(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2022-525926
(P2022-525926A)
(43)公表日　令和4年5月20日(2022.5.20)

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*9/48*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/48	４Ｃ０７６
Ａ６１Ｋ	*9/52*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/52	
Ａ６１Ｋ	*47/02*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/02	
Ａ６１Ｋ	*47/12*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/12	
Ａ６１Ｋ	*47/32*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/32	

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全66頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2021-556484(P2021-556484)
(86)(22)出願日　令和2年3月19日(2020.3.19)
(85)翻訳文提出日　令和3年10月27日(2021.10.27)
(86)国際出願番号　PCT/US2020/023704
(87)国際公開番号　WO2020/191229
(87)国際公開日　令和2年9月24日(2020.9.24)
(31)優先権主張番号　62/821,352
(32)優先日　平成31年3月20日(2019.3.20)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　518137726
リンドラ セラピューティクス， インコーポレイティド
アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０２４７２，ウォータータウン，グローブ ストリート ６５，スイート ３０１
(74)代理人　100099759
弁理士　青木 篤
(74)代理人　100123582
弁理士　三橋 真二
(74)代理人　100117019
弁理士　渡辺 陽一
(74)代理人　100141977
弁理士　中島 勝
(74)代理人　100138210
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　胃内滞留剤形用のカプセル及びカプセルコーティング

(57)【要約】
胃内滞留剤形であって、この胃内滞留剤形は、折り畳まれた形態の胃内滞留システム、折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムをカプセル封入するカプセル、及びこのカプセル上のコーティングを備え、この胃内滞留剤形は、この胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、この胃内滞留システムに開いた形態をとらせるよう構成された、胃内滞留剤形を提供する。このカプセルのコーティングには、ポリマー、粘着防止剤、及び／又は水和補助剤が含まれる。
【選択図】図５Ａ

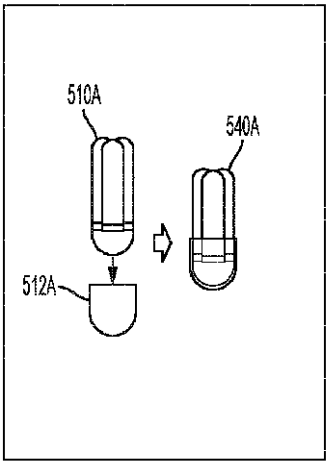

FIG. 5A

【特許請求の範囲】
【請求項１】
胃内滞留剤形であって、前記胃内滞留剤形は、
折り畳まれた形態の胃内滞留システム、
前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをカプセル封入するカプセル、及び
前記カプセル上のコーティングを備え、
前記胃内滞留剤形は、前記胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせるよう構成される、胃内滞留剤形。
【請求項２】
前記胃内滞留剤形は、水性ｐＨ７．０環境に暴露すると第１の時間内に前記胃内滞留システムに前記開いた形態をとらせ、前記第１の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、前記コーティングされていない胃内滞留剤形が前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第２の時間より長い、請求項１に記載の胃内滞留剤形。
【請求項３】
前記第１の時間は、前記第２の時間より少なくとも１分長い、請求項２に記載の胃内滞留剤形。
【請求項４】
前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに少なくとも２０分内に前記開いた形態をとらせる、請求項２に記載の胃内滞留剤形。
【請求項５】
前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに少なくとも３０分内に前記開いた形態をとらせる、請求項２又は４に記載の胃内滞留剤形。
【請求項６】
前記胃内滞留剤形は、水性ｐＨ３．０環境に暴露すると第３の時間内に前記胃内滞留システムに前記開いた形態をとらせ、前記第３の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、前記コーティングされていない胃内滞留剤形が前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第４の時間より長い、請求項１～５のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【請求項７】
前記第３の時間は、前記第４の時間より少なくとも１５秒長い、請求項６に記載の胃内滞留剤形。
【請求項８】
前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに３０分未満内に前記開いた形態をとらせる、請求項６又は７に記載の胃内滞留剤形。
【請求項９】
前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに１５分未満内に前記開いた形態をとらせる、請求項６～８のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【請求項１０】
鞘を備え、前記鞘は前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムの少なくとも一部を取り囲む、請求項１～９のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【請求項１１】
前記コーティングは、逆腸溶性ポリマーを含む、請求項１～１０のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【請求項１２】
前記逆腸溶性ポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む、請求項１１に記載の胃内滞留剤形。
【請求項１３】
前記コーティングは、粘着防止剤を含む、請求項１～１２のいずれか一項に記載の胃内滞

