とともに（例えば、時間 t_2 、 t_3 、 t_4 で）、アーム 1 0 0 3 内の侵食性インサート 1 0 3 6 の侵食は、例えば、アームの中心点から両方向にアーム 1 0 0 2 と 1 0 0 1、およびヒンジアセンブリに向かっての「外向き」侵食である。

【 0 0 8 4 】

いくつかの実施形態では、侵食性インサート 1 0 3 6 は医薬品を含み、したがって、図 7 に示される侵食は、薬剤放出性侵食である。侵食性インサート 1 0 3 6 は医薬品を含んでも良いが、均一であっても層状であっても、任意の構成が想定され得る。

40

【 0 0 8 5 】

図示された例では、2 0 3 6 S および 2 0 3 6 L として図 1 1 および図 1 9 D に図示されるようなユニット（例えば、タブレット）または一連の相互嵌合ユニットのいずれであろうと、侵食性インサート 1 0 3 6 の存在は、ヒンジアセンブリ間の取り付けを維持し得る。この例では、侵食性インサートの侵食は、ヒンジアセンブリ 1 0 2 0 / またはヒンジアセンブリ 1 0 2 1 からアーム 1 0 0 3 を切り離すためにインサート 1 0 3 6（例えば侵食性）の幾何学的および / または機械的特性を十分に変更する。ヒンジアセンブリの分離

50

をもたらす侵食性インサートの修正された幾何学のおよび／または機械的特性がアーム 1 0 0 3 の内部空洞内で生じる。このようにして、G R D F の特性は実質的に機械的な分解まで変化しないままである。

【 0 0 8 6 】

図 9 に示されるように、この分離は、閉回路または閉多角形の開放、および／または幽門弁を介して胃を出るようなサイズにされたユニットへの G R D F の分解を駆動する。図 9 B および 9 C は、分解のための 2 つの代替案を示しており、1 0 0 6 は、アーム 1 0 0 3 (図 9 B) またはヒンジアセンブリ 1 0 2 0 (図 9 C) に一体的に接続される。

【 0 0 8 7 】

本開示の G R D F の特定の例のさらなる詳細は、図 1 0 ~ 2 1 に関して以下で詳細に説明する。

10

【 0 0 8 8 】

図 1 0 は、拡張構成の G R D F の正面図を示し、図 1 9 C および 1 9 D は、図 1 0 に示される G R D F のスリーブの側面図を示す。この G R D F の配置は、図 1 に示されるものと同様である。

【 0 0 8 9 】

図 1 0 に示される G R D F は、図 1 に示されるのと同様の方法で 3 つのアーム 2 0 0 1、2 0 0 2、および 2 0 0 3 を含む。3 つのアーム 2 0 0 1、2 0 0 2、および 2 0 0 3 は、一緒に本体を形成する。本体は、三角形のベースとしてアーム 2 0 0 3 を、三角形の辺としてアーム 2 0 0 1 および 2 0 0 2 を備えた、ほぼ三角形の形状である。アーム 2 0 0 1 および 2 0 0 2 は、アーム 2 0 0 3 の端部に枢動可能に接続され、それにより、三角形の 2 つの頂点または頂点を形成する。アーム 2 0 0 1 と 2 0 0 2 は、互いに機械的に係合して、三角形の 3 番目の頂点または頂点を形成する。三角形の形状は、任意の形の三角形、例えば二等辺三角形または正三角形であることができる。アーム 2 0 0 1、2 0 0 2、および 2 0 0 3 の三角形の配置により、アーム 2 0 0 1 と 2 0 0 3、および 2 0 0 2 と 2 0 0 3 の間の角度 または角度 は、それぞれ約 3 0 度から 9 0 度である場合があり、いくつかの例では約 6 0 度である。例えば、角度 および角度 は、約 6 0 度であり得る。

20

【 0 0 9 0 】

図示の例では、三角形の拡張構成が示されるが、他の形状の拡張構成も、例えば、円形 (すなわち、アームが曲率を有する場合)、長方形、菱形または他の四辺形、六角形、八角形などが想定される。多角形または円形の形状を使用することができる。

30

【 0 0 9 1 】

板ばねの形態の付勢部材は、アーム 2 0 0 2 を機械的に付勢し、それにより、3 つのアーム 2 0 0 1、2 0 0 2、および 2 0 0 3 を拡張構成に付勢する。これについては、以下でさらに詳しく説明する。図示の例では、細長い板ばね 2 0 0 6 が付勢部材として使用されるが、他の適切な付勢構成も使用することができる。例えば、つる巻きばねおよび細長い部材の形態の付勢部材が使用されても良い。細長い板ばね 2 0 0 6 および 2 0 0 1 アームを付勢するための細長い板ばね 2 0 0 6 a の形態の追加の付勢部材などの付勢部材に対する追加の支持も含まれ得る。あるいは、第 1 のアーム 2 0 0 3 から細長い板ばね 2 0 0 6 を付勢するように構成された 2 0 0 6 r 傾斜路は、移行中に追加の支持を提供することができる。

40

【 0 0 9 2 】

図示の例では、アーム 2 0 0 3 は、チューブの形態である (図 1 9 C を参照) 。このようにして、アーム 2 0 0 3 の内部は、侵食可能なインサート (図 1 9 D を参照) が配置され得る空洞を形成する。図 1 0、1 1、1 4 B、1 5、1 6 および 1 9 に見られるように、ヒンジアセンブリまたはシーリング要素 2 0 2 0 および 2 0 2 1 は、アーム、スリーブまたはチューブ 2 0 0 3 の開放端に提供される。図示の例では、ヒンジアセンブリ 2 0 2 0 および 2 0 2 1 には、アーム 2 0 0 3 をアーム 2 0 0 1 および 2 0 0 2 にそれぞれ枢動可能に接続するヒンジアセンブリが含まれる。付勢部材 2 0 0 6 の一端は、ヒンジアセンブリ 2 0 2 0 に取り付けられる。図示の例では、付勢部材 2 0 0 6 は、ヒンジアセンブリ

50

2020と一体に形成される。他の例では、付勢部材2006は、別個に形成され、ヒンジアセンブリ2020に接続され得る。さらなる例では、付勢部材2006は、ヒンジアセンブリ2020の代わりにアーム2003に取り付けられても良い。

【0093】

アーム2003は、侵食可能なインサートを含むので、「媒介アーム」、「含有アーム」、または「装填アーム」とされ得る。図示の例では、GRDFの1つのアームのみに侵食可能なインサートが搭載される。

【0094】

図示の例では、アーム2001および2002は、中空の半円筒の形態である(図19Aおよび19Bを参照)。言い換えると、アーム2001と2002は、長さに沿って半分に切断された円柱の形である。アーム2001および2002は、アーム2003に対応するようにアーム2003と同様の断面を有する。このようにして、3つのアーム2001、2002および2003は、以下でさらに詳細に論じるように、システムが圧縮されるときに互いに重なり合うことができる。アーム2001および2002は中空であるため、侵食可能なインサートは含まれていない。アーム2001および2002は、拡張された構成で必要な形状と構造をボディに提供するために、構造的なサポートを提供する。したがって、それらは構造的アームと見なすことができる。

【0095】

図11は、図10のGRDFの断面図であり、システムのさらなる詳細を示す。図11の断面図では、アーム2003内に形成された空洞をより明確に見ることができる。開口部2007は、図示の例ではアーム2003の基部の中央に設けられ、アーム2003の外部から空洞へのアクセスを提供する。開口部2007は、1つまたは複数の開口部を表しており、それらは任意の適切な場所に設けることができ、アーム2003の上面または側面に設けられ、長さまたはアーム2003に沿った任意の点に配置されても良い。図示の例では、1つの開口部のみが設けられる。しかしながら、図21A、図1Bおよび図22に示されるような他の例では、GRDFへの胃液の進入を容易にするために複数の開口部が提供されても良い。

【0096】

ヒンジアセンブリ2020および2021は、それぞれアーム2003の内部または空洞内に延びる保持要素20200および20210を含む。図示の例では、各ヒンジアセンブリ2020および2021は、それぞれ2つの保持要素20200および20210を含む。ヒンジアセンブリ2020および2021がアーム2003に配置される時に、保持要素20200と20210は、アーム2003の内部の上面と下面に作用するように、1つの保持要素は、各ヒンジアセンブリ2020および2021の上部から延在し、1つの保持要素は、各ヒンジアセンブリ2020および2021の底部から延在する。しかしながら、本開示はこの構成に限定されず、保持要素は、アーム2003の側面またはアーム2003の内部の周りの任意の適切な位置に延びるように構成することができる。さらに、図示の例では、2つの保持要素が示されるが、他の例では、1つだけ、または2つより多くの保持要素を設けることができる。任意の適切な数の保持要素を提供することができる。保持要素の数が多いほど、ヒンジアセンブリ2020および2021は、胃の条件下で長期間アーム2003の内側に保持される。

【0097】

保持要素20210および20200は、そこから半径方向外向きに延びる突起20210aおよび20200aをそれぞれ含む。突起20210aおよび20200aは、アーム2003の内面の対応する凹部と協働するように配置される。突起20210aおよび20200aは、アーム2003の内面が当接する肩を含む。このようにして、保持要素20210および20200は、ヒンジアセンブリがアーム2003から脱落または容易に取り外されるのを防ぎ、ヒンジアセンブリ2020および2021をアーム2003に保持するのを助ける。突起20210aおよび20200aの輪郭は、ショルダーとアーム2003を調整して、対応する凹部の突起との連携を強化するとともに、インサート

10

20

30

40

50

タブレットの存在に対する感度を高め、インサートが特定の程度に腐食すると、突起 2 0 2 1 0 a と 2 0 2 0 0 a がアーム 2 0 0 3 の内面の対応するくぼみとの連携を強化する。

【 0 0 9 8 】

図 1 1 を参照すると、付勢部材 2 0 0 6 は、ヒンジアセンブリ 2 0 2 0 の第 1 の端部またはその近位から、アーム 2 0 0 2 の遠位端まで延びる。付勢部材 2 0 0 6 の遠位端は、アーム 2 0 0 2 の内側の突起と係合する。図示の例では、3 つの突起が互いに隣接して設けられ、付勢部材が係合するための 3 つの異なる位置を提供する。別の例では、アーム 2 0 0 2 は単一の突起のみを備えている。他の代替例では、付勢部材を配置することができる 1 つまたは複数の凹部を設けることができる。付勢部材が突き当たることのできる突起または凹部のいずれかを提供することにより、付勢部材 2 0 0 6 は、G R D F を拡張構成に保持するのを助けることができる。ただし、これは、G R D F が拡張状態で保持される唯一の手段を提供しない場合がある。したがって、いくつかの例では、付勢部材 2 0 0 6 はアーム 2 0 0 2 と係合せず、単にそれに当接する。

10

【 0 0 9 9 】

図 1 1 は、システムの三角形形状の第 3 の頂点または頂点を形成するためのアーム 2 0 0 1 および 2 0 0 2 の係合をさらに示す。見て取れるように、アーム 2 0 0 2 の外面は、アーム 2 0 0 1 の内面または保持面と係合する。付勢部材の外向きの力により、アーム 2 0 0 2 は、アーム 2 0 0 1 の内部に押し付けられる。アーム 2 0 0 1 の外端は、アーム 2 0 0 2 の外端はそれによって頂点または頂点を形成する。このようにして、アーム 2 0 0 1 と 2 0 0 2 は一緒にロックされ、G R D F を拡張状態に保持する。アーム 2 0 0 1 と 2 0 0 2 の端の機械的係合は、G R D F を拡張状態で保持するための主な力を提供するため、ロックまたは保持メカニズムと見なすことができる。別の言い方をすれば、圧縮された構成のアーム 2 0 0 1 および 2 0 0 3 の自由端が接触して、ロック機構を介して拡張状態の関節式本体に閉回路を提供する。

20

【 0 1 0 0 】

ロックまたは保持機構のさらなる詳細を図 1 2 に示す。図 1 2 は、一緒にロックされたときのアーム 2 0 0 1 および 2 0 0 2 の係合を示す。図示のように、アーム 2 0 0 1 は、そこから突出する歯 2 0 0 1 a を含む。歯 2 0 0 1 a は、他の形状および構成も企図されるが、先細であるか、または傾斜の形態である。アーム 2 0 0 2 は、アーム 2 0 0 3 の遠位のアーム 2 0 0 2 の端部の外面に形成された切り欠き部分またはくぼみ 2 0 0 2 a を有する。切り欠き部分 2 0 0 2 a および歯 2 0 0 1 a は互いに協働し、アーム 2 0 0 1 のさらなる機械的係合手段を提供する。アーム 2 0 0 2 の外面とアーム 2 0 0 1 の内面との機械的係合に加えて、2 0 0 2 は、それにより、例えば、そうでなければ分離をもたらす可能性のある接線力に対する追加の保持手段を提供する。いくつかの例では、歯 2 0 0 1 a は存在せず、アーム 2 0 0 1 のエッジまたは外面は、くぼみ 2 0 0 2 a と協働する。他の例では、くぼみ 2 0 0 2 a も歯 2 0 0 1 a も提供されず、アーム 2 0 0 1 および 2 0 0 2 の端部の機械的係合は、アームを拡張状態の三角形の形状に保持するのに十分な力を提供する。

30

【 0 1 0 1 】

半径方向の力 F 1 が外部から加えられたとき、平面 2 0 0 1 c は平面 2 0 0 2 c に接触する。平面 2 0 0 1 c と 2 0 0 2 c の両方は、平面 2 0 0 1 c と平面 2 0 0 2 c との間の接触がアーム 2 0 0 1 をアーム 2 0 0 2 でロックした状態に保つように角度が付けられる。

40

【 0 1 0 2 】

アーム 2 0 0 1 および 2 0 0 2 が拡張状態で一緒にロックされる手段を提供することにおいて、G R D F は、それが胃に保持されることを可能にし、供給および断食の両方の条件の下で胃によって加えられる力に抵抗するのに十分な強度を備える。拡張された構成でのアーム 2 0 0 1、2 0 0 2、および 2 0 0 3 の形状、相互作用、および係合によって提供される機械的強度は、胃の条件下で拡張された構成の保存を可能にするのに十分である。以下でさらに詳細に論じるように、G R D F の拡張状態は、幽門弁を通過するには大きすぎるようにサイズが設定されているため、これは、胃貯留の提供を支援する。

50

【 0 1 0 3 】

図 1 3 は、アーム 2 0 0 1 および 2 0 0 2 のさらなる特徴を示す。図示の例では、アーム 2 0 0 2 のくぼみ 2 0 0 2 a は、G R D F が拡張構成に移行する時に、アーム 2 0 0 1 に設けられたレールまたはスライダ 2 0 0 1 b と係合する。レール 2 0 0 1 b は、アーム 2 0 0 1 から延びる細長い突起の形態である。レール 2 0 0 1 b は、アーム 2 0 0 1 の長さに沿って延び、アーム 2 0 0 1 をアーム 2 0 0 1 に沿ってガイドしてロック構成にするように配置される。このレール 2 0 0 1 b は、案内部材と考えることができる。ガイド部材の提供は、アーム 2 0 0 2 をアーム 2 0 0 1 と同じ平面に保ち、それにより、G R D F の圧縮構成への圧縮または G R D F の拡張構成への拡張を容易にする。

【 0 1 0 4 】

図 1 4 A および 1 4 B は、圧縮構成の G R D F を示す。図 1 4 A は、圧縮された構成の G R D F の正面図であり、図 1 4 B は、圧縮された構成の G R D F の断面図である。図示のように、アーム 2 0 0 1 および 2 0 0 2 は、アーム 2 0 0 3 を覆うように回転させられる。アーム 2 0 0 2 の内部は、アーム 2 0 0 3 の外部に対応する形状を有し、アーム 2 0 0 1 の内部は、アーム 2 0 0 2 の外部に対応する形状を有する。圧縮位置では、アーム 2 0 0 2 がアーム 2 0 0 3 をオーバーレイし、アーム 2 0 0 1 がアーム 2 0 0 2 をオーバーレイする。これにより、例えばカプセルまたは容器に収容されたときに患者が摂取しやすいコンパクトな配置が提供される。

【 0 1 0 5 】

上述のように、本開示の G R D F は、圧縮構成で飲み込まれ、胃で拡張され、延長された所定の期間の間、および期間の終了時または発生時にその意図された機能を実行するように設計される。機械的事象の場合、胃の幽門弁を最終的に通過するために、分解および/または分解または好ましくは分解する。したがって、G R D F が胃によって加えられた力に耐え、その形状と構成を拡張構成で保持できることは、所定の期間が満了する前/または G R D F が目的の機能の実行を完了する前に幽門弁を介して嵌合する小さな部品への意図しない分解を防ぐことが重要である。本開示の G R D F は、拡張状態の特定のサイズ、形状および強度により、胃の条件下でそれに加えられる大きな力に有利に耐えることができ、それによって、G R D F が必要な期間にわたってその意図された機能を実行できるようにする。G R D F は、以下でさらに詳しく説明するように、機能を実行すると、幽門弁を通過するのに十分小さいコンポーネントまたは部品に分解するようにさらに設計される。