留剤形。
【請求項１４】
前記粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも１つを含む、請求項１３に記載の胃内滞留剤形。
【請求項１５】
前記コーティングは、可塑剤を含む、請求項１～１４のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【請求項１６】
前記可塑剤は、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ポリエチレングリコール、ハロゲン化フェニル、又はポロキサマーのうち少なくとも１つを含む、請求項１５に記載の胃内滞留剤形。
【請求項１７】
前記可塑剤は、トリアセチン又はセバシン酸ジブチルのうち少なくとも１つを含む、請求項１５又は１６に記載の胃内滞留剤形。
【請求項１８】
前記コーティングは、水和補助剤を含む、請求項１～１７のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【請求項１９】
前記水和補助剤は、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体、ポリエチレングリコール、マンニトール、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのうち少なくとも１つを含む、請求項１８に記載の胃内滞留剤形。
【請求項２０】
前記コーティングは、５０～９５重量％の逆腸溶性ポリマーを含む、請求項１～１９のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【請求項２１】
前記コーティングは３～２５重量％の粘着防止剤を含む、請求項１～２０のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【請求項２２】
前記コーティングは１～２０重量％の可塑剤を含む、請求項１～２１のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【請求項２３】
前記コーティングは３～３５重量％の水和補助剤を含む、請求項１～２２のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【請求項２４】
前記鞘は、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも１つを含む、請求項１０に記載の胃内滞留剤形。
【請求項２５】
前記カプセルは、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも１つを含む、請求項１～２４のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【請求項２６】
前記胃内滞留剤形は、患者を治療するために使用される、請求項１～２５のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【請求項２７】
前記患者はヒトである、請求項２６に記載の胃内滞留剤形。
【請求項２８】
カプセル封入された胃内滞留システム用のコーティングであって、前記コーティングは、
５０～９５重量％の逆腸溶性ポリマー、
３～２５重量％の粘着防止剤、及び

１～２０重量％の可塑剤を含む、コーティング。
【請求項２９】
前記コーティングは、カプセルの面上にあり、コーティングされたカプセルを形成する、請求項２８に記載のコーティング。
【請求項３０】
前記コーティングされたカプセルは、胃内滞留システムをカプセル封入して胃内滞留剤形を形成し、前記胃内滞留剤形は、前記胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせるよう構成される、請求項２９に記載のコーティング。
【請求項３１】
５～３５重量％の水和補助剤を含む、請求項２８～３０のいずれか一項に記載のコーティング。
【請求項３２】
前記水和補助剤は、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体、ポリエチレングリコール、マンニトール、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのうち少なくとも１つを含む、請求項３１に記載のコーティング。
【請求項３３】
前記逆腸溶性ポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む、請求項２８～３２のいずれか一項に記載のコーティング。
【請求項３４】
前記粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも１つを含む、請求項２８～３３のいずれか一項に記載のコーティング。
【請求項３５】
前記可塑剤は、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ポリエチレングリコール、ハロゲン化フェニル、又はポロキサマーを含む、請求項２８～３４のいずれか一項に記載のコーティング。
【請求項３６】
前記可塑剤は、トリアセチン及びセバシン酸ジブチルのうち少なくとも１つを含む、請求項２８～３５のいずれか一項に記載のコーティング。
【請求項３７】
前記コーティングは、水溶液に可溶である、請求項２８～３６のいずれか一項に記載のコーティング。
【請求項３８】
前記コーティングは、有機溶媒に可溶である、請求項２８～３７のいずれか一項に記載のコーティング。
【請求項３９】
前記胃内滞留剤形は、水性ｐＨ７．０環境に暴露すると第１の時間内に前記胃内滞留システムに前記開いた形態をとらせ、前記第１の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、前記コーティングされていない胃内滞留剤形が前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第２の時間より長い、請求項３０～３８のいずれか一項に記載のコーティング。
【請求項４０】
前記第１の時間は、前記第２の時間より少なくとも１分長い、請求項３９に記載のコーティング。
【請求項４１】
前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに少なくとも２０分内に前記開いた形態をとらせる、請求項３９又は４０に記載のコーティング。

【請求項４２】
前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに少なくとも３０分内に前記開いた形態をとらせる、請求項３９～４１のいずれか一項に記載のコーティング。
【請求項４３】
前記胃内滞留剤形は、水性ｐＨ３．０環境に暴露すると第３の時間内に前記胃内滞留システムに前記開いた形態をとらせ、前記第３の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、前記コーティングされていない胃内滞留剤形が前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第４の時間より長い、請求項３０～４２のいずれか一項に記載のコーティング。
【請求項４４】
前記第３の時間は、前記第４の時間より少なくとも１５秒長い、請求項４３に記載のコーティング。
【請求項４５】
前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに３０分未満内に前記開いた形態をとらせる、請求項４３又は４４に記載のコーティング。
【請求項４６】
前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに１５分未満内に前記開いた形態をとらせる、請求項４３～４５のいずれか一項に記載のコーティング。
【請求項４７】
患者を治療するために使用される、請求項３０～４６のいずれか一項に記載のコーティングを備える胃内滞留剤形。
【請求項４８】
前記患者はヒトである、請求項４７に記載の胃内滞留剤形。
【請求項４９】
胃内滞留剤形の製造方法であって、前記方法は、
折り畳まれた形態の胃内滞留システムをカプセルでカプセル封入すること、及び
前記カプセルを逆腸溶性コーティングでコーティングして胃内滞留剤形を形成すること、
を含む、方法。
【請求項５０】
カプセル封入する前に前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムを鞘でくくることを含む、請求項４９に記載の方法。
【請求項５１】
前記カプセルを逆腸溶性コーティングでコーティングすることは、前記カプセルをパンコーティングすることを含む、請求項４９又は５０に記載の方法。
【請求項５２】
前記逆腸溶性コーティングは、逆腸溶性ポリマー、粘着防止剤、及び可塑剤を含む、請求項４９～５１のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５３】
前記粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも１つを含む、請求項５２に記載の方法。
【請求項５４】
前記可塑剤は、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ポリエチレングリコール、ハロゲン化フェニル、又はポロキサマーのうち少なくとも１つを含む、請求項５２又は５３に記載の方法。
【請求項５５】
前記可塑剤は、トリアセチン又はセバシン酸ジブチルのうち少なくとも１つを含む、請求

項５２～５４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５６】
前記逆腸溶性コーティングは、水和補助剤を含む、請求項４９～５５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５７】
前記水和補助剤は、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体、ポリエチレングリコール、マンニトール、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのうち少なくとも１つを含む、請求項５６に記載の方法。
【請求項５８】
前記カプセルは、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも１つを含む、請求項４９～５７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項５９】
前記鞘は、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも１つを含む、請求項５０に記載の方法。
【請求項６０】
前記胃内滞留剤形は、前記胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせるよう構成される、請求項４９～５９のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６１】
前記胃内滞留剤形は、水性ｐＨ７．０環境に暴露すると第１の時間内に前記胃内滞留システムに前記開いた形態をとらせ、前記第１の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、前記コーティングされていない胃内滞留剤形が前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第２の時間より長い、請求項６０に記載の方法。
【請求項６２】
前記第１の時間は、前記第２の時間より少なくとも１分長い、請求項６１に記載の方法。
【請求項６３】
前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに少なくとも２０分内に前記開いた形態をとらせる、請求項６０又は６１に記載の方法。
【請求項６４】
前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに少なくとも３０分内に前記開いた形態をとらせる、請求項６０～６３のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６５】
前記胃内滞留剤形は、水性ｐＨ３．０環境に暴露すると第３の時間内に前記胃内滞留システムに前記開いた形態をとらせ、前記第３の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、前記コーティングされていない胃内滞留剤形が前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第４の時間より長い、請求項６０～６４のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６６】
前記第３の時間は、前記第４の時間より少なくとも１５秒長い、請求項６５に記載の方法。
【請求項６７】
前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに３０分未満内に前記開いた形態をとらせる、請求項６５又は６６に記載の方法。
【請求項６８】
前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに１５分未満内に前記開いた形態をとらせる、請求項６５～６７のいずれか一項に記載の方法。
【請求項６９】
患者を治療するために使用される、請求項４９～６８のいずれか一項に記載の方法を使用

して製造された胃内滞留剤形。
【請求項７０】
前記患者はヒトである、請求項６９に記載の胃内滞留剤形。
【請求項７１】
コーティングされた剤形であって、前記コーティングされた剤形は、
剤形、及び
前記剤形をコーティングする逆腸溶性ポリマーを含むコーティングを備え、
【数１】

$$\frac{\text{コーティングされた剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていない剤形の静止摩擦係数}} \leq 0.8$$

である、コーティングされた剤形。
【請求項７２】
前記コーティングは、ステアリン酸マグネシウムを含む、請求項７１に記載のコーティングされた剤形。
【請求項７３】
前記剤形は、錠剤、カプセル又はエンローブ処理された胃内滞留システムのうちの１つを含む、請求項７１又は７２に記載のコーティングされた剤形。
【請求項７４】
前記剤形は、カプセルを含む、請求項７３に記載のコーティングされた剤形。
【請求項７５】
前記カプセルは、胃内滞留システムをカプセル封入する、請求項７４に記載のコーティングされた剤形。
【請求項７６】
前記コーティングされた剤形の静止摩擦係数は、０．３未満である、請求項７１～７５のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【請求項７７】
前記コーティングされた剤形の静止摩擦係数は、０．２未満である、請求項７１～７６のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【請求項７８】
前記コーティングされた剤形の静止摩擦係数は、０．１未満である、請求項７１～７７のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【請求項７９】
【数２】

$$\frac{\text{コーティングされた剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていない剤形の静止摩擦係数}} \leq 0.5$$