【 0 1 0 6 】

侵食性インサートは、胃環境の生理学的状態においてその物理的特性を劣化、侵食または変化させるように設計される。一態様では、侵食性インサートは、胃環境の生理学的状態の物理的特性を低下、侵食、または変化させる唯一の構成要素である。したがって、侵食性インサートの侵食はアーム 2 0 0 3 の劣化または侵食を引き起こさず、アーム 2 0 0 3 の機械的強度は侵食性インサートの侵食を通して維持される。いくつかの例では、侵食可能なインサートは、例えば、第 1 のアームの中心から端部/ヒンジアセンブリに向かう方向の侵食を提供するように構成され得る。したがって、侵食性インサートは、第 2 および/または第 3 のアームの時限切断を提供でき、60%を超える侵食、70%を超える侵食、80%を超える侵食、90%を超える侵食、侵食可能なインサートの95%の侵食またはそれ以上で始まる。

【 0 1 0 7 】

図 1 5 A に示される実施例では、侵食性インサートは、アーム 2 0 0 3 の空洞全体を充填する。特に、侵食性インサートは、ヒンジアセンブリ 2 0 2 1 および 2 0 2 0 が侵食性インサートと内面との間に締めりばめを有するようなサイズである。これらのコンポーネントの緊密な嵌合は、侵食性インサートが外向きの力または圧縮力を提供して、弾性突出部 2 0 2 1 0 a および 2 0 2 0 0 a をアーム 2 0 0 3 の内面の凹部に押し込むようなものである。これにより、ヒンジアセンブリ 2 0 2 0 および 2 0 2 1 がアーム 2 0 0 3 の端に配置されたままになる。図示の例では、侵食可能なインサートは 1 またはそれ以上の錠剤

10

20

30

40

50

の形である。

【 0 1 0 8 】

浸食性インサートが体内に挿入されて G R D F が形成されると、システムは摂取前に圧縮状態に圧縮される。システムは、手動で、または W O 2 0 1 7 / 0 9 3 9 7 6 に記載のものと同様の機械またはデバイスを使用して圧縮することができる。圧縮後、システムをカプセルまたはコンテナ内に配置することにより、システムは圧縮された状態で保持される。カプセルは、胃液が 1 つまたは複数の開口部 2 0 0 7 に入るのを防ぐ追加の機能を有する。カプセルは、付勢部材の固有の付勢力に耐えるのに十分強い材料で形成され、したがってシステムを圧縮状態に保持する。カプセル材料はまた、胃液にさらされると侵食または溶解する。したがって、カプセルが患者によって摂取されると、カプセルは胃の中に胃液が存在すると侵食される。これにより、システム、つまり、侵食性インサートを圧縮構成で含む G R D F を保持している力が取り除かれる。付勢部材の固有の付勢により、G R D F、したがってシステム全体が、アーム 2 0 0 1 と 2 0 0 2 の機械的係合によって保持される拡張状態に付勢される。したがって、拡張構成への自動変換が実現される。システムの拡張構成への変換は、侵食可能なインサートから独立しているため、G R D F の機械的配置にのみ依存する。G R D F は、圧縮構成から拡張構成への変換が迅速に行われるように設計される。いくつかの例では、G R D F は、1 0 分未満、5 分未満、4 分未満、3 分未満、できれば 2 分未満で、摂取のための圧縮構成と胃内滞留のための拡張構成の間で変換するように構成される。

10

【 0 1 0 9 】

G R D F が摂取されて胃に移動すると、カプセルは侵食され、G R D F は拡張状態に変形し、G R D F は所定の期間胃に留まる。したがって、G R D F は、拡張された状態で幽門弁を通過して胃から出ることができないようにサイズ設定される。幽門弁の通過を防ぐために、拡張状態の G R D F は、幽門弁の通過に抵抗できる最小の回転半径を持つ必要がある。「回転半径」とは、システムが回転および/または回転して開口部、例えば幽門弁、リングまたは規定された直径および高さを有する管を通過して嵌合することができる臨界寸法を意味すると理解される。これは、必ずしも G R D F の最小の寸法または直径ではなく、G R D F の 3 D ジオメトリ（深さ、幅、G R D F の長さ）、バルブの寸法（例えば、半径 r および高さ 3 0 mm）またはそのシミュレートされたモデル、およびバルブのいずれかのサイズのスペースの量の機能である。適切なジオメトリの G R D F を提供することにより、希望の期間胃の中に留まることができる G R D F が提供される。例えば、最小回転半径は、幽門弁のシミュレーションされたモデル（例えば、定義された直径を有するリング）を通して適合しようとするあらゆる方向の回転を通じて測定されても良い。

20

30

【 0 1 1 0 】

開示される胃保持システムの 1 つの例では、約 2 0 mm を超える、または約 2 2 mm を超える、または約 2 4 mm を超える、または約 2 5 mm を超える、または約 2 6 mm を超える最小回転半径を有する拡張状態デバイスが提供される。別の実施形態では、胃保持は、3 5 mm 未満または 3 2 mm 未満または 3 0 mm 未満または 2 8 mm 未満の最小回転半径を有するデバイスで達成され得る。他の実施形態では、胃の滞留は、拡張状態のデバイスで達成でき、最小回転半径が 2 0 ~ 3 5 mm または約 2 0 mm ~ 約 3 2 mm または 2 0 ~ 3 0 mm または約 2 0 ~ 約 2 8 mm または約 2 2 ~ 3 5 mm または約 2 2 mm 約 3 2 mm または 2 2 ~ 3 0 mm または約 2 2 ~ 約 2 8 mm または約 2 4 ~ 3 5 mm または約 2 4 mm ~ 約 3 2 mm または 2 4 ~ 3 0 mm または約 2 4 ~ 約 2 8 mm または約 2 4 ~ 3 5 mm または約 2 4 mm ~ 約 3 2 mm または 2 4 ~ 3 0 mm または約 2 4 ~ 約 2 8 mm または約 2 6 ~ 3 5 mm または約 2 6 mm ~ 約 3 2 mm または 2 6 ~ 3 0 mm または約 2 6 ~ 約 2 8 mm または約 2 8 ~ 3 5 mm または約 2 8 mm ~ 約 3 2 mm または 2 8 ~ 3 0 mm。上記の範囲の組み合わせも可能である。回転半径は、胃の環境に曝される前に測定されても良い。

40

【 0 1 1 1 】

G R D F の適切なサイズを考慮する別の方法は、(i) 拡張状態の G R D F の最小包囲

50

リングと、(i i) 圧縮状態の G R D F の最小包囲リングとの間の比率を考慮することである。開示される G R D F の例では、比率は少なくとも 1 . 5 または少なくとも 2 または少なくとも 2 . 5、および / または最大で 1 0 または最大で 7 . 5 または最大で 5 または最大で 4 または最大で 3 . 5 または最大で 3 . 0 である。上記の範囲の組み合わせも可能である。

ここに開示されている G R D F の適切なサイズを検討する別の方法は、(i) 媒介スリーブまたはチューブの開裂後の長さとして (i i) 最小開裂前および拡張状態の直径の比を検討することである。G R D F の囲み範囲は、少なくとも 0 . 0 5 または少なくとも 0 . 1 または少なくとも 0 . 2 または少なくとも 0 . 3 または少なくとも 0 . 5 である。上記の範囲の組み合わせも可能である。

10

【 0 1 1 2 】

G R D F の適切なサイズを考慮する別の方法は、凸包体積を考慮することである。この用語は、表面がポリウムを定義するように、三次元オブジェクトの周辺によって定義される表面のセットを指すことが当業者に知られる。本開示において、適切なサイズとは、幽門弁の通過を防ぐのに十分な大きさであるが幽門弁の通過を防止する G R D F を指すが、圧縮された形態ではそれを飲み込むことができるほど十分に小さい。これらの要件を満たすために、圧縮構成の凸包体積は、拡張構成の凸包体積の約 2 0 ~ 約 4 0 % または約 2 5 ~ 約 3 5 % または約 3 0 % ~ 約 4 0 % であることが確立される。これらの要件を満たすために、拡張構成の凸包体積は、圧縮構成の凸包体積の約 2 0 0 ~ 約 4 0 0 % または約 2 5 0 ~ 約 3 5 0 % または約 3 0 0 % ~ 約 4 0 0 % であることが確立される。拡張構成で約 2 0 ~ 約 3 5 mm または約 2 2 mm ~ 約 2 8 の最小回転半径、および / または拡張構成の凸包体積の約 3 0 % の圧縮構成で凸包体積を持つデバイスを提供することにより、G R D F が圧縮された構成で安全に飲み込まれるが、拡張された構成では幽門弁の通過に抵抗できることを確認した。

20

【 0 1 1 3 】

薬剤または診断薬が放出される胃内の所定の時間後、システムは、幽門弁を通り抜けて腸内に出て、それから体外に出るのに十分小さいいくつかの小さい部品に分解する。ここで、G R D F が分解するメカニズムを、1 5 A ~ 1 5 D を参照して説明する。

【 0 1 1 4 】

図 1 5 A は、圧縮状態でそれを保持するカプセルが侵食または溶解されると、拡張状態のシステム (すなわち、侵食性インサートを含む G R D F) を示す。カプセルの溶解により、開口部 2 0 0 7 のカバーが取り除かれ、したがって、開口部 2 0 0 7 を介して胃液がアーム 2 0 0 3 に入ることが可能になる。胃液は、徐々に浸食性インサート 2 0 3 6 を溶解または侵食し、それにより医薬品または診断薬を放出する。侵食可能なインサートが侵食されると、G R D F のコンポーネントはそれぞれ個別に胃から出るサイズになる。

30

【 0 1 1 5 】

図 1 5 B は、侵食性インサート 2 0 3 6 が部分的に侵食されたときのシステムを示す。図 1 5 B に見られるように、開口部 2 0 0 7 はアーム 2 0 0 3 の中央に位置するので、侵食性インサート 2 0 3 6 の侵食は、侵食性インサート 2 0 3 6 の中心から外方への侵食性インサート 2 0 3 6 の端部への方向性侵食である。

40

【 0 1 1 6 】

図 1 5 C を参照すると、浸食性インサート 2 0 3 6 が実質的に浸食または溶解すると、保持要素 2 0 2 1 0 および 2 0 2 0 0 に対する外向きの力は減少する。侵食性インサート 2 0 3 6 の一定量の侵食後、内側に付勢された保持要素 2 0 2 1 0 および 2 0 2 0 0 の弾力性は、侵食性インサート 2 0 3 6 の圧縮力に打ち勝って、弾力性のある保持要素 2 0 2 0 0 および 2 0 2 1 0 は、外力を加えることによってアーム 2 0 0 3 のくぼみから引っ込めることができます。突起 2 0 2 1 0 a および 2 0 2 0 0 a は、いったんそれらがアーム 2 0 0 3 の凹部から取り除かれるような寸法である。ヒンジアセンブリ 2 0 2 0、2 0 2 1 は、もはやアーム 2 0 0 3 に保持されていない。それにより、ヒンジアセンブリ 2 0 2 0 および 2 0 2 1 は、アーム 2 0 0 3 から分解される。

50

【 0 1 1 7 】

典型的には、侵食性インサートの少なくとも約 60 %、または少なくとも約 70 %、または少なくとも約 80 %または約少なくとも約 90 %が圧縮される前に侵食されると、侵食性インサートは実質的に侵食される。侵食性インサートの力は、保持要素がアーム 2003 のくぼみから退避できるように十分に低減される。他の例では、侵食性インサートの少なくとも約 70 %、少なくとも約 80 %、または少なくとも約 90 %が侵食されなければなりませんシステムの分解を可能にする。侵食の程度は、放出される医薬品または診断薬の量に対応する。

【 0 1 1 8 】

ヒンジアセンブリ 2020 および 2021 をアーム 2003 から分解すると、アーム 2001 および 2002 も別のものから分解される。図 15D は、GRDF の分解後の GRDF のコンポーネントを示す。分解された個々のコンポーネントはそれぞれ、幽門弁を通過して腸に入り、そこから体外に出るのに十分なほど小さい場合がある。代替の例では、幽門弁を通過するのに十分に小さい個々の構成要素を提供するように、例えばさらなる分解または侵食によって構成要素をさらに小型化することができる。

【 0 1 1 9 】

図 16A ~ 16C は、図 10 及び 14 に示される GRDF の代替構成を示す。ここで、付勢部材は、傾斜した細長い部材である。この構成は、図 10 ~ 14 に示される構成と同様であり、したがって、相違点のみを説明する。

【 0 1 2 0 】

圧縮された構成では、付勢部材の第 1 の部分 2006a は、上記図 1 ~ 図 15 に関して説明された実施形態と同様の方法でアーム 2003 の上に延びる。付勢部材の第 2 の部分 2006b は、付勢部材の第 1 の部分 2006a に対して角度が付けられ、ヒンジアセンブリ 2020 内に延びる。GRDF が圧縮状態に圧縮されるとき、GRDF の大部分は、本体 2030b 内に配置される。これにより、カプセルの GRDF を圧縮構成で保持する。カプセルの閉鎖部分 2030a が、付勢部材の第 2 の部分 2006b が延びるヒンジアセンブリ 2020 の上に挿入されると、閉鎖部分 2030 の内部から延びるブライミング / コッキング部材 2031 は、付勢の第 2 の部分 2006b を押す。図 16B に示されるように、付勢部材の第 1 の部分 2006a に垂直な位置に部材を配置し、それにより、付勢部材をブライミング / コックする。付勢部材の第 2 の部分 2006b は、歯 2040 によって適所に保持される。付勢部材のブライミング / コッキングのこの方法は、本明細書では「水平ブライミング」と呼ばれる。そのようなメカニズムは、例えば、外部のコッキング装置の必要性を取り除く。

【 0 1 2 1 】

胃の状態でカプセルが侵食されると、付勢部材 2006a の第 1 の部分は、システムを拡張構成に強制するために、図 10 および 11 に関して説明された例と同様の方法でアーム 2002 に作用する。図 16C は、拡張された構成におけるこの代替の配置を示す。したがって、GRDF の圧縮および摂取のためのカプセルへの挿入を容易にする付勢部材の代替構成が説明された。

【 0 1 2 2 】

図 17 は、拡張構成での本開示による GRDF の代替例の正面図を示す。この例は、図 1 および 2 に関して説明した例と実質的に同様である。上記 1 ~ 16 と異なるため、相違点のみ説明する。この例では、2 つの構造アームの代わりに 4 つの構造アームが提供される。アーム 3001 および 3002 は、収容アーム 3003 の片側に提供され、アーム 3001a および 3002a は、収容アーム 3003 の反対側に提供される。第 2 の付勢部材 3006a は、アーム 3001a および 3002a を拡張構成に付勢するために提供される。アーム 3001 および 3001a は、上記の図 10 ~ 16 を参照して説明された例におけるアーム 2001 と同じように動作し、同じ特徴を有する。アーム 3002 および 3002a は、上記の図 10 ~ 16 を参照して説明された例におけるアーム 2002 と同じように動作し、同じ特徴を有する。したがって、アーム 3001 および 3002 は機械

10

20

30

40

50

的に係合し、それによりアーム 3 0 0 1、3 0 0 2 および 3 0 0 3 を第 1 の三角形の構成にロックする。同様に、アーム 3 0 0 1 a および 3 0 0 2 a は機械的に係合し、それによりアーム 3 0 0 1 a、3 0 0 2 a および 3 0 0 3 を第 2 の三角形の構成にロックする。したがって、この例の拡張構成には、アーム 3 0 0 3 の片側に 2 つの実質的に三角形の構成が含まれる。

【 0 1 2 3 】

付勢部材 3 0 0 6 および 3 0 0 6 a は、上記の図 1 0 ~ 1 6 を参照して説明された例における付勢部材 2 0 0 6 と同じように動作し、同じ特徴を有する。付勢部材 3 0 0 6 は、アーム 3 0 0 1 および 3 0 0 2 を拡張構成に付勢し、一方、付勢部材 3 0 0 6 a は、アーム 3 0 0 1 a および 3 0 0 2 a を拡張構成に付勢する。したがって、拡張された構成では、本体は、2 つのほぼ三角形のセクション A と B を含む全体的な四角形の形状になる (図 1 7)。