である、請求項７１～７８のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【請求項８０】
前記静止摩擦係数は、コーティングされていない剤形の静止摩擦係数より少なくとも０．０８小さい、請求項７１～７９のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【請求項８１】
前記コーティングされた剤形の前記静止摩擦係数は、コーティングされていない剤形の静止摩擦係数より少なくとも０．１５小さい、請求項７１～８０のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。

【請求項８２】
前記コーティングされた剤形の前記静止摩擦係数は、コーティングされていない剤形の静止摩擦係数より少なくとも０．２小さい、請求項７１～８１のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【請求項８３】
前記逆腸溶性ポリマーは、ポリメタクリレートを含む、請求項７１～８２のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【請求項８４】
前記コーティングは、１０～５０重量％の逆腸溶性ポリマーを含む、請求項７１～８３のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【請求項８５】
前記コーティングは、粘着防止剤を含む、請求項７１～８４のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【請求項８６】
前記粘着防止剤は、タルクを含む、請求項７１～８５のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【請求項８７】
前記コーティングは、５～３０重量％の粘着防止剤を含む、請求項８５又は８６に記載のコーティングされた剤形。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願は、２０１９年３月２０日に出願された米国特許仮出願第６２／８２１，３５２号の優先権を主張する。本願の全内容は参照により本明細書中に援用される。
【０００２】
本発明は、カプセル及びカプセルコーティング、より具体的には、胃内滞留剤形用のカプセル及びカプセルコーティングに関する。
【背景技術】
【０００３】
胃内滞留システムは、数日から数週間、又はさらに長い期間胃の中に残留することができる治療薬の送達システムであり、この期間中治療薬を胃腸管における吸収のために胃内滞留システムから溶出することができる。胃内滞留システムは典型的には、患者の胃の中に到達するためにカプセルに入れて投与されるよう設計される。カプセル封入された胃内滞留システムは、嚥下され、又は代わりの投与方法（例えば、栄養管又は胃管）によって胃の中へ導入される。カプセルが胃の中で溶解すると、胃内滞留システムは、胃の中に滞留し、所望の滞留時間（３日間、７日間、２週間など）にわたって幽門弁の通過に抵抗する大きさに拡張又は展開する。一旦望みの滞留時間が経過すると、拡張した又は展開した剤形は、分離又はそうでなければ減少した有効サイズによって特徴づけられるようになってもよく（例えば、軟化及び小さい大きさへの崩壊能力の増加により）、それにより幽門弁を通過し、患者から排出される。
【発明の概要】
【０００４】
胃内滞留システム用のカプセル及びカプセルコーティングを提供する。本明細書中に提供するカプセル及び／又はカプセルコーティングを使用する胃内滞留剤形の調製方法も提供する。特に、本明細書中に記載されるカプセル及びカプセルコーティングを用いると、所定の時点で胃腸管内部の位置で（すなわち、胃の中で）、胃内滞留システムを確実に展開することができる。例えば、提供されるカプセル及びカプセルコーティングは、胃内滞留システムの展開が早すぎ（例えば、食道の中）、閉塞を生じる危険を最小化することができる。本明細書中に記載されるカプセル及びカプセルコーティングはまた、胃内滞留シス

テムが胃を通過し、胃腸管（すなわち、腸）で遅れて展開する可能性を最小化してもよい。さらに、本明細書中に提供されるカプセル及びカプセルコーティングは、胃内滞留剤形が胃腸管を全く展開せずに通過する危険を最小化する。これらの起こり得る事態の各々においては、治療薬は意図したように患者に送達されない。

【０００５】

本明細書中に提供されるカプセル及びカプセルコーティングは、胃内滞留システムを折り畳まれた形態に拘束するために使用される鞘又はバンドを含んでもよい。いくつかの実施形態において、拘束された胃内滞留システムをカプセルでカプセル封入して胃内滞留剤形を形成してもよい。いくつかの胃内滞留剤形は、胃内滞留システムが意図したように胃の内部で展開し、開いた形態をとるように、胃の環境の前ではなく、胃の環境中でカプセルを確実に溶解させるために逆腸溶性コーティングを含んでもよい。

【０００６】

同様に、本明細書中に提供される胃内滞留剤形の調製方法は、折り畳まれた胃内滞留システムを鞘で拘束すること、及び拘束された胃内滞留システムをカプセルでカプセル封入することを含んでもよい。いくつかの実施形態において、胃内滞留剤形の調製方法はやはり、患者の胃の内部でカプセルを確実に溶解し、胃内滞留システムを確実に送達するために、カプセル封入された胃内滞留システムを逆腸溶性コーティングでコーティングすることを含んでもよい。

【０００７】

いくつかの実施形態において、胃内滞留剤形が提供され、この胃内滞留剤形は、折り畳まれた形態の胃内滞留システム、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムをカプセル封入するカプセル、及びこのカプセル上のコーティングを備え、この胃内滞留剤形は、この胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、この胃内滞留システムに開いた形態をとらせるよう構成される。

【０００８】

この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、水性ｐＨ７．０環境に暴露すると第１の時間内にこの胃内滞留システムにこの開いた形態をとらせ、この第１の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、このコーティングされていない胃内滞留剤形がこの水性ｐＨ７．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第２の時間より長い。

【０００９】

この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この第１の時間は、この第２の時間より少なくとも１分長い。

【００１０】

この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、この水性ｐＨ７．０環境に暴露するとこの胃内滞留システムに少なくとも２０分内にこの開いた形態をとらせる。

【００１１】

この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、この水性ｐＨ７．０環境に暴露するとこの胃内滞留システムに少なくとも３０分内にこの開いた形態をとらせる。

【００１２】

この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、水性ｐＨ３．０環境に暴露すると第３の時間内にこの胃内滞留システムにこの開いた形態をとらせ、この第３の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、このコーティングされていない胃内滞留剤形がこの水性ｐＨ３．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第４の時間より長い。

【００１３】

この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この第３の時間は、この第４の時間より少なくとも１５秒長い。

【００１４】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、この水性ｐＨ３．０環境に暴露するとこの胃内滞留システムに３０分未満内にこの開いた形態をとらせる。
【００１５】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、この水性ｐＨ３．０環境に暴露するとこの胃内滞留システムに１５分未満内にこの開いた形態をとらせる。
【００１６】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は鞘を備え、この鞘はこの折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムの少なくとも一部を取り囲む。
【００１７】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングは、逆腸溶性ポリマーを含む。
【００１８】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この逆腸溶性ポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む。
【００１９】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングは、粘着防止剤を含む。
【００２０】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも１つを含む。
【００２１】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングは、可塑剤を含む。
【００２２】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この可塑剤は、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ポリエチレングリコール、ハロゲン化フェニル、又はポロキサマーのうち少なくとも１つを含む。
【００２３】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この可塑剤は、トリアセチン又はセバシン酸ジブチルのうち少なくとも１つを含む。
【００２４】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングは、水和補助剤を含む。
【００２５】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この水和補助剤は、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体、ポリエチレングリコール、マンニトール、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのうち少なくとも１つを含む。
【００２６】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングは、５０～９５重量％の逆腸溶性ポリマーを含む。
【００２７】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングは、３～２５重量％の粘着防止剤を含む。
【００２８】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングは、１～２０重量％の可塑剤を含む。

【００２９】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングは、３～３５重量％の水和補助剤を含む。
【００３０】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この鞘は、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも１つを含む。
【００３１】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このカプセルは、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも１つを含む。
【００３２】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、患者を治療するために使用される。
【００３３】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この患者はヒトである。
【００３４】
いくつかの実施形態において、カプセル封入された胃内滞留システム用のコーティングが提供され、このコーティングは、５０～９５重量％の逆腸溶性ポリマー、３～２５重量％の粘着防止剤、及び１～２０重量％の可塑剤を含む。
【００３５】
このコーティングのいくつかの実施形態において、このコーティングは、カプセルの面上にあり、コーティングされたカプセルを形成する。
【００３６】
このコーティングのいくつかの実施形態において、このコーティングされたカプセルは、胃内滞留システムをカプセル封入して胃内滞留剤形を形成し、この胃内滞留剤形は、この胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、この胃内滞留システムに開いた形態をとらせるよう構成される。
【００３７】
このコーティングのいくつかの実施形態において、このコーティングは、５～３５重量％の水和補助剤を含む。
【００３８】
このコーティングのいくつかの実施形態において、この水和補助剤は、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体、ポリエチレングリコール、マンニトール、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのうち少なくとも１つを含む。
【００３９】
このコーティングのいくつかの実施形態において、この逆腸溶性ポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む。
【００４０】
このコーティングのいくつかの実施形態において、この粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも１つを含む。
【００４１】
このコーティングのいくつかの実施形態において、この可塑剤は、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ポリエチレングリコール、ハロゲン化フェニル、又はポロキサマーを含む。
【００４２】
このコーティングのいくつかの実施形態において、この可塑剤は、トリアセチン及びセバシン酸ジブチルのうち少なくとも１つを含む。
【００４３】
このコーティングのいくつかの実施形態において、このコーティングは、水溶液に可溶で