10

【 0 1 2 4 】

G R D F が圧縮された構成に圧縮されると、上記の図 1 0 ~ 1 6 に関して説明された例のアーム 2 0 0 1、2 0 0 2 および 2 0 0 3 と同様の方法で、アーム 3 0 0 1 はアーム 3 0 0 2 を覆い、アーム 3 0 0 2 はアーム 3 0 0 3 を覆う。同様に、アーム 3 0 0 2 a はアーム 3 0 0 1 a を覆い、アーム 3 0 0 1 a はアーム 3 0 0 3 を覆う。したがって、経口投与を容易にするコンパクトな圧縮配置が提供され得る。

【 0 1 2 5 】

したがって、この例は、コンパクトな圧縮構成と、胃の過酷な環境および胃の力に耐える能力を有する強力な拡張構成との間で変形する能力を有する G R D F の代替構成を提供する。

20

【 0 1 2 6 】

図 1 7 に関して図示された例では、アーム 3 0 0 1、3 0 0 2、3 0 0 1 a および 3 0 0 2 a のそれぞれは直線である。しかしながら、アーム 3 0 0 1、3 0 0 2、3 0 0 1 a および 3 0 0 2 a は、別法として、例えば別の形状、例えば湾曲、であっても良い。別の代替例では、アーム 3 0 0 1、3 0 0 2、3 0 0 1 a および 3 0 0 2 a は、アーム 3 0 0 1、3 0 0 2、3 0 0 1 a および 3 0 0 2 a が圧縮構成では直線であるが拡張構成ではわずかに湾曲するように、図示のものよりも剛性が低くても良い。そのような実施例では、拡張構成の全体形状は、楕円形または実質的に円形であり得る。胃の状態で維持されるのに十分な強度のデバイスを提供するために、ある程度の剛性が維持されなければならないことが理解されるだろう。ただし、アーム 3 0 0 1 と 3 0 0 2、及び 3 0 0 1 a および 3 0 0 2 a が機械的に連動する G R D F は、アームに湾曲をもたらすのに十分な力をアームに加えることが想定される。したがって、拡張された構成では、G R D F は、必要な期間胃の状態に耐えるサイズと強度を備えていれば、全体的な形状を持つことができる。

30

【 0 1 2 7 】

したがって、胃に保持され、所定の時間の後に分解することができる G R D F の例が、図 1 ~ 図 1 7 に関して説明された。上記の例では、浸食性インサートが浸食または溶解するのにかかる時間は、システムの分解のタイマーとして機能する。このようにして、システムを胃に保持できる時間の長さは、侵食性インサートの制御によって制御できる。例えば、侵食性インサートは、システムが長期間胃内に保持されることを可能にするように、侵食または溶解に対して非常に耐性がある可能性がある。あるいは、侵食性インサートは、侵食または溶解に対する耐性が低く、したがって、システムは、胃内に短時間だけ保持される場合がある。いくつかの例では、侵食可能なインサートは中実の錠剤である。いくつかの例では、侵食性インサートは、複数の錠剤の形態であり得る。いくつかの例では、各タブレットが同じ速度の侵食 / 溶解を示す場合がある。他の例では、開口部に最も近い錠剤は、侵食 / 溶解の速度が低く、保持要素に隣接する錠剤は、侵食 / 溶解の速度が高くても良い。図 2 2 の錠剤 2 0 3 6 S および 2 0 3 6 L によって示されるようないくつかの例では、錠剤は、「胃非侵食性」コーティングによってコーティングされ、図 2 1 A および図 2 1 C に示すようなシェルでコーティングの所定の開口部および / またはコーティン

40

50

グの開口部のみを介して液体が浸透することを可能にする。

【0128】

いくつかの例では、侵食性インサートは、比較的高レベルの活性物質を装填するように構成される。例えば、治療薬含有侵食性インサートは、浸食可能なインサートの総重量の少なくとも約15%、少なくとも約20%、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60wt%、少なくとも約70wt%、少なくとも約80重量%、少なくとも約90重量%、または少なくとも約95重量%の活性物質を含み得る。いくつかの例では、侵食性インサート組成物は、全重量の約90重量%以下、約80重量%以下、約70重量%以下、約60重量%以下、約50重量%以下、約40重量%以下、約30重量%以下、約20重量%以下、約10重量%以下侵食可能なインサートの量の賦形剤を含む。上記で参照した範囲のいずれか内の終点を有するありとあらゆる閉範囲も可能である（例えば、約20重量%～約30重量%）。

10

【0129】

いくつかの例では、侵食性インサートは、約85wt%の活性医薬成分および約15wt%の賦形剤、約75wt%の活性医薬成分および約25wt%の賦形剤、約65wt%の活性医薬成分および約35wt%の賦形剤、約55wt%の活性医薬成分および約45wt%の賦形剤、約45wt%の活性医薬成分および約55wt%の賦形剤、約35wt%の活性医薬成分および約65重量%の賦形剤、約25重量%の活性医薬成分および約75重量%の賦形剤、または約15重量%の活性医薬成分および約85重量%の賦形剤を含む。

20

【0130】

図10、11、15を参照すると、開口部2007の位置は、侵食の速度を決定する際の要因である。例えば、アーム2003の中心に開口部2007を配置することにより、開口部と侵食性インサート2036の各端部との間の距離が、侵食性インサートの長さの半分以上である状態が提供される。したがって、GRDFの分解を可能にする保持要素が後退する前に、最大の侵食を実行する必要がある。これにより、分解前に最大の時間遅延が生じる。あるいは、図21AおよびBに示すように、複数の開口部をアーム2003の様々な位置に設けて、GRDFに入る胃液の量を増加させ、それにより侵食の速度を増加させることができる。したがって、システムが胃に保持される時間の長さは、アーム2003の開口部の配置とサイズ、および侵食性インサート2036の胃の状態での侵食の形状と速度によって部分的に制御される。図21AおよびBでは、R1、R2、R3、R4、およびR5の穴は、キャビティに入る流体の範囲を部分的に制御する。Cの穴は、20200と20210の突起がアームにロックされる場所であり、胃液または疑似胃液に大きな暴露を与えてはならない。さらに、侵食性挿入錠剤は、「胃非侵食性」コーティングによって部分的にコーティングされても良く、コーティングの所定の開口部のみを介して液体が浸透することを可能にする。侵食可能な挿入錠剤、特にサイドタブレットのコーティングは、サイドタブレットが時期尚早に胃液に曝されるのを防ぐ。したがって、図21Aおよび図21Bに示されるようなシェルの開口部と、コーティングのない侵食性インサートの表面積（侵食性インサートの「非被覆領域」）との間の重なりは、胃液に曝される侵食性インサートの表面積を定義する。胃液に曝される侵食性インサートの表面積の合計面積は、本明細書では、「合計露光面積」または「重複領域の合計面積」または「重複表面の合計面積」または「または「露光面の合計面積」と称される。

30

40

【0131】

図1～22を全体的に参照すると、飲み込む前にGRDFの折りたたまれた構成を維持するように構成された任意の方法またはメカニズムが想定されることを理解されたい。上記の例は、胃液と接触すると侵食または溶解するカプセルを含む。別の想定される例では、GRDFの自然状態が拡張状態である場合、胃液の存在下で溶解または侵食してGRDFを閉じたままにした材料がある可能性があり、それによりGRDFを拡張構成に解放する。別の例では、材料は侵食可能なバンドの形をしていて、バンドが侵食されてGRDFの拡張が可能になるまで、GRDFを折りたたまれた構成に維持するためにアームを包み

50

込む。さらに別の想定される例には、接着剤のような材料が侵食されて G R D F の拡張が可能になるまで 2 つのアームと一緒に保つ接着剤のような材料が含まれる。

【 0 1 3 2 】

上記の例示された例では、理論に縛られることを望まないが、カプセルは、G R D F を圧縮構成に保持するための保持機能と、空洞への開口部を覆うカバーを提供することによってバリア機能の両方を提供し、それによりキャビティに入る胃の流体を防止する。しかしながら、代替の例では、バリア機能および保持機能は、別個のコンポーネントによって提供されても良い。例えば、空洞への開口部は、カバーによって密閉され得、圧縮された構成は、侵食可能なバンドによって維持され得る。あるいは、侵食性カバーを空洞への開口部の上に提供することができ、カプセルを提供して、システムを圧縮構成に保持することができる。これらの例では、カバーの侵食速度は、カプセルまたはバンドの侵食速度と異なる場合がある。このような例では、G R D F は拡張構成に変形する可能性があり、胃液はさらに時間遅延した後に空洞に入る。代替例では、侵食性インサートの一部によってさらなる遅延が提供されても良く、または侵食性インサートが多数の侵食性ユニットから形成される場合、侵食性ユニットのいくつかは、最初に侵食されて A P I または診断の配信において遅延が生じるように配置されても良い。したがって、胃液が腔に入るのを防ぐための追加のカバーの提供は、A P I または診断の送達およびシステムの分解において追加の遅延を提供することができる。

10

【 0 1 3 3 】

G R D F を拡張構成に移行またはオープンするように構成された他の方法またはメカニズムが本開示に含まれることを理解されたい。本明細書で説明する例では、拡張構成が開始されると、または折りたたみ状態の機械的完全性が損なわれると、例えば、カプセルが溶解すると、板ばねが外側に跳ね、一方または両方のアームの内側領域から延びる。あるいは、板ばねの代わりに、つる巻ばねと組み合わせた剛性部材を使用することができる。想定される別の例では、胃の環境に曝されると拡張するアーム 2 0 0 2 の内部に超多孔質ヒドロゲルシステムを組み込むことができ、それによりアーム 2 0 0 2 をアーム 2 0 0 1 に対して押し上げて拡張構成にする。さらなる代替例では、アーム 2 0 0 3 と 2 0 0 2 との間の旋回接続は、旋回接続自体が G R D F を拡張構成に付勢するように、弾性材料で形成されても良い。

20

【 0 1 3 4 】

実施例に記載されているように、アーム 2 0 0 1 および 2 0 0 2 (または同様に 1 0 0 1 および 1 0 0 2 または 3 0 0 1 および 3 0 0 2) のアーム 2 0 0 3 (または同様に 1 0 0 3、3 0 0 3) による機械的係合は、胃で作用する力に耐える強さ、および幽門弁を通過して胃から出るのを防ぐサイズでアームと一緒に三角形形状の構造にロックする。代替の実施形態では、追加のロック手段を使用して、アームを拡張構成にロックするのを助けることができる。例えば、上述のように、アーム 2 0 0 2 の内側に面する表面は、板ばねを拡張構成の適所にロックするためのロック機構を含み得る。あるいは、シーリング要素のヒンジアセンブリまたはヒンジアセンブリは、分解するまで拡張構成で G R D F を維持またはロックするように構成された 1 またはそれ以上の機械的インターフェースまたは機構、ギア、スプリング、カムなどを含み得る。いくつかの例では、リーフスプリングは、G R D F を折りたたみ構成からバイアスするように構成するだけで、G R D F を展開構成に維持する必要はないが、G R D F が折りたたみ構成に戻るのを防ぐように構成できる。

30

40

【 0 1 3 5 】

胃滞留性システムの展開の一般的な領域では、開いた力または拡張状態への機械的バイアスの測定は、展開または拡張が望ましくない場所で発生する場合に、ある程度の安全リスクと関連付けることができる。望ましくない場所には、例えば、胃の途中の食道があり、胃壁の裂け目または胃のしわ、またはカプセルが溶解する前に幽門弁を通過する場合は腸内である。したがって、本明細書で開示される G R D F に関して、一実施形態では、圧縮構成から開く力が、拡張構成から G R D F を圧縮する力よりも大幅に小さいことが特に興味深い。言い換えると、G R D F を圧縮構成から拡張構成に移行するように作用するバ

50

イアスメンバーの力は、GRDFを拡張構成から圧縮構成に向かってあらゆる次元で約10%圧縮するのに必要な力よりも大幅に小さくなる。例えば、GRDFを約10%圧縮するのに必要な圧縮力に対する、付勢部材によって加えられる開放力の比率は、約0.2未満または約0.1未満または約0.05未満または約0.03未満または約0.02未満である。実施例において、比は、約0.005～約0.2または0.005～約0.1または約0.005～約0.05または約0.005～約0.03または約0.005～約0.02である。上記の範囲の組み合わせも可能である。本明細書に開示されるGRDFに関して、圧縮構成から拡張構成に向かって開く力は、約100gF未満、または約50gF未満、または約20～約30gFの間であり得る。

【0136】

本明細書で論じられる例では、円筒形状の収容アームまたは媒介アーム1003、2003、または3003が記載されるが、収容アームは、侵食性インサートを配置することができる空洞を含む任意の適切な形状を有することができる。同様の方法で、構造アーム1001、2001、1002、および2002の特定の形状を説明したが、3つのアームが飲み込むのに十分に小さい圧縮構成を形成できるならば、任意の適切な形状を使用することができる。例えば、アームの深さがGRDFが嚥下に適したサイズと形状に圧縮できるようにアームの深さが十分に小さい場合、構造アームは立体形状を持つことができる。代替の実施例では、構造アームは、上述の特定の例と同様の方法で、開いた（すなわち、囲まれていない）シェルの形の中空形状を有することができる。構造アームおよび封じ込めアームは特定の断面形状に限定されないが、構造アームがシェルの形態である例では、アームは、構造アーム1001/2001の内面が構造アーム1002/2002の外面对応する形状を有するように形作られ、構造アーム1002/2002の内面は、封じ込めアーム1003/2003の外面对応する形状を有する。構造アーム1001/2001および1002/2002をそれぞれ構造アーム1002/2002および封じ込めアーム1003/2003に対応する形状の内面を持つように形成することにより、GRDFの経口投与を容易にするコンパクトなデバイスが提供される。

【0137】

上記のように、所定の期間後、本明細書に記載のGRDFは、最終的に単一のユニットとしてそれらの機械的完全性を失い、分解し、その後の排出のために胃から通過する。この結果を達成するための多くの可能なメカニズムがあり、それらのすべてが本開示によって包含される。上記の図の実施例では、侵食性インサートがアーム2003に配置される。この侵食性インサートは、胃液に曝されると分解または侵食され、それによりヒンジアセンブリ2020および2021がアーム2003から機械的に外れ、少なくとも最初の頂点が分解される。

【0138】

いくつかの実施形態では、本明細書で説明されるGRDFは、その中に画定された空洞を有するアームを含む。空洞の容積は、約100mm³～約800mm³、約300mm³～約600mm³、または約350mm³～約550mm³の範囲であり得る。実施形態では、空洞の容積は、約0.8ml～約0.1ml、または約0.6～約0.3mlである。挿入錠剤の圧縮性および空洞設計に応じて、空洞の容積は、700mg以下、約250mg～約700mg、または約300mg～約600mgの量のAPIの用量を含む挿入錠剤を提供し得る。

【0139】

本明細書に記載のGRDFのいずれにおいても、侵食性インサートは、即時放出または制御放出に通常使用される賦形剤を含む。しかしながら、好ましい実施形態では、制御放出賦形剤が含まれる。侵食性インサートの胃液への露出の位置と量は、図21Aと図21Bに示される穴などの、侵食性インサートを含むアームの開口部の面積と、図22に示すように、侵食性インサートタブレットの胃非侵食性コーティングの開口部の位置を通して、制御され、侵食率や持続時間にも影響する。

【0140】

材料は、GRDFの各構成要素がその定義された機能（例えば、上記に定義されるように、アームおよびヒンジの剛性、ばねの弾性、および定義された溶解の安定性）または望ましい製造方法（例えば、ホットメルト押出、射出成形）に従って動作できるように選択および処理される。耐久性と安全性または最終的な崩壊とのバランスをより良くするために、さまざまな材料が使用される場合がある。例えば、酢酸セルロース（CA）とトリアセチンの比率は、耐久性、弾力性、脆性の低下、pHの変化からの独立、および侵食性の低下に寄与する可能性がある。別の例では、HPMCアセートスクシネートなどの射出成形されたpH依存性ポリマーは、pH依存性ポリマー（例えば、HPMCアセートスクシネート、Eudragit S（登録商標）などのポリメタクリレート）で少なくとも部分的にコーティングされる。別の例では、成形部品は、pH非依存性ポリマーとpH依存性ポリマーの組み合わせである。その他の材料は、PCT/US2015/033850またはPCT/US2016/064439から選択できる。

【0141】

いくつかの実施形態では、アーム、ヒンジ、チューブ、またはスリーブなどの個々の身体構成要素は、血液、水、胆汁、胃液、これらの組み合わせ、またはこれらの組み合わせなどの生体液の存在下では、有意な膨張を受けない。例えば、特定の実施形態では、乾燥状態のコンポーネントのポリウム（RTなど）と比較すると、生理的温度で、個々の成分は、非攪拌の胃液または疑似胃液中で約10体積%未満、約5体積%未満、約2体積%未満、または約1体積%未満膨潤する。例えば、成形されたヒンジアセンブリまたはアームコンポーネントは、腸溶性ポリマー（すなわち、例えば、射出成形中に含まれる）および/または腸溶性ポリマーのコート（すなわち、成形後に追加される）を含み得る。別の実施形態では、消化トラック不溶性材料、例えば酢酸セルロースを使用することができる。

【0142】

本開示のGRDFは、当業者には明らかであるように、WO2003057197またはZema et al., Journal of Controlled Release, Volume 159 (2012) 324-331に記載される製造技術を含む、射出成形、3D印刷などを含む多くのプロセスによって製造されても良い。例えば、GRDFのコンポーネントの望ましい形状にモールドを構築し、液体状態の適切な材料で充填し、化学プロセスで硬化させたり、熱硬化性材料を使用する場合は冷却したりできる。

【0143】

反復力による影響を最小限に抑える能力は、胃滞留に関連するサイズを維持するGRシステムの能力に寄与する。本開示の例において、上で詳細に説明したGRDFは、一定期間にわたって、胃の状態に曝された場合に、または反復的な圧縮力が加えられた場合に、少なくとも約2時間、または約3時間、または約6時間、または約9時間、または約12時間、または約24時間、または約168時間、または約1か月間、および胃の条件下または反復力が、2時間ごとに少なくとも500gFまたは少なくとも800gFまたは少なくとも1000gFまたは少なくとも2000gFが適用された場合に、最小限の変形/ダウンサイジングで組み立てられる機械的耐久性を含むことができる。本明細書に記載される例では、胃保持システムは、適用された少なくとも約500gF、または少なくとも約600gF、または少なくとも約700gFまたは少なくとも約800gFまたは少なくとも約1000gFまたは約2000gFの適用下でそのサイズを実質的に維持することができる。本明細書に開示される実施例では、GRDFは、少なくとも約2、または少なくとも約3、または少なくとも約6、または少なくとも約9の期間にわたって胃滞留に関連するサイズを維持するための機械的耐久性を含み得る。または、少なくとも約12時間または約24時間、および約400gF～約3000gF、実施形態では約400gF～約1000gFの範囲の繰り返し力を加えた。本明細書で説明する例では、拡張状態のGRDFは、胃の滞留期間全体で約200～約600gFに耐えることができる。別の例では、詳細に説明される胃保持デバイスまたはシステムは、胃保持に関連するサイズを維持するための機械的耐久性を提供し、例えば、少なくとも2、3、6、9、12、24、48、72時間または最大で1週間、1か月、または最大で数か月の期間にわたっ

て、少なくとも約 500 g F または少なくとも約 800 g F または少なくとも約 1000 g F または少なくとも約 2000 g F の任意の方向または位置に繰り返し力を加えた場合に、最小限の変形 / 小型化で組み立てられる。この文脈では、最小の変形 / ダウンサイジングは、最大寸法の約 20 %、または好ましくは約 10 % の変化と見なされる。

【0144】

図示した実施例では、GRDF は、胃滞留性エンドポイントおよび / または閉回路の開放および / または GRDF の分解および / または侵食性インサートを含むアームと他のアームの少なくとも 1 つとの間の接続を切断することを提供する。侵食性インサートの幾何学的および / または機械的特性の変化は、閉回路を危険にさらし、および / または本体をその部品 / ユニットに分解する。部品 / ユニットは、その胃弁を介して胃から出るのに適する。

10

【0145】

本明細書に記載されている例では、拡張状態の GRDF は、胃環境内のある期間にわたって、および / または侵食性インサートの約 50 %、60 %、70 %、80 % または 90 % を超えるまでおよび / または有効成分の約 10 %、20 %、30 %、40 %、50 %、60 %、70 %、80 %、90 % の放出まで、繰り返しの力の下で寸法強度および強度を維持することができる。いくつかの実施形態では、侵食可能なインサートの侵食は、ゼ口次と同様の速度で、好ましくは 12 時間にわたってである。別の言い方をすれば、侵食可能なインサートの侵食速度は実質的に一定である。

【0146】

20

一実施形態において、1 日あたりの総初期 API 重量の API の放出 % (重量 / 重量 = w/w) は、400 mL、pH 2 およびキサンタンガム 0.125 g r / L を有する 2.5 RPM で 37 の回転ボトル装置で測定して約 12 % ~ 22 % である。ある実施形態では、% RSD は、400 mL、pH 2 およびキサンタンガム 0.125 g r / L を有する 2.5 RPM で 37 で回転ボトル装置で測定して、約 80 % 未満、または約 60 % 未満または約 40 % 未満である。好ましい実施形態では、GRDF の分解 / 解放は、API の 80 % を超える、87 % を超える、90 % を超える、95 % を超える、または約 100 % の放出に相当する時点で起こる。

【0147】

一実施形態において、1 日当たりの総初期 API 重量の API 放出 % (w/w) は、約 30 % 未満である。別の実施形態では、1 日当たりの放出 % は約 25 % 未満である。別の実施形態では、1 日当たりの放出 % は約 23 % 未満である。別の実施形態では、1 日当たりの放出 % は約 20 % 未満である。別の実施形態では、1 日当たりの放出 % は約 15 % 未満である。別の実施形態では、1 日当たりの放出 % は約 12 % である。他の例では、1 日当たりの放出 % は約 5 % から約 30 % である。別の実施形態では、1 日当たりの放出 % は、約 10 % ~ 約 25 % である。

30

【0148】

別の実施形態では、1 日あたりの総初期 API 重量の API の % (w/w) 放出の % RSD は、400 mL、pH 2 およびキサンタンガム 0.125 g r / L を有する 2.5 RPM で 37 の回転ボトル装置で測定して約 80 % 未満である。別の実施形態において、% RSD は、400 mL、pH 2 およびキサンタンガム 0.125 g / L を有する 2.5 RPM で 37 での回転ボトル装置で測定して約 60 % 未満である。別の実施形態において、% RSD は、400 mL、pH 2 およびキサンタンガム 0.125 g / L を有する 2.5 RPM で 37 での回転ボトル装置で測定して約 40 % 未満である。

40

【0149】

本明細書に記載される実施例では、拡張状態の GRDF は、標準的な経口持続放出剤形を超えて長期間、対象の内部に保持されることが可能である。いくつかの実施形態では、GRDF は、対象の 50 % において軽食条件下で少なくとも 5 時間胃を保持することができる。本明細書に記載されている例では、拡張状態の GRDF は、軽食条件下で 5 時間、被験者の 50 % 以上で胃貯留が可能である。軽食によって引き起こされる停滞の影響を中

50

和できると仮定すると、GRDFは、少なくとも1サイクル、またはできれば2サイクルの胃のハウスキッピング力によって停滞することができる。

【0150】

本明細書に記載の例では、拡張状態のGRDFは、絶食状態の犬の約50%でビーグル犬の胃に少なくとも4時間保持することができる。本明細書に記載されている例では、拡張されたGRDFは、絶食状態の犬の約50%で、約4時間のビーグル犬の胃での保持が可能である。

【0151】

本明細書に記載の実施例では、拡張状態のGRDFは、絶食条件下でブタ内で約4～36時間胃を保持することができる。本明細書に記載されている例では、拡張状態のGRDFは、絶食条件下で豚に少なくとも36時間胃を保持することができる。本明細書に記載の例では、拡張されたGRDFは、絶食状態のブタの約83%で少なくとも48時間、ブタの胃に滞留することができる。

【0152】

任意選択で、追加の例では、本明細書で説明または想定される任意のGRDFは、GRDFが幽門弁を通過して、必要に応じて胃および胃腸管から直ちに除去できるようにする緊急解放機能を含むことができる。解毒剤または他の誘発メカニズムを使用して、GRDFまたは胃滞留系の緊急放出を開始することができる。想定される一例では、本開示のGRDFは、pH感受性（例えば、pH5～5.5に感受性）であるヒンジアセンブリ（またはその任意の他の部分）を含み、その結果、通常の胃条件下で、システム（またはその任意の部分）そのまま残る。ただし、必要に応じて、環境のpHをわずかに上げて（上記のpH感度範囲またはその他の指定範囲内に）、ヒンジアセンブリ（またはその一部）の機械的完全性を侵食させ、ヒンジアセンブリを1つから分解することができる。または両方のアームと幽門弁を通過し、その後の避難を行う。

【実施例1】

【0153】

実施例1：胃保持システムの製造

本明細書に開示されるシステムの製造は、この開示の態様に従って以下に記載される。

例1A - 押し出しビーズの製造

押し出されたビーズは、ホットメルト押し出し技術を使用して調製された。

「配合物N」：酢酸セルロース（400g）およびトリアセチン（100グラム）。

「配合物B」：HPMC AS HG（1600グラム）、HPMC AS MG（400グラム）、PEG 3350（44グラム）およびセバシン酸ジブチル（176グラム）。

【0154】

配合物Nおよび配合物Bのそれぞれを高剪断ミキサー（DIOSNA P-25）でブレンドした。次に、顆粒を2軸スクリュウ押出機（スクリュウ直径16mm）に1kg/hr、スクリュウ速度150RPM、熔融温度190（配合N）および140（配合B）で供給する。空冷コンベヤを使用して冷却し、Varicut Pelletiserを使用してビーズに細断した。

【0155】

実施例1B 金型製造

各GRDF部品の金型は、射出成形技術で使用するために設計された。押し出されたビーズは、表1にリストされる射出パラメータを使用して、Wittman EcoPower 55トン射出成形機に供給された。取得された部分は図10～15および図19A～19Cに示す。

10

20

30

40

50

【表 1】

表 1: 射出成形パラメータ

注入された部分 [図 10-15 及び 図 19A-19 C に表 示]	バレル 温度 [°C]	金型温度 [°C]	射出圧 力[Bar]	圧力保 持[Bar]	サイク ルタイ ム[sec]
ヒンジアセン ブリ 2021 (製剤 N)	170-215	65	1600	550	16-13
ヒンジアセン ブリ 2020 (一体 型付勢部材を 含む*) (製剤 N)	170-220	65	1600	550	16-13
ランプ 2006r ** (製剤 N)	170-220	65	1600	700	16-13
アーム 2001, 2002 (製剤 B)	150-190	55-40	1400	750-700	23-18
アームスリー プ、チューブ 2003 (製剤 B)	150-190	60-40	2000	780-700	23-18

* 別の実施例では、例えば射出成形によって作成された付勢部材をヒンジアセンブリとは別の部品として設計され得る。

** 別の実施例では、ランプ 2006r は、例えば射出成形によって作成されたバイアスマンバー 2006 および / またはヒンジアセンブリの一体部分として設計され得る。

【 0 1 5 6 】

例 1 C : 金型コーティング

アーム 2001、2002、および 2003 は、O'Hara Lab Coat 15 インチマシンを使用してコーティングされた。分散処方、表 2 に示される。部品は、以下のパラメータを使用してコーティングされた：入口温度 30、排気温度 25、噴霧空気圧 1.5 bar、スプレー速度 7 - 10 g/min、パン速度 14 - 18 RPM。5.0 % のコーティング重量増加が部品に適用された。硬化工程は入口温度 40 で 30 分行われた。

【表 2】

表 2: 腸溶性コーティング製剤

成分	量[g]
セバシン酸ジブチル	27
酸化第二鉄レッド	8
タルクエクストラファイン	52
オイドラギット (Eudragit (商標登録) S-100) (メ タクリル酸コポリマー、タ イプ B)	312
イソプロピルアルコール	3480
アセトン	870

10

20

【0157】

実施例 1 D 侵食性挿入錠の製造

侵食可能なインサート 2036 は、合計 4 ユニットの 2 つのタイプの錠剤から構成され、スリーブまたはチューブ 2003 のいずれかの端部に含めるためのサイドタブレット間の中央に配置された 2 つの側部錠剤 (2036 S、図 19 D) および 2 つの中央錠剤 (2036 L、図 19 D)。各パンチは、GRDF の空洞を満たすように設計された。錠剤は、湿式造粒を使用して製造された。

30

【0158】

中央錠剤およびサイド錠剤の処方を表 3 に示す。顆粒内賦形剤を高剪断ミキサー (Diosna P-10) で混合した。混合中に造粒溶液 (精製水) を高剪断ミキサーに加えた。次に、得られた顆粒を流動床乾燥機 (FBD) を使用して乾燥させ、粉碎機 (Quadro 0.032") を使用して粉碎し、ブレンダー (Y-cone 5 L) を使用して顆粒外賦形剤と一緒に混合した。

40

50

【表 3】

表 3：錠剤処方 1

成分	量[g]	
	サイドタブレット(2036S)	中央タブレット(2036L)
粒内材料		
ポビドン(PVP K-90)	156.8	276.0
マンニトール USP (PEARLITOL (商標登録) 200SD)	9.5	412.8
硫酸バリウム USP	1237.5	1237.2
Ethocel (商標登録) Premium 7 CPS	668.3	408.0
造粒溶液 (精製水) *	210	210
超粒状材料		
マンニトール USP (PEARLITOL (商標登録) 200SD)	255.1	277.2
ステアリン酸マグネシウム	25.8	28.8

* 乾燥中に蒸発

錠剤処方 1：タブレットプレス (Fette 102) を使用して最終ブレンドを錠剤に圧縮した (各中央タブの重量は 220 mg、各サイドの錠剤の重量は 160 mg)。

【0159】

実施例 1 E 金型ラベル

2001、2003、2020、2021 は、X 線での検出のために硫酸バリウムで手動で標識された。硫酸バリウムを 2001、2020、2021、および 2003 に手作業で配置し (各部分で約 20 ~ 25 mg)、アセトン中 6.5 % W/V の酢酸セルロース溶液を使用して密閉した。

【0160】

次に、すべての標識部分を室温で乾燥させた。

【0161】

実施例 1 F GRDF のアセンブリ、図 10

ランプ 2006 r は、アセトン (100 μ) 中の 6 % W/W の酢酸セルロース溶液を使用して 2003 スリーブに取り付けた。アーム 2001 および 2002 は、ステアリン酸マグネシウム粉末を使用して潤滑された。インサート侵食性タブレット 2036 は、次の順序：各端に 1 つの 2036 S、中央に 2 つの 2036 L で 2003 スリーブに配置された。その後、ヒンジ 2020 および 2021 をそれぞれのアーム 2001 および 2002 に手動で接続した。最終的な GRDF は、投薬までシリカを含む HDPE ボトルに保管した。図 16 A に示されるように、インピボ投与またはインピトロ試験の前に、組み立てられた GRDF は折り畳まれ、細長い状態でカプセル 000 に配置された。

【実施例 2】

【0162】

実施例 2 - インピトロ特性

この例の目的のために、侵食可能なインサートの影響を分離するために、ヒンジ 2020 および 2021 は、2003 アームの反対側の端に接着された [図 10]。

【 0 1 6 3 】

この例の目的のために、開放力は、図 2 0 A および 2 0 B に F 1 として示されるように、圧縮された構成から開放するために G R D F によって加えられる最小の力である。最小開口力 F 1 を測定するために、比較例と上記の試験品の両方について、わずかな開口をもたらす、圧縮された構造（剛性表面に配置された）に W で加えられた最小重量が測定された。図 2 0 A、2 0 B を参照。結果を表 4 に示す。

【 0 1 6 4 】

この例の目的のために、デバイスの剛性は、圧縮力、図 2 0 C および 2 0 D の F 2 の印加にもかかわらず、変化に抵抗するデバイスの能力の尺度である。F 2 は、3 0 秒間適用され、室温で胃滞留性拡張状態の高さを 1 0 % 減少させるために必要な最小の力を測定することによって計算される。4 つのシステムをテストし、結果を表 4 に示す。

【 0 1 6 5 】

比較デバイス B : 図 2 0 A および 2 0 C * の G R D F (設計の追加の詳細は、P C T / U S 2 0 1 5 / 0 3 3 8 5 0、実施例 6 - 図 1 8、3 4 B に開示する)、処方 B からの材料を使用する。

【 0 1 6 6 】

比較デバイス N : 図 2 0 A および 2 0 C * の G R D F (デバイス設計の追加の詳細は、P C T / U S 2 0 1 5 / 0 3 3 8 5 0、例 6 - 図 1 8、3 4 B に開示する)、からの材料の使用、処方 N からの材料の使用

G R D F B : 例 1 の G R S - 配合 B

G R D F N : 例 1 の G R S - 処方 N

【表 4】

表 4: 結果

力	試験された GRDF			
	比較デバイス B	比較デバイス N	GRDF B	GRDF N
センサーで測定した開放力 F1 (grF)	180	285	30	50
センサーで測定した (grF) に対して高さが 10% を超えるのに必要な最小力 F2 で測定した剛性	700	850	2500	4000
F1/F2 の比率:	0.257	0.335	0.012	0.013