ある。
【００４４】
このコーティングのいくつかの実施形態において、このコーティングは、有機溶媒に可溶である。
【００４５】
このコーティングのいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、水性ｐＨ７．０環境に暴露すると第１の時間内にこの胃内滞留システムにこの開いた形態をとらせ、この第１の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、このコーティングされていない胃内滞留剤形がこの水性ｐＨ７．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第２の時間より長い。
【００４６】
このコーティングのいくつかの実施形態において、この第１の時間は、この第２の時間より少なくとも１分長い。
【００４７】
このコーティングのいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、この水性ｐＨ７．０環境に暴露するとこの胃内滞留システムに少なくとも２０分内にこの開いた形態をとらせる。
【００４８】
このコーティングのいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、この水性ｐＨ７．０環境に暴露するとこの胃内滞留システムに少なくとも３０分内にこの開いた形態をとらせる。
【００４９】
このコーティングのいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、水性ｐＨ３．０環境に暴露すると第３の時間内にこの胃内滞留システムにこの開いた形態をとらせ、この第３の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、このコーティングされていない胃内滞留剤形がこの水性ｐＨ３．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第４の時間より長い。
【００５０】
このコーティングのいくつかの実施形態において、この第３の時間は、この第４の時間より少なくとも１５秒長い。
【００５１】
このコーティングのいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、この水性ｐＨ３．０環境に暴露するとこの胃内滞留システムに３０分未満内にこの開いた形態をとらせる。
【００５２】
このコーティングのいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、この水性ｐＨ３．０環境に暴露するとこの胃内滞留システムに１５分未満内にこの開いた形態をとらせる。
【００５３】
いくつかの実施形態において胃内滞留剤形が提供され、この胃内滞留剤形は、本明細書中に提供される１つ又は複数の実施形態によるコーティングを備え、この胃内滞留剤形は、患者を治療するために使用される。
【００５４】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この患者はヒトである。
【００５５】
いくつかの実施形態において胃内滞留剤形の製造方法が提供され、この方法は、折り畳まれた形態の胃内滞留システムをカプセルでカプセル封入すること、及びこのカプセルを逆腸溶性コーティングでコーティングして胃内滞留剤形を形成すること、を含む。
【００５６】
この方法のいくつかの実施形態において、この方法は、カプセル封入する前にこの折り畳

まれた形態のこの胃内滞留システムを鞘で拘束することを含む。
【００５７】
この方法のいくつかの実施形態において、このカプセルを逆腸溶性コーティングでコーティングすることは、このカプセルをパンーコーティングすることを含む。
【００５８】
この方法のいくつかの実施形態において、この逆腸溶性コーティングは、逆腸溶性ポリマー、粘着防止剤、及び可塑剤を含む。
【００５９】
この方法のいくつかの実施形態において、この粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも１つを含む。
【００６０】
この方法のいくつかの実施形態において、この可塑剤は、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ポリエチレングリコール、ハロゲン化フェニル、又はポロキサマーのうち少なくとも１つを含む。
【００６１】
この方法のいくつかの実施形態において、この可塑剤は、トリアセチン又はセバシン酸ジブチルのうち少なくとも１つを含む。
【００６２】
この方法のいくつかの実施形態において、この逆腸溶性コーティングは、水和補助剤を含む。
【００６３】
この方法のいくつかの実施形態において、この水和補助剤は、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体、ポリエチレングリコール、マンニトール、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのうち少なくとも１つを含む。
【００６４】
この方法のいくつかの実施形態において、このカプセルは、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも１つを含む。
【００６５】
この方法のいくつかの実施形態において、この鞘は、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも１つを含む。
【００６６】
この方法のいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、この胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、この胃内滞留システムに開いた形態をとらせるよう構成される。
【００６７】
この方法のいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、水性ｐＨ７．０環境に暴露すると第１の時間内にこの胃内滞留システムにこの開いた形態をとらせ、この第１の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、このコーティングされていない胃内滞留剤形がこの水性ｐＨ７．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第２の時間より長い。
【００６８】
この方法のいくつかの実施形態において、この第１の時間は、この第２の時間より少なくとも１分長い。
【００６９】
この方法のいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、この水性ｐＨ７．０環境に暴露するとこの胃内滞留システムに少なくとも２０分内にこの開いた形態をとらせる。
【００７０】
この方法のいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、この水性ｐＨ７．０環境に暴露するとこの胃内滞留システムに少なくとも３０分内にこの開いた形態をとらせる。