【実施例 3】

【 0 1 6 7 】

実施例 3 - ビーグル犬の研究

プロトコル

5 匹のビーグル犬 [1 2 ~ 1 5 k g] が研究に登録された。すべての動物は、3 日間の繰り返しで、一晚の絶食後に鎮静された投薬で評価された。実施例 1 に記載の試験物品は、胃腔に直接内視鏡的に投与された。投与直後、~ 8 0 m l の水 (室温) を内視鏡を介して胃腔に直接投与した。約 5 分後、G R D F の位置と状態 (オープンまたはクローズ) を評価するために、蛍光透視法の投与が行われた。G R D F が開かなかった場合は、投与後約 1 5 分で追加の透視評価が行われた。最初と最後の投与後: 4 時間、8 時間、1 2 時間、2 4 時間、3 6 時間、4 8 時間の合計 5 日間 ± 2 日間、最終投与後または試験サンプルが胃腔を出るまで、次の透視フォローアップスケジュールを採用した。投与後約 5 時間で、動物に ~ 1 5 0 k c a l の食事を与えた。絶食する前に、最低 1 2 時間、動物に少なくとも 3 0 0 k c a l の食事、または 3 0 0 k c a l を超える場合は通常の P M 飼料を与えた。

【 0 1 6 8 】

~ 7 日目、動物は最終的な蛍光透視画像化を受けた。

【 0 1 6 9 】

安全性の結果：

すべての動物は、胃腸刺激および／またはG Iで観察された損傷なしに、研究の期間全体を通して概して健康であった。カプセル化されたテスト製品が胃から早期に排出されることはなかった。便潜血検査（F O B T）は、試験前および試験終了時に陰性だった。糞便は少なくとも1日に1回収集され、収集された糞便は試験品の残骸について検査された。身体状態を評価し、写真を撮って収集し、研究の終了後にスポンサーに返した。異常な糞は認められなかった。試験品の生分解性成分は非常に柔らかく、またはほぼ完全に侵食されていることが認められた。

結果：

10

【表 5】

表 5： イヌの研究の結果

パラメータ	イヌ
食事条件	断食
胃で拡張され、組み立てられた% 胃保持システム	50% (5/10) at 4 時間* 0% (0/10) at 8-36 時間
胃から膨張した形態の腸への早期 排出	None
消化管内で分解された%胃保持シ ステム（動物の退出前）	4 時間*で 50% (5/10) 8 時間で 60% (6/10) 12 時間で 33% (5/15) 24 時間で 13% (2/15) 36 時間で 10% (1/10)

20

* 2 または 3 回の投与に基づく

30

【実施例 4】

【 0 1 7 0 】

実施例 4 - ブタの研究

プロトコル

12頭のヨークシャーブタを試験および対照の2つの処置群に分け、合計6匹の動物（3頭のオス、3頭のメス）を5日間の反復で評価し、一晩の絶食後に鎮静投与した。実施例1に記載されるような試験物品は、胃管を介して胃腔に直接投与された。投与直後、約200～250mlの水（室温）を胃管から直接胃腔に投与した。約5分後、デバイスの位置と状態（開いているか閉じているか）を評価するために、投薬透視が行われた。透視フォローアップスケジュールは、最初と最後の投与後：4時間、8時間、12時間、24時間（2回目の投与直後）、36時間、および48時間（3回目の投与直後）に採用された。投与後約5時間で、動物に通常のAM飼料を与えた。絶食前に、最低12時間、動物に通常のPM飼料を与えた。

40

【 0 1 7 1 】

糞便のモニタリングおよび収集は、生存期間中に少なくとも1日2回発生した。収集された糞便は、試験品の残骸について検査され、すべての残骸が回復するか、または動物が絶滅するまで継続された。

【 0 1 7 2 】

7日目、動物は最終的な蛍光透視画像化を受け、完全な剖検のために安楽死させた。さらなる組織学的分析のために組織を収集した。

50

【表 6】

表 6: プタの研究結果

パラメータ	プタ
食事条件	断食
胃で拡張され、組み立てられた%胃保持システム	4-36 時間*で 100% (6/6) 48 時間で 83% (5/6)
胃から膨張した形態の腸への早期排出	なし
消化管内で分解された%胃保持システム (動物を出す前)	4-36 時間*で 0% (0/6) 48 時間で 17% (1/6)

10

* 初回投与量に基づく

【実施例 5】

【0173】

実施例 5 - ヒトの研究

単一センター、単一用量、2 コホート、オープンラベル研究は I R B によって承認され、情報提供された健康な被験者 (男性と女性、50 - 70 歳、合計 n = 12) を G C P に従って実施した。コホート 1 (n = 4) は軽食条件下で 1 つの期間を通過した、コホート 2 (n = 8) は 2 つの異なる食事条件 (すなわち、軽度と中程度の食事) でランダム化された 2 期間、2 - ウェイ - クロス - オーバー設計をした)。

20

【0174】

10 時間を超える一晩の断食の後、被験者は、それぞれのコホートに応じて、軽いカロリーの朝食 (130 kcal、脂肪 21%) を 20 分以内に、または適度なカロリーの朝食 (552 kcal、脂肪 48%) を 45 分以内に完了しなかった。朝食直後 (それぞれ軽めの朝食または中程度の脂肪の朝食の開始後 20 分または 45 分) に、実施例 1 に記載される単回用量の試験製品をコップ 1 杯の水で経口投与した。

【0175】

軽食試験群では、昼食 (500 kcal) および夕食がそれぞれ投与後 5 時間および 10 時間 (本明細書では「p d」) に出された。中程度の食事条件下の期間では、昼食 (862 kcal) と夕食は、それぞれ 4 時間と 10 時間の期間で提供された。

30

【0176】

連続 X 線画像化および / または蛍光透視スキャンを p d 実行して確認し、試験製品の解剖学的位置および状態を文書化し、X 線透視装置を用いて 0、167、5、8、および 10 時間 p d で実施した。胃内滞留 (G R) が 10 時間前に示された場合、蛍光透視検査は 4、7、さらに 15 時間前に実施された。

【0177】

結果

拡張および組み立てられた試験製品の能力: 胃および腸で拡張および組み立てられた状態の試験製品を有する対象の数を表 7 に示す。

【0178】

40

試験製品は、拡張および組み立てられた状態で、単回投与後の異なる食事条件下で健康な対象の胃の状態に耐えることができた。図 18A ~ 18C は、嚥下後 10 分 (図 18A)、4 時間 (図 18B)、および 24 時間 (図 18C) 後に撮影された一連の X 線画像写真である。

【表 7】

表 7: ヒト研究の結果

	組み立てられた、または小型化されたテスト製品を使用した被験者の数			
	軽食状態[n=12]		中程度の食事[n=8]	
テスト製品/時点	胃の拡張状態	胃の拡張状態	胃の拡張状態	胃の拡張状態
10 分	12	0	8	0
4 時間	6	1	3	1
5時間	6	1	3	1
7時間	4	1	1	1
8時間	3	0	1	1
10時間	2	0	1	1
15時間	1	0	1	1

【 0 1 7 9 】

健康な対象への単回投与後の安全性および忍容性は許容可能であり、深刻な有害事象は発生しなかった。最終的にすべてのGRDFは、下流の腸管を安全に通過できるようにサイズが縮小された。

【実施例 6】

【 0 1 8 0 】

実施例 6 - 拡張経口放出用のGRDFの製造
本明細書に開示されるGRDFの製造は、本開示の態様に従って、以下に説明される。

【 0 1 8 1 】

実施例 6 A - 押し出しビーズの製造
押し出されたビーズは、ホットメルト押し出し技術を使用して調製された。

【 0 1 8 2 】

「製剤 N」：酢酸セルロース（4000 g）およびトリアセチン（1000 グラム）：
製剤 N を高剪断ミキサー（DIOSNA P - 25）でブレンドした。次に、顆粒を 2 軸スクリーン押出機（スクリーン直径 16 mm）に 1 kg / hr、スクリーン速度 150 RPM、熔融温度 190 で配合 N に供給する。Varicut Pelletiser を使用してビーズに刻む。

【 0 1 8 3 】

例 6 B 金型製造

各 GRDF 部分の金型は、射出成形技術で使用するために設計された。押し出されたビーズは、表 1 にリストされる射出パラメーターを使用して、Wittman EcoPower 55 トン射出成形機に供給された。取得した部分は図 10 ~ 15、図 19 A ~ 19 C および図 21 に示す。

10

20

30

40

50

【表 8】

表 8: 射出成形パラメータ

注入された部分 [図10-15 及び 図 19A-19 C, 図 21に 表示]	バレル温度 [°C]	金型温度 [°C]	射出圧力 [Bar]	圧力保持 [Bar]	サイク ルタイ ム[sec]
ヒンジアセンブリ 2021* (製剤N)	170-215	65	1600	550	16-13
ヒンジアセンブ 2020* (一体型付勢 部材を含む**) (製 剤 N)	170-220	65	1600	550	16-13
ランプ 2006r *** (製剤 N)	170-220	65	1600	700	16-13
アーム 2001, 2002 (製剤 N)	170-220	65-50	1000-1600	700-850	23-18
アームスリーブ、 チューブ2003 (製 剤 N)	150-190	50-40	2000-2500	1100-1300	22-17

* 2 0 2 0 a および 2 0 2 1 a の肩の幅は 1 8 0 μ m に最小化された。

** 別の実施例では、付勢部材は、ヒンジアセンブリとは別の部分として設計できる。射出成形による。

*** 代替の実施例では、ランプ 2 0 0 6 r は、例えば、射出成形による。

【 0 1 8 4 】

実施例 6 C (a) : 錠剤製造

特定の例では、侵食性インサート 2 0 3 6 は、合計 4 ユニットの 2 種類のタブレットで構成された：スリーブまたはチューブのいずれかの端に含めるための 2 つのサイドタブレット (2 0 3 6 S、図 1 1、1 9 D、2 2) 2 0 0 3 及びサイドタブレットの間に配置 2 つの中央タブレット (2 0 3 6 L、図 1 1、1 9 D、2 2) である。各パンチは、G R D F の空洞を満たすように設計された。錠剤は、湿式造粒を使用して製造された。

中央錠剤の 2 つの代替製剤とサイド錠剤の 2 つの代替製剤を表 9 に示す。顆粒内賦形剤を高剪断ミキサー (D i o s n a P - 1 0) で混合した。混合中に造粒溶液 (精製水) を高剪断ミキサーに加えた。次に、得られた顆粒を流動床乾燥機 (F B D) を使用して乾燥させ、粉碎機 (Q u a d r o 0 . 0 3 2 ") を使用して粉碎し、ブレンダー (Y - c o n e 5 L) を使用して顆粒外賦形剤と一緒に混合した。

10

20

30

40

50

【表 9】

表 9:錠剤の処方

成分	量[mg/tab]			
	サイドタブレット (2036S) 2.2% Methocel (商標登録) R-15628S	サイドタブレット (2036S) 3% Methocel (商標登録) R-15641S	中央タブレット (2036L) 2.2% Methocel (商標登録) R-15628 L	中央タブレット (2036L) 4% Methocel (商標登録) R-15642L
粒内材料- mg 単位 (タブレットあたりの%)				
レボドパ (Levodopa)	75 (56%)	75.7 (56%)	101 (56%)	101 (56%)
カルビドパ (Carbidopa) (C)	19.7 (14.7%)	19.6 (14.5%)	26.3 (14.6%)	14.6%)
エンタカポン (Entacapone)	18.2 (13.6%)	18.2 (13.5%)	24.3 (13.5%)	24.3 (13.5%)
Methocel (商標登録) (HPMC E4M)	3	4.1	4	7.3
スターチ	6	6	8	8
造粒溶液 (精製水) *				
超粒状材料				
ステアリン酸マグネシウム NF	1.2	1.2	1.6	1.6
微結晶性セルロース (Avicel (商標登録))	8.6	7.4	11.5	7.8
デンプングリコール酸ナトリウム	2.4	2.7	3.2	3.8
総重量	134.1	134.9	179.9	180
製剤中の API の割合	84.2	84.1	84.3	84.2

* 乾燥中に蒸発

【 0 1 8 5 】

最終的なブレンドを、錠剤プレス (F e t t e 1 0 2) を使用して錠剤に圧縮した (各中央タブの重量は 1 8 0 m g であり、各サイド錠剤の重量は 1 3 5 m g であった) 。

【 0 1 8 6 】

実施例 6 C (b) : 錠剤コーティング

侵食性インサートの侵食の方向および速度を制御する試みにおいて、錠剤は腸溶コーティングで部分的にコーティングされた。コーティングの範囲と配置により、胃液への錠剤の曝露の場所と面積を制御できた。現在の実施例では、胃液の浸透はスリーブ 2 0 0 3 の中央開口部で発生することを目的としており、中央からスリーブの両端：最初に中央のタブレット (2 0 3 6 L) の侵食、続いてサイドのタブレット (2 0 3 6 S) の侵食に向かって方向性の侵食が発生した。サイドタブレットが早期に侵食されると、中央のタブレットが侵食される前に、ヒンジアセンプリが早期に外れて G R D F が分解される可能性がある。タブレット、特にサイドタブレット 2 0 3 6 S の特定の表面のコーティングは、サイドタブレット 2 0 3 6 S の胃液への早期曝露を防ぐことを目的とする。

【 0 1 8 7 】

2 つのサイド錠剤 2 0 3 6 S および 2 つの中央錠剤 2 0 3 6 L (図 1 1、1 9 D、2 2) は、以下および表 1 0 に記載されるように腸溶コーティング製剤でコーティングされ、錠剤の重量に基づいて約 5 % の重量増加に達した。

【 0 1 8 8 】

腸溶性コーティング製剤の準備：

パート I：オイドラギット S（登録商標）を、溶解するまでアセトンおよび IPA 溶液中で混合した。パート II：並行して、セバシン酸ジブチル、タルク、および酸化第二鉄（60 メッシュ）をアセトンとイソプロピル溶液の混合物に加え、Silverson ミキサーホモジナイザーで混合した。完全に混合した後、分散液を 100 メッシュでふるいにかけた。次に、結果をパート I の Eudragit S(r) 溶液と組み合わせ、コーティングができるまで混合を続けた。

【表 10】

表 10: 腸溶性コーティング製剤

原材料	重量* (gr)
パート I	
オイドラギット（Eudragit S-100）（商標登録）(METH.ACID&METH.	312
アセトン NF/PH.EUR	630
イソプロピルアルコール USP	2520
パート II	
酸化第二鉄 red col. NF.	8.15
タルク USP エクストラファイン	52.5
セバシン酸ジブチル NF	27.3
アセトン NF/PH.EUR	240
イソプロピルアルコール USP	960
重量（超過）	4749.95

* 少なくとも 550 錠のコーティングをコーティングするための重量超過

【0189】

コーティングは、ベクトルコーターコーティング機で、以下の設定で行われた：入口温度：32～30、出口温度：25（目標）、ドラム速度：14～18 RPM、ノズル圧力：1300 PSI、スプレーレート：8 - 12 mL / 分。

【0190】

5%の錠剤重量増加で、40 の入口設定で約 30 分間硬化を行った。コーティングは、2036 S と 2036 L の太線で示す（図 22）。

【0191】

次に、コーティング層を充填することにより、錠剤間の界面を形成する錠剤の側面（図 22）からコーティングを除去した。さらに、図 22 に示すように、コーティングされていない領域がアームスリーブの中央開口部と重なるように形成された。

【0192】

実施例 6D - GRDF のアセンブリ

ランブ 2006 r は、実施例 1A に記載された酢酸セルロース溶液を使用して 2003 アームスリーブに追加された。アーム 2001 および 2002 は、ステアリン酸マグネシウム粉末を使用して潤滑された。タブレットは、2003 スリーブに次の順序で配置された。各端に 2036 S が 1 つ、中央に 2 つの 2036 L があり、各タブレットのフィールド面は互いに接触する。次いで、ヒンジアセンブリ 2020 および 2021 を、酢酸セル

ロース溶液（アセトン中の酢酸セルロースの6% w/w溶液）を使用して、それぞれのアーム2001および2002に手動で接続した。最終的なGRDFは、試験または投薬まで、シリカを含むHDPEボトルに保管された。インビトロ試験の前に、図16Aに示すように、組み立てられたGRDFを折りたたみ、細長い状態のカプセル（サイズ000）に入れた。

【実施例7】

【0193】

実施例7：GRDFからの有効成分の*in vitro*溶解：有効成分、錠剤製剤、および合計曝露面積の比較

経時的なAPIの溶解を、400 mL、pH2およびキサンタンガム0.125 g / Lを有する2.5 RPM、37 で回転ボトル装置を使用して評価した。

10

【0194】

活性物質の放出速度を実施例6のGRDFについて試験したが、表9および11に示すに様々な侵食性錠剤製剤、ならびに図21と表11（合計露出領域）に示すようにスリーブの開口サイズの変化および表11（R穴の露出状態）に示すタブレットコーティングに起因する様々な合計露出面積を有する。次のパラメーターが計算されました：1日あたりの平均放出%、標準偏差、相対標準偏差（標準偏差を平均で割った値 = % RSD）。