【００７１】
この方法のいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、水性ｐＨ３．０環境に暴露すると第３の時間内にこの胃内滞留システムにこの開いた形態をとらせ、この第３の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、このコーティングされていない胃内滞留剤形がこの水性ｐＨ３．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第４の時間より長い。
【００７２】
この方法のいくつかの実施形態において、この第３の時間は、この第４の時間より少なくとも１５秒長い。
【００７３】
この方法のいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、この水性ｐＨ３．０環境に暴露するとこの胃内滞留システムに３０分未満内にこの開いた形態をとらせる。
【００７４】
この方法のいくつかの実施形態において、この胃内滞留剤形は、この水性ｐＨ３．０環境に暴露するとこの胃内滞留システムに１５分未満内にこの開いた形態をとらせる。
【００７５】
いくつかの実施形態において胃内滞留剤形は、本明細書中に提供されるいずれかの実施形態の方法を使用して作成され、この胃内滞留剤形は患者を治療するために使用される。
【００７６】
この胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この患者はヒトである。
【００７７】
いくつかの実施形態において、コーティングされた剤形が提供され、このコーティングされた剤形は、剤形、及びこの剤形をコーティングする逆腸溶性ポリマーを含むコーティングを備え、
【００７８】
【数１】

$$\frac{\text{コーティングされた剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていない剤形の静止摩擦係数}} \leq 0.8$$

【００７９】
である。
【００８０】
このコーティングされた剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングは、ステアリン酸マグネシウムを含む。
【００８１】
このコーティングされた剤形のいくつかの実施形態において、この剤形は、錠剤、カプセル又はエンローブ処理された胃内滞留システムのうちの１つを含む。
【００８２】
このコーティングされた剤形のいくつかの実施形態において、この剤形は、カプセルを含む。
【００８３】
このコーティングされた剤形のいくつかの実施形態において、このカプセルは、胃内滞留システムをカプセル封入する。
【００８４】
このコーティングされた剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングされた剤形の静止摩擦係数は０．３未満である。
【００８５】

このコーティングされた剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングされた剤形の静止摩擦係数は、０．２未満である。
【００８６】
このコーティングされた剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングされた剤形の静止摩擦係数は、０．１未満である。
【００８７】
このコーティングされた剤形のいくつかの実施形態において、
【００８８】
【数２】

$$\frac{\text{コーティングされた剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていない剤形の静止摩擦係数}} \leq 0.5$$

【００８９】
である。
【００９０】
このコーティングされた剤形のいくつかの実施形態において、この静止摩擦係数は、コーティングされていない剤形の静止摩擦係数より少なくとも０．０８小さい。
【００９１】
このコーティングされた剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングされた剤形のこの静止摩擦係数は、コーティングされていない剤形の静止摩擦係数より少なくとも０．１５小さい。
【００９２】
このコーティングされた剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングされた剤形のこの静止摩擦係数は、コーティングされていない剤形の静止摩擦係数より少なくとも０．２小さい。
【００９３】
このコーティングされた剤形のいくつかの実施形態において、この逆腸溶性ポリマーはポリメタクリレートを含む。
【００９４】
このコーティングされた剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングは、１０～５０重量％の逆腸溶性ポリマーを含む。
【００９５】
このコーティングされた剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングは、粘着防止剤を含む。
【００９６】
このコーティングされた剤形のいくつかの実施形態において、この粘着防止剤は、タルクを含む。
【００９７】
このコーティングされた剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングは、５～３０重量％の粘着防止剤を含む。
【図面の簡単な説明】
【００９８】
【図１Ａ】図１Ａは、いくつかの実施形態による、開いた形態の胃内滞留システムを示す。
【図１Ｂ】図１Ｂは、いくつかの実施形態による、開いた形態の胃内滞留システムを示す。
【図１Ｃ】図１Ｃは、いくつかの実施形態による、開いた形態の胃内滞留システムを示す