【0195】

実施例7a：GRDFからのエンタカポンのインビトロ溶解

エンタカポンの溶解パーセントを以下の時点：0.0、5.0、21.5、29.0、45.5、69.0、94.5、98.0、120.0および168.0時間で計算した。試験条件、分解時のアクティブリリースの割合、および分解時間を表11に示す。1日あたりのAPIの平均放出、s t d e v（1日あたりの放出%）、および% RSDを表12に示す。経時的なE n t a c a p o n eの累積放出%は、図23と表13に示す。

20

【0196】

例7b、7c、7d：GRDFからのレボドパとカルビドパの*in vitro*溶解溶解パーセントは、以下の時点：0.0、16.0、23.0、41.0、47.0、64.0、71.0、87.0、95.0、113.0、158.0および168.0時間で計算した。生体内でGRDFに作用する力をシミュレートするために、1日あたり5つの試験が行われ、三角形のGRDFの3つの頂点のそれぞれに2秒×10回のテストで600 grの重量が加えられた。

30

【0197】

試験条件、分解時の活性放出パーセントおよび分解時間を表11に示す。1日当たりのAPIの平均放出、s t d e v（1日当たりの放出%）および% RSDを表12に示す。レボドパの累積放出%カルビドパの経時変化を図24と表14に示す。

40

50

【表 1 1】

表 1 1: GRDF アセンブリ構成、分解のタイミング、および溶解特性

実施例	中央タブレット [2036L] 処方	サイドタブレット [2036S]	図 21 の R 穴サイズに基 づく 2003 ス リーブ タイプ	合計露 出面積 (mm ²)	R ホールの 露出状態 (完全に露 出、部分的 に密閉) *	分解時点で の API リリ ースの割合	分解のタイ ミング
7a	R-15628L	R-15628S	M	20.4	部分的に密 閉	測定なし	測定なし
7b	R-15642L	R-15641S	L	59.8	完全なる露 出	約 100% (at least 95%)	112 時間
7c	R-15642L	R-15628S	M	40.7	完全なる露 出	約 98% (>95%)	158 時間
7d	R-15642L	R-15628S	S	15.5	部分的に密 閉	少なくとも 80%	>200 時間

* 「R ホール」の少なくとも一部（図 2 1）に面するタブレット / 侵食性インサートの表面領域が腸溶性コーティングでコーティングされている場合、部分的に密閉された状態になる。「R ホール」に面するすべてのタブレット / 侵食性インサートの表面領域がコーティングされていない場合、完全に露出した状態になる。

【表 1 2】

表 1 2: 実施例 7a～7d の %API 放出/日、平均放出/日、Stdev/日、%RSD

日	実施例 7a	実施例 7b	実施例 7c	実施例 7d
1	29.8	20.9	11.2	3.5
2	24.4	39.5	37.8	20.9
3	19.3	18.7	19.8	25.2
4	19.6	16.8	10.0	15.9
5	21.1	12.2	10.6	11.3
6			6.2	5.8
7			7.1	6.1
平均 (%放 出/日)	21.1	21.6	14.7	12.7
Stdev (% 放出/日)	6.56	10.50	11.10	8.27
%RSD	31.17	48.52	75.66	65.24

【表 1 3】

表 1 3: 例 7a のアクティブの累積リリース

日	%
0.0	0.0
0.9	26.7
1.9	51.1
2.9	70.0
3.9	90.9
5.0	103.8

10

【表 1 4】

表 1 4: 例 7b-7d の有効成分の累積放出

20

	実施例 7b (約 4.7 日の定期 分解)	実施例 7c (約 6.6 日の定期 分解)	実施例 7d (>8.3 日の定期分 解)
Day	%	%	%
0.0	0.0	0.0	0.0
1.0	20.1	10.8	3.4
2.0	59.7	48.6	24.3
3.0	78.3	68.4	49.4
4.0	95.1	78.4	65.3
4.7	104.3	86.3	73.8
6.6		98.0	84.7
7.0			87.3

30

【0198】

表 1 1 ~ 1 4 に示されるように、本発明の GRDF は、シミュレーションモデルにおいて、その完全性（胃での保持と同等）を 1 1 2 時間（約 4 . 7 日）1 5 8 時間（約 6 . 6 日）および 2 0 0 時間以上（約 8 . 3 日以上）保持することができた。したがって、本発明の GRDF が約 4 . 7 日、約 6 . 6 日および 8 . 3 日以上胃に留まる能力が示された。

40

【0199】

1 日あたりの総初期 API 重量の API の放出パーセント（重量 / 重量 = w / w ）は、約 1 0 % ~ 2 5 %、または約 1 2 % ~ 2 2 %（または約 3 0 % 未満、または未満、約 2 5 %、または約 2 0 % 未満、または約 1 5 % 未満、または約 1 2 %）であった。

【0200】

1 日あたりの総 API の活性医薬成分（API）の放出%のパーセント RSD は、実施例 7 a で、4 0 0 m L、p H 2 およびキサンタンガム 0 . 1 2 5 g / L を有する 2 . 5 R P M で 3 7 の回転ボトル装置で測定して約 3 1 % であった。実施例 7 b において、% R S D は、4 0 0 m L、p H 2 およびキサンタンガム 0 . 1 2 5 g / L を有する 2 . 5 R P

50

Mで37で回転ボトル装置で測定して約49%であった。実施例7cでは、400mL、pH2およびキサンタンガム0.125gr/Lを有する2.5RPMで37の回転ボトル装置で測定した%RSDは約76%であった。実施例7cでは、%RSDは、400mL、pH2およびキサンタンガム0.125gr/Lを有する2.5RPMで37の回転ボトル装置で測定して約65%であった。

【0201】

400mL、pH2、キサンタンガム0.125gr/Lを有する2.5RPMで37での回転するボトル装置で測定して、パーセントRSD(w/w)は、約80%未満、または約70%未満、または約50%未満、または約40%未満、または約35%未満であった。

【0202】

実施例7b~7dにおける分解の時間は、合計露光領域に関連しているようであった。示された配合を使用して、テストされた最小の合計暴露面積(15.5mm²)は、胃内の滞留をシミュレートし、GRDFの完全性を約8.3日以上維持した。合計露出面積が59.8mm²の場合、説明したモデルでGRDFの完全性を約4.7日間確保し、胃での滞留をシミュレートした。合計露出面積が40.7mm²の場合、約6.6日間のGRDFの完全性が得られ、胃での滞留をシミュレートした。GRDFの機械的分解は、少なくとも70%(w/w)、少なくとも80%(w/w)、少なくとも87%(w/w)、少なくとも95%(w/w)、少なくとも98%(w/w)または約100%の侵食性インサートからのAPIを放出に相当する時点で発生した。この例の侵食性インサートでのAPIの分散は一般的に均一であったため、APIの放出は、侵食性インサートの侵食率と類似または非常に類似していたと想定する必要がある。

【0203】

したがって、錠剤の腸溶コーティング、ならびに媒介アームのシェルの開口部の位置およびサイズを調整することにより、侵食性インサートの侵食速度およびGRDF機械的分解に対する制御が改善された。侵食性インサートのコーティングされていない領域とメディアエーションアームのシェルの開口部の位置合わせにより、胃液のみにさらされる特定の重複領域が規定され、以前に示された期間よりも長い時間胃内に長時間保持される。

【0204】

留意すべきは、錠剤のコーティングは、標準的な製剤方法(例えば、錠剤化方法)を使用して、熱、pHなどに対する感度に関係なく、APIと賦形剤の自由な選択として、インサート錠剤または他の剤形を製造することを可能にするなど、製造プロセスにも利点を有することである。さらに、錠剤間の物理的な分離は、オプションで各錠剤の個別のコーティングを使用して可能になり、APIや化学的または物理的に互換性がない添加された賦形剤を含む隣接する錠剤を含めることができる。注目すべきは、侵食性インサートを形成する各錠剤または他の剤形は、1つまたは複数のAPIを含むことができる。

【実施例8】

【0205】

例8:セルフブライミングGRDF

いくつかの実施形態では、図16に示されるような付勢部材のブライミングは、対象への投与の前に行われるべきであるという制限を有する。圧縮されブライミングされた状態でGRDFを保持できるメカニズム、例えば、カプセルで、保存期間を延ばすなどを提示する。

【0206】

図25A-Bは、図16に示されるようなGRDF構成の代替構成を示す。圧縮構成では、付勢部材の部分2006cは、図1~15に関して説明される実施形態と同様に、アーム2003上に延びる。付勢部材の第2の部分2006dは、付勢部材の第1の部分2006cに対して角度が付けられ、ヒンジアセンブリ2020内に延びる。フックが付勢部材の部分2006dに接続され、別のフックがヒンジアセンブリ2020に接続される。図25に示されているバンドによってここで例示されている要素は、これら2つのフック

10

20

30

40

50

クの間に引き伸ばされる。弾性要素は、バンドが引き伸ばされたときに、バンドが塑性変形を最小限に抑えてその弾性特性を維持し、GRDFを展開するために必要なモーメントも維持するような弾性特性を持つ材料でできる。弾性要素に使用される適切な材料は、その機械的特性は表15に記載されるシリコンゴムで例示されるようなバンドである。当業者には理解されるように、表15に記載された特性と同様の機械的特性を有する、および/または塑性変形が最小限であるかまたはない変形時に弾性特性を維持する品質を有する他の材料も使用できる。

【0207】

GRDFが圧縮された構成にある間、GRDFはコックされた/準備された状態に維持される(図25A)。この構成でバンドを伸ばすと、付勢部材の2006dの部分に勢いが加わり、アーム2001と2002上に2006cの勢いが生じ、GRDFを拡張構成に展開する。一方、外部カプセル2030はこの勢いに抵抗し、圧縮された構成でGRDFを維持する。カプセル2030が溶解すると、付勢部材の部分2006dおよび2006cに及ぼされる運動量は、GRDFの展開をもたらす。

【0208】

セルフプライミングGRDFの原理の実現可能性が、図26に示されるように試験された。表15に記載されるように、5mmの外径および2mmの内径を有するシリコンゴムチューブの1.5mmスライスおよび機械的特性は、ゴムバンドとして使用される。GRDFは2か月間、圧縮構成でカプセル000に入れられた。2か月後、カプセルが抽出され、GRDFが2秒未満で展開状態に展開された。付勢部材は、元の構造を維持し、変形は観察されなかった。実験の結果は、本発明の新しい非プライミング機構が長期間にわたってプライミング状態を維持し、投与直前にGRDFをプライミングする必要をなくすことの実現可能性を実証する。

【表15】

表15: シリコンゴムの機械的性質

試験	ユニット	ASTM std. no.	結果
1	色	-	透明
2	硬度	D2240	55-65
3	抗張力	D412	8.5 (最小)
4	伸長	D412	500 (最小)
5	引き裂き抵抗	D624	25 (最小)

【0209】

したがって、以前に知られているGRDFより改善された胃貯留を有するGRDFが記載されてきた。一実施形態では、GRDFは、少なくとも2つのアームを含む本体を含む。一実施形態では、本体は、摂取のための折りたたまれた構成、胃内での保持のための拡張された構成、および分解された構成の間で変形するように構成され、所定の期間が経過した後、GRDFは機械的に少なくとも2つの部分に分解され、GRDFの分解された各部分は、胃から出るサイズになる。一実施形態では、GRDFは、治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの任意の組合せを含む侵食可能なインサートをさらに含む。一実施形態では、侵食性インサートは、2つの対向する端部を有する細長い侵食性インサートである。一実施形態では、侵食性インサートの侵食は、治療薬、診断薬、電子デバイスまたはそれらの組み合わせを胃液中に放出するように構成される。一実施形態では、GRDFは、リテーナによって折り畳まれた構成で維持される。一実施形態では、リテーナは、GRDFを囲むカプセル、ラッパー、またはバンドである。一実施形態では、圧縮された構成から拡張された構成へのGRDFの本体の変換は、リテーナの浸食によって引き起こされる。一実施形態では、GRDFは、例えばリテーナの浸食に続いて、GRDFを拡張

構成に付勢するように構成された付勢部材を含む。一実施形態では、GRDF分解は、浸食性インサートの少なくとも部分的な浸食によって引き起こされる。一実施形態では、GRDF分解は、侵食性インサートの少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも87%、少なくとも90%、少なくとも95%、少なくとも98%または約100%の侵食によって引き起こされる。一実施形態では、GRDF分解は、少なくとも1つのアームからの少なくとも1つのヒンジアセンブリの解放によって引き起こされる。一実施形態では、本体は、3つのアームおよび2つのヒンジアセンブリを含む。

【0210】

一実施形態では、GRDFは、少なくとも3日間、少なくとも4日間、少なくとも5日間、少なくとも6日間、少なくとも7日間、または少なくとも8日間、胃滞留に適合する。一実施形態では、少なくとも2つのアームの少なくとも1つのアームの少なくとも一部は、スリーブ、チューブ、またはシェルを形成する。一実施形態では、スリーブ、チューブ、またはシェルは空洞を含む。一実施形態では、空洞は、侵食性インサートを収容するように構成される。一実施形態では、侵食性インサートは、少なくとも1つのアームのスリーブ、チューブ、またはシェルに含まれる空洞に含まれる。一実施形態では、少なくとも1つの開口部が、侵食性インサートを収容する少なくとも1つのアームのスリーブ、チューブ、またはシェルに存在または形成される。一実施形態では、侵食性インサートは、胃非侵食性コーティングで部分的にコーティングされる。一実施形態では、侵食性インサートの少なくとも1つの非コーティング領域は、侵食性インサートを収容するアームのスリーブの少なくとも1つの開口部と重なり、または面し、したがって、胃液に暴露される。一実施形態では、少なくとも1つの「重複領域」を画定する。一実施形態では、侵食性インサートは、少なくとも重なり合う領域で専ら胃液に暴露される。一実施形態では、本発明のGRDFは、1つの重なり合う領域を含む。一実施形態では、本発明のGRDFは、2つ以上の重複領域を含む。一実施形態では、重なり合う領域の合計面積は、 59.8 mm^2 未満、または 40.7 mm^2 未満、または 15.5 mm^2 未満である。一実施形態では、重複領域の合計面積は 59.8 mm^2 未満であり、胃滞留時間は少なくとも4.6日であるか、または重複領域の合計面積は 40.7 mm^2 未満であり、胃保持時間は少なくとも6.6日である、または重なり合う領域の合計面積が 15.5 mm^2 未満であり、胃滞留時間が少なくとも8.3日である。合計露出面積は、侵食性インサートの侵食および胃内のGRDF保持時間を制御するために、当業者によって調整され得ることに留意されたい。一実施形態では、少なくとも1つの重なり合う領域は、侵食性インサートの両端から等距離に存在する。一実施形態では、少なくとも1つの重なり合う領域は、反対側の端部よりも侵食性インサートの一方の端部の近くに位置する。一実施形態では、侵食は、侵食性インサートの両端および/またはヒンジアセンブリに向かう双方向である。

【0211】

一実施形態では、本発明のGRDFのAPIの解放および機械的分解は、侵食性インサートの侵食によってのみ引き起こされ、少なくとも1つのアームからの少なくとも1つのヒンジアセンブリの係合解除をもたらす。この実施形態によれば、APIの放出および胃を出すためにサイズ決めされた部分、例えばアームまたはヒンジアセンブリのいずれかを含む、に対するGRDFの機械的分解は、GRDFの本体の侵食によって引き起こされない。さらに、APIはGRDF自体から拡散しない。一実施形態では、APIは、GRDFの本体のいかなる部分にも含まれない。この実施形態では、APIは、侵食可能なインサートに排他的に含まれる。一実施形態では、GRDFの本体、例えば、すべてのアームまたはヒンジアセンブリは、胃の中で分解せず、胃液にさらされても、そのサイズ、形状、および/または重量を実質的に変更しない。一実施形態では、GRDFの本体は、GRDF分解時に侵食されない。一実施形態では、本体は胃非侵食性材料からなる。一実施形態では、少なくとも2つのアームおよび/または少なくとも1つのヒンジアセンブリは、胃の非侵食性材料からなる。一実施形態では、3つのアームおよび2つのヒンジアセンブリは、胃の非侵食性材料からなる。一実施形態では、GRDFの本体および/または少なくとも2つのアーム、および少なくとも1つのヒンジアセンブリは、少なくとも1つの胃

10

20

30

40

50

非侵食性ポリマーからなる。さらなる実施形態では、少なくとも1つの胃非侵食性ポリマーはセルロースエステルである。さらなる実施形態では、セルロースエステルは、酢酸セルロース、酪酸セルロース、またはそれらの組み合わせから選択される。さらなる実施形態では、GRDFの本体を構成する材料は治療薬を含まない、すなわち、APIは、GRDFの少なくとも1つのアームの空洞に収容される1つまたは複数の侵食性インサート内に存在する。一実施形態では、少なくとも2つのアームおよび/または少なくとも1つのヒンジアセンブリは、胃非侵食性コーティングでコーティングされる。

【0212】

一実施形態では、侵食性インサートは、GRDFの本体の少なくとも1つのアームに収容され、侵食性インサートの特定の表面のみが胃環境に暴露される。一実施形態では、侵食性インサートは、接着またはテザリングから選択される物理的手段によってGRDFの本体に固定されない。一実施形態では、侵食性インサートは、接着またはテザリングから選択される物理的手段によって少なくとも2つのアームに固定されない。一実施形態では、少なくとも2つのアームおよび/または少なくとも1つのヒンジアセンブリは、エラストマーを含まない。一実施形態では、少なくとも2つのアームおよび/または少なくとも1つのヒンジアセンブリは、少なくとも1つのポリマーを含む。一実施形態では、少なくとも2つのアームおよび/または少なくとも1つのヒンジアセンブリに含まれる少なくとも1つのポリマーは、胃非侵食性ポリマーである。一実施形態では、少なくとも2つのアームおよび/または少なくとも1つのヒンジアセンブリは、胃の非侵食性材料、例えば、低pH耐性ポリマーから成る。一実施形態では、GRDFの本体は、胃の非侵食性材料、例えば、低pH耐性ポリマーから成る。一実施形態では、少なくとも2つのアームおよび少なくとも1つのヒンジアセンブリは、GRDF保持およびGRDF分解中に実質的に侵食されない。

【0213】

本発明はまた、患者への投与のためにGRDFをプライミングするための手動機構を含み、これは、使用前に付勢部材をコックする/プライミングするための別個のデバイスの必要性を不要にする。いくつかの実施形態では、前記プライミングは水平プライミングである。一実施形態では、メカニズムは以下を含む。

a) 少なくとも2本のアームを含む本体を含むGRDFであって、摂取のための折りたたみ構成、胃内での保持のための拡張構成、および分解構成の間で変形するように構成され、所定の期間が経過した後、GRDFの分解された各部分のサイズが胃から出るサイズになるように、少なくとも2つの部分に分解する、GRDFと、

b) 治療薬、診断薬、電子デバイス、またはそれらの組み合わせを含む侵食性インサートと、

c) 第1の部分と第2の部分を含む付勢部材と、

d) 摂取のためにGRDFを収容するように構成された保持具であって、前記保持具は主要部分と閉鎖部分を有し、保持具はGRDFを折りたたみ構成で保持するように構成される、前記保持具と、及び

e) 前記閉鎖部分の内側から延びるプライミング部材と、を含む。

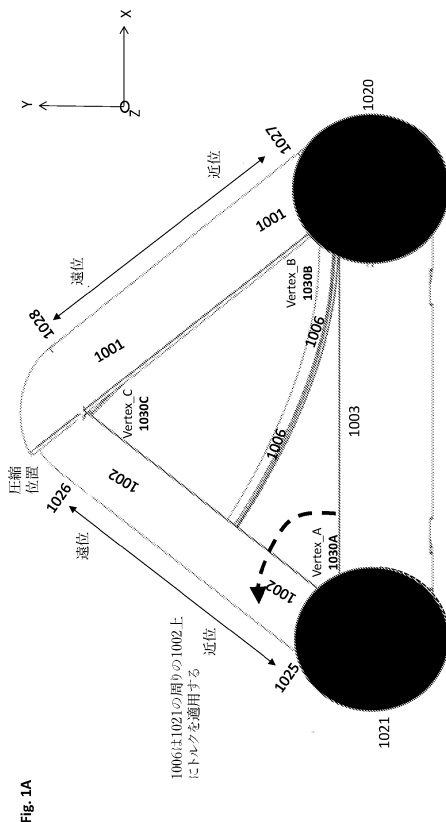
一実施形態では、少なくとも2つの部分へのGRDF分解は、機械的分解である。一実施形態では、メカニズムは、前記GRDFを主要部分に配置することによって使用され、GRDFは折り畳まれた構成にあり、閉鎖部分をリテーナの主要部分に取り付け、閉鎖部分を本体の方向に押すことにより、プライミング部材が、付勢部材の前記第1の部分のプライミングバイアスの前記第2の部分に対して垂直な位置に押し、それにより、使用のためにGRDFをプライミングすることである。一実施形態では、説明される手動プライミング機構は、保持要素をさらに備える。さらなる実施形態では、保持要素は、リテーナが溶解するまで付勢部材を準備状態に保持する。一実施形態では、リテーナはカプセルである。

【0214】

本発明は、GRDFのセルフコッキングのためのメカニズムをさらに含み、投与の直前にGRDFを手動でコッキング/プライミングする必要をなくす。一実施形態では、セルフコッキング/プライミング機構は、少なくとも2つのアームを含む本体を含むGRDFを含み、本体は、摂取のための折りたたみ構成、胃内での保持のための拡張構成、および分解構成の間で変形するように構成される。所定の時間が経過すると、GRDFは少なくとも2つの部分に分解され、GRDFの分解された各部分は、胃、治療薬、診断薬、電子デバイス、またはこれらの組み合わせ、付勢部材、および少なくとも1つのヒンジアセンブリであって、付勢部材および少なくとも1つのヒンジアセンブリは、弾性要素によって接続される。一実施形態では、GRDFが折り畳まれた構成で維持されると、弾性要素が伸張される。一実施形態では、弾性要素は、少なくとも2カ月間、少なくとも4カ月間、少なくとも1年間、または少なくとも2年間、塑性変形を最小限に抑えてその弾性特性を維持する。一実施形態では、弾性要素はシリコンゴムからなる。一実施形態では、弾性要素は、ASTM D412で試験されるように、8.5 GPaの最小引張強度および500%の最小伸びを有する。一実施形態では、弾性要素は、D2240 ASTM試験で試験した時、ショアAが40~80の硬度をさらに有する。一実施形態では、少なくとも2つの部分へのGRDF分解は、機械的分解である。本開示のいくつかの実施形態が図面に示されているが、本開示がそれに限定されることは意図されていないため、本開示がそれに限定されることは意図されない。当技術分野が許容する限り広い範囲であり、明細書も同様に読まれる。したがって、上記の説明は、限定として解釈されるべきではなく、単に特定の実施形態の例示として解釈されるべきである。当業者は、本明細書に添付された請求項の範囲および精神内で他の改変を想定する。

【図面】

【図1A】



【図 2 A】

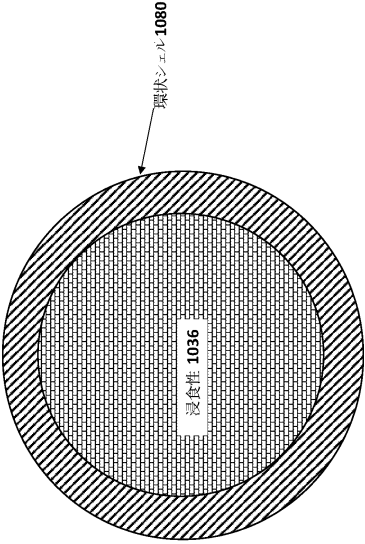


Fig. 2A

【図 2 B】

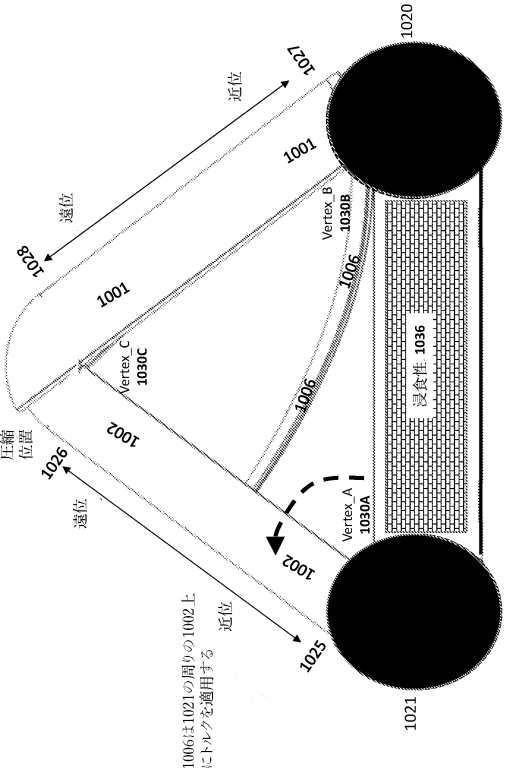


Fig. 2B

【図 3 A】

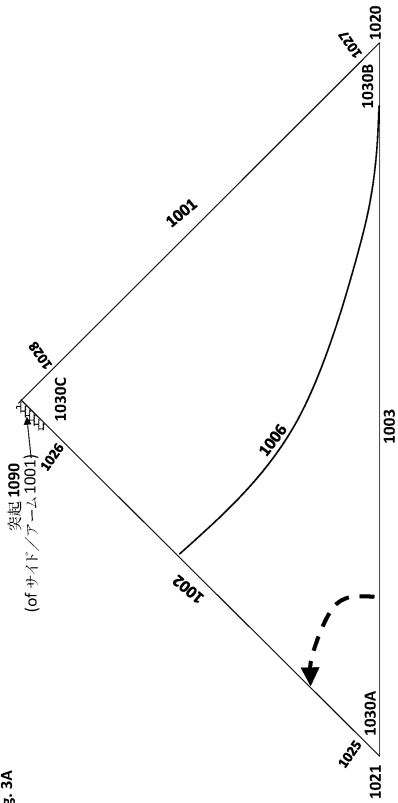


Fig. 3A

【図 3 B】

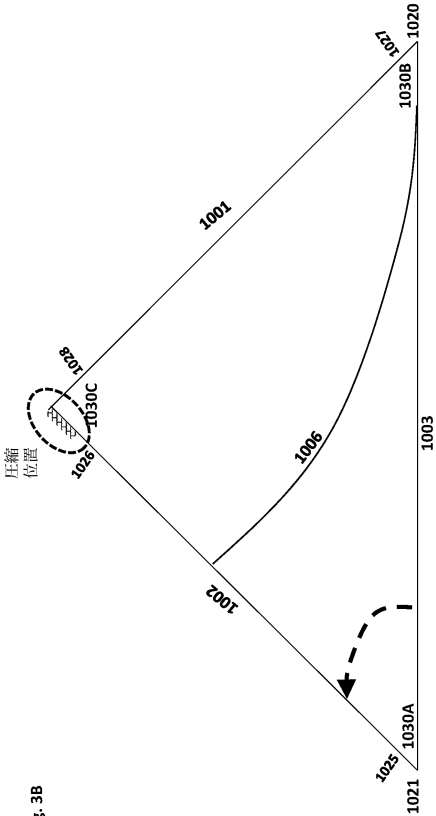


Fig. 3B

【図 3 C】

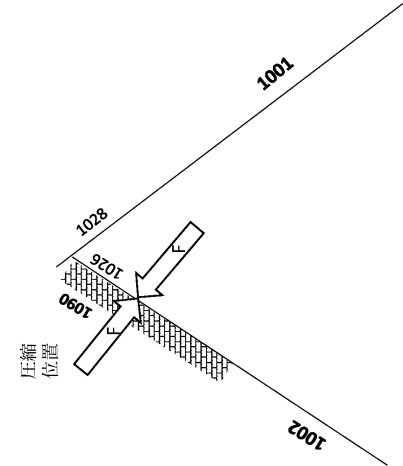


Fig. 3C

【図 5】



Fig. 5

【図 4】

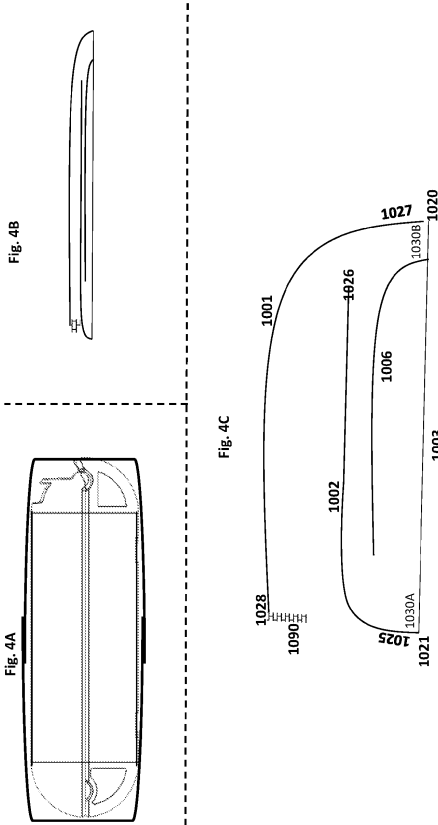


Fig. 4B

Fig. 4A

Fig. 4C

【図 6】

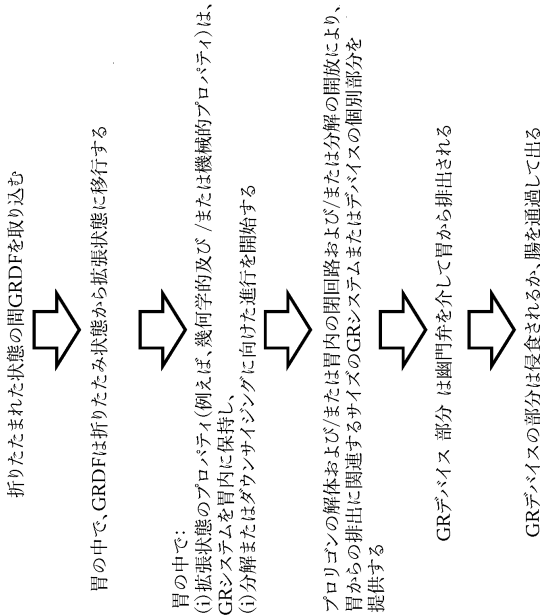


Fig. 6

10

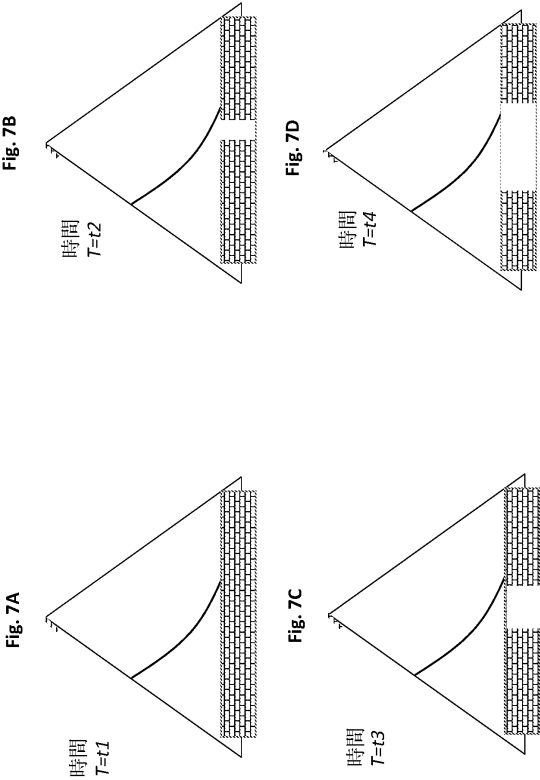
20

30

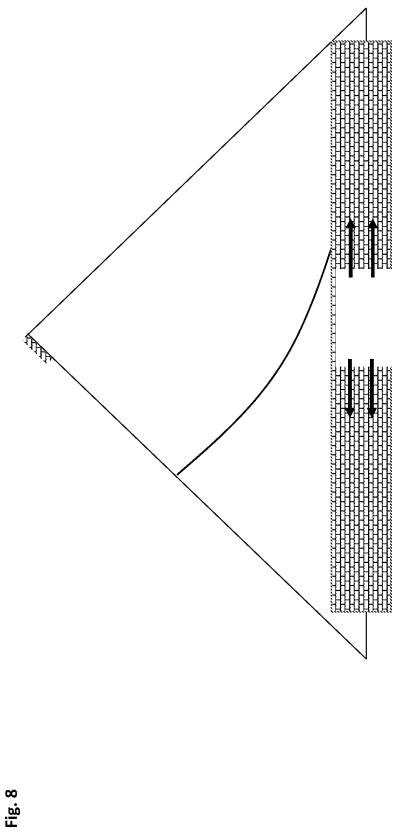
40

50

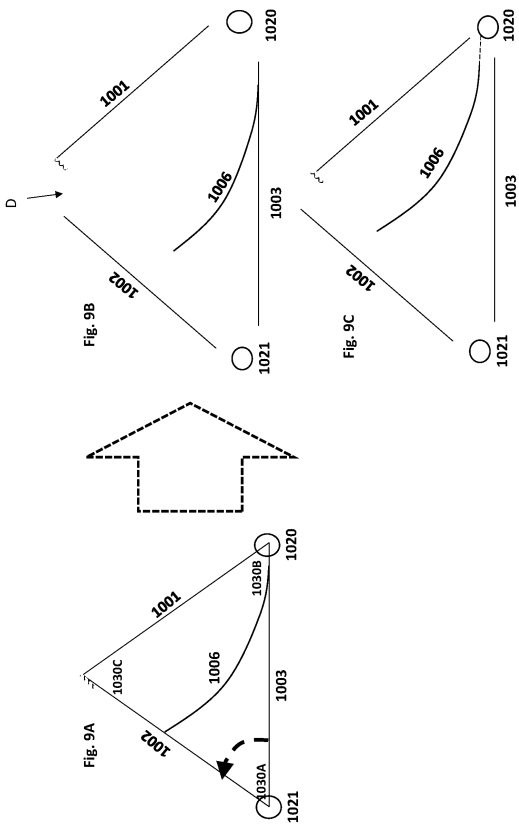
【 図 7 】



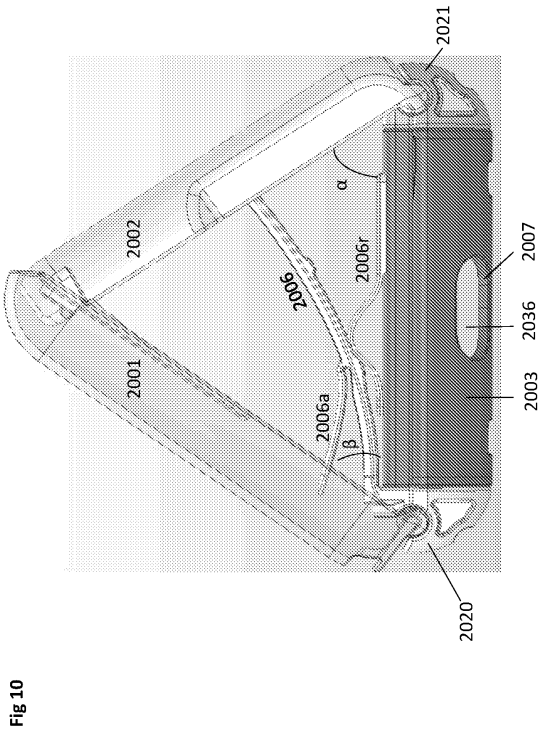
【 図 8 】



【 図 9 】



【 図 10 】



10

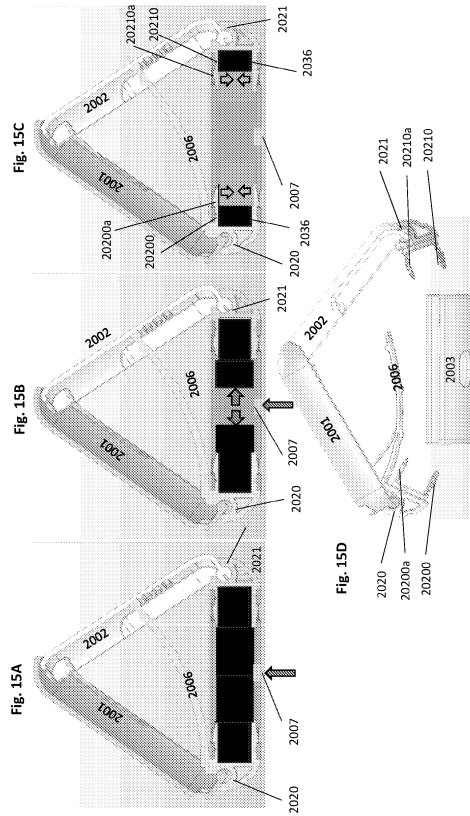
20

30

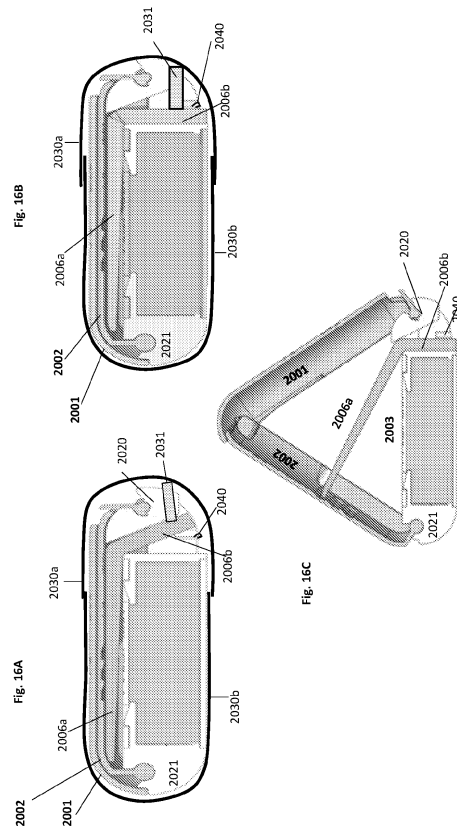
40

50

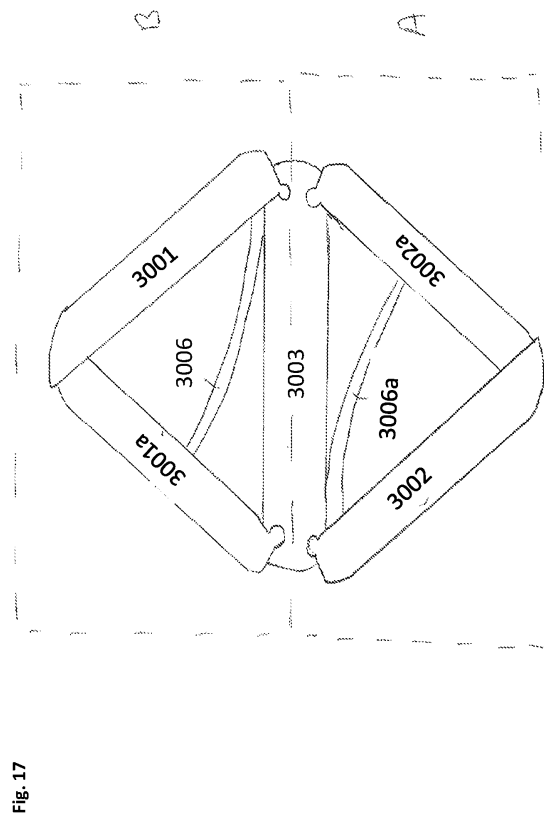
【 図 1 5 】



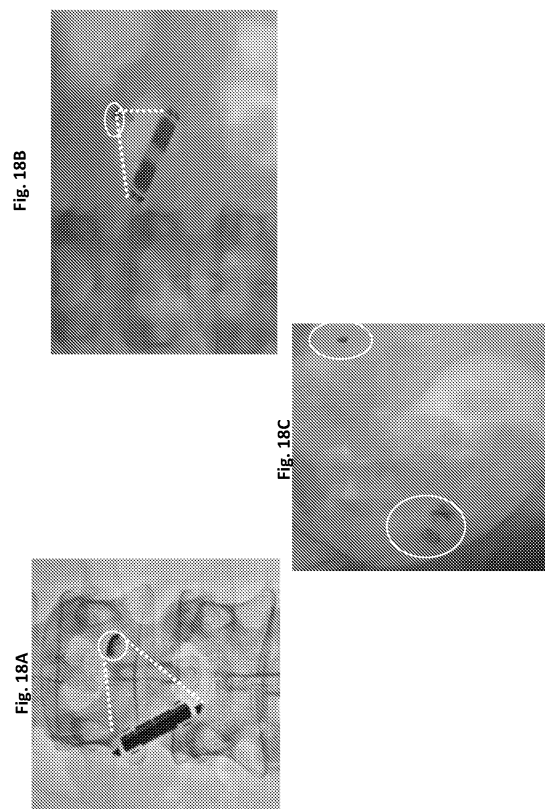
【圖 16】



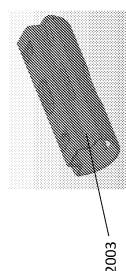
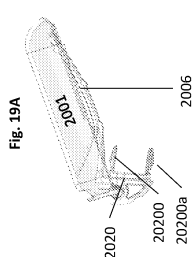
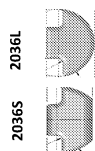
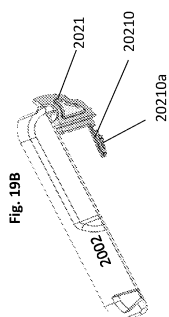
【 図 1 7 】



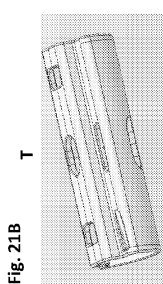
【 図 1 8 】



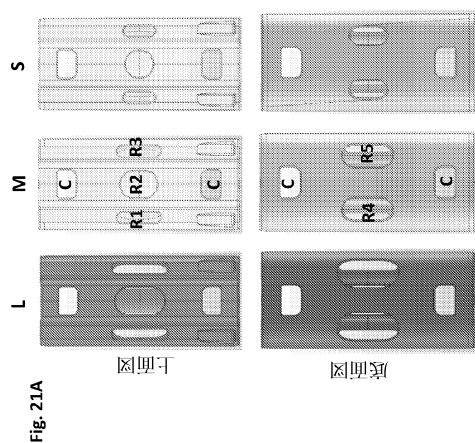
【 图 19 】



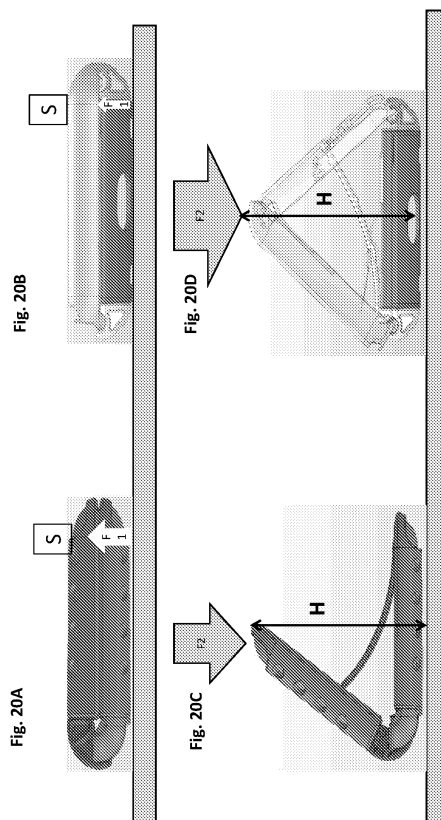
【 図 2 1 】



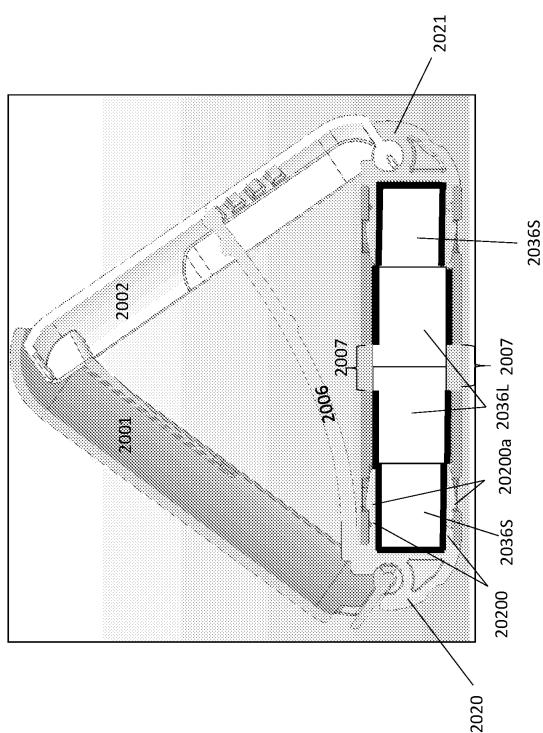
穴の表面積 (mm ²)		
L	M	S
59.8	40.7	26.2



【 図 2 0 】



【圖 2 2】



【図 2 3】

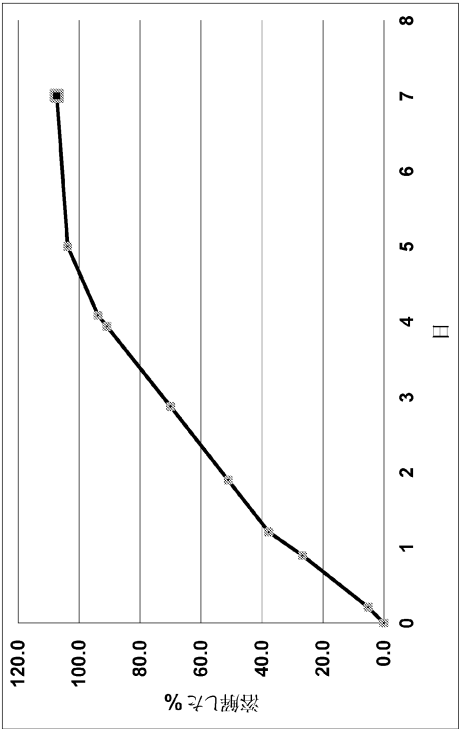


Fig. 23

【図 2 4】

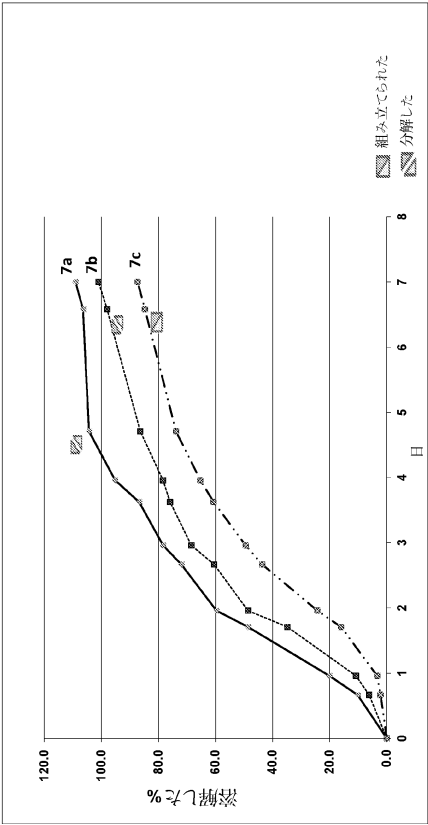


Fig. 24

【図 2 5】

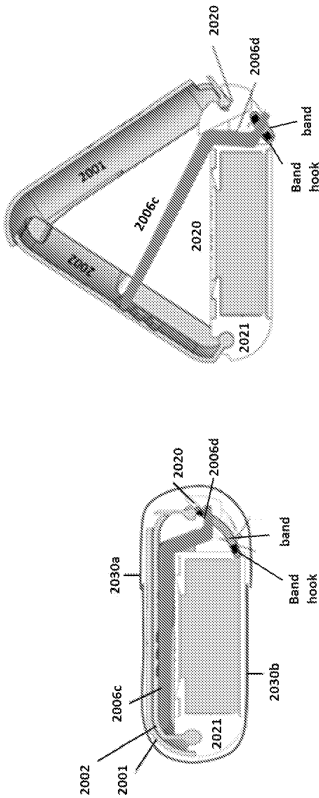


Fig. 25

【図 2 6】

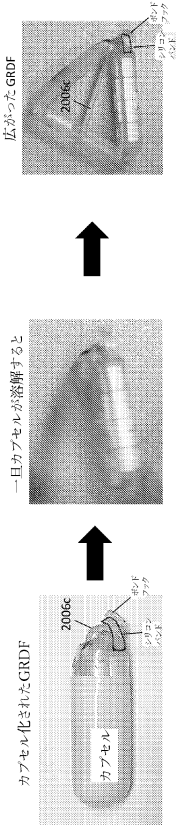


Fig. 26

フロントページの続き

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

審査官 川島 徹

(56)参考文献 特表 2 0 1 7 - 5 1 8 3 0 8 (J P , A)
特表 2 0 1 7 - 5 1 9 0 0 3 (J P , A)
特開平 0 2 - 0 2 9 2 6 8 (J P , A)
特開平 0 3 - 1 6 3 0 1 1 (J P , A)

(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)

A 6 1 M 3 1 / 0 0
A 6 1 K 9 / 2 8
A 6 1 J 1 / 0 3