。
【図２】図２は、いくつかの実施形態による、折り畳まれた形態の胃内滞留システムを示す。
【図３Ａ】図３Ａは、いくつかの実施形態による、折り畳まれた胃内滞留システム及び鞘を示す。
【図３Ｂ】図３Ｂは、いくつかの実施形態による、鞘をつけた胃内滞留システムを示す。
【図３Ｃ】図３Ｃは、いくつかの実施形態による、鞘をつけた胃内滞留システム及び２片のカプセルの本体部を示す。
【図３Ｄ】図３Ｄは、いくつかの実施形態による、２片のカプセルの本体部内部に配置された鞘をつけた胃内滞留システム、及び２片のカプセルのキャップを示す。
【図４Ａ】図４Ａは、いくつかの実施形態による、折り畳まれた胃内滞留システム及び鞘を示す。
【図４Ｂ】図４Ｂは、いくつかの実施形態による、鞘をつけた胃内滞留システムを示す。
【図４Ｃ】図４Ｃは、いくつかの実施形態による、鞘をつけた胃内滞留システム及び２片のカプセルの本体部を示す。
【図４Ｄ】図４Ｄは、いくつかの実施形態による、２片のカプセルの本体部内部に配置された鞘をつけた胃内滞留システム、及び２片のカプセルのキャップを示す。
【図５Ａ】図５Ａは、いくつかの実施形態による、コア側に鞘をつけた折り畳まれた胃内滞留システムを示す。
【図５Ｂ】図５Ｂは、いくつかの実施形態による、カプセル封入された、鞘をつけた折り畳まれた胃内滞留システムを示す。
【図５Ｃ】図５Ｃは、いくつかの実施形態による、カプセル封入された、鞘をつけた折り畳まれた胃内滞留システムを示す。
【図６Ａ】図６Ａは、いくつかの実施形態による、折り畳まれた胃内滞留システムを示す。
【図６Ｂ】図６Ｂは、いくつかの実施形態による、鞘をつけた胃内滞留システムを示す。
【図６Ｃ】図６Ｃは、いくつかの実施形態による、カプセル封入された胃内滞留システムを示す。
【図６Ｄ】図６Ｄは、いくつかの実施形態による、コーティングされたカプセル封入された胃内滞留システムを示す。
【図７】図７は、いくつかの実施形態による、胃内滞留剤形の製造方法を示す。
【図８Ａ】図８Ａは、いくつかの実施形態による、フィラメントを含み、アーム側に鞘がつけられている、圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システムを示す。
【図８Ｂ】図８Ｂは、いくつかの実施形態による、フィラメントを含む、鞘をつけた圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システムを示す。
【図８Ｃ】図８Ｃは、いくつかの実施形態による、フィラメントを含み、コア側に鞘がつけられている、圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システムを示す。
【図８Ｄ】図８Ｄは、いくつかの実施形態による、フィラメントを含む、鞘をつけた、圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システムを示す。
【図８Ｅ】図８Ｅは、いくつかの実施形態による、フィラメントを含み、アーム側に鞘をつけ、２片のカプセルでカプセル封入されている、圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システムを示す。
【図８Ｆ】図８Ｆは、いくつかの実施形態による、フィラメントを含み、アーム側に鞘をつけ、２片のカプセルでカプセル封入されている、圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システムを示す。
【図８Ｇ】図８Ｇは、いくつかの実施形態による、カプセル封入された、圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システムを示す。
【図９】図９は、いくつかの実施形態による、種々のコーティング配合物の静止摩擦係数データを示す。
【図１０Ａ】図１０Ａは、いくつかの実施形態による、各種コーティング重量での胃内滞

留剤形展開時間についてのデータを示す。
【図１０Ｂ】図１０Ｂは、いくつかの実施形態による、各種コーティング重量での胃内滞留剤形展開時間についてのデータを示す。
【図１１】図１１は、いくつかの実施形態による、コーティングされた胃内滞留剤形とコーティングしていない胃内滞留剤形とを比較するデータを示す。
【図１２】図１２は、２個のエンローブ処理する配合物についてのコーティングしていない展開時間を示す。
【図１３】図１３は、図１２にも描写した２個のエンローブ処理する配合物についてのｐＨ３とｐＨ７との両方での展開時間を示す。
【図１４Ａ】図１４Ａは、いくつかの実施形態による、展開時間を試験するために使用されるＩｎｓｔｒｏｎ試験道具を示す。
【図１４Ｂ】図１４Ｂは、いくつかの実施形態による、静止摩擦係数を試験するための特別注文のスレッドの図を示す。そして、
【図１４Ｃ】図１４Ｃは、いくつかの実施形態による、静止摩擦係数を試験するための特別注文のスレッドの図を示す。
【発明を実施するための形態】
【００９９】
本明細書では胃内滞留システム用のカプセル及びカプセルコーティングについて記載する。本明細書中で提供されるカプセル及びカプセルコーティングを使用する胃内滞留剤形の調製方法も提供する。胃内滞留システムは上述した通り、この胃内滞留システムを折り畳まれた又は崩壊した形態にしてから患者に投与するよう設計される（すなわち、薬剤送達デバイスを飲み込むことができ、患者の胃まで容易に通過できるようにする）。胃内滞留システムが患者の胃に入ると、展開して開いた形態をとる。胃内滞留システムが物理的に開いたり展開したりすると、剤形は有効な大きさ（すなわち、開いた形態の胃内滞留システム）となるが、これは大きすぎて患者の幽門弁（胃と大腸間の開口部）を通過することができない。配置、又は拡張した胃内滞留システムは、患者の胃に所定の期間（例えば、２４時間、４８時間、７日間、１０日間など）留まることができる。
【０１００】
しかしながら、胃内滞留システム特有の難題は、胃内滞留システムが開くこと／展開することを制御することである。展開が早すぎたり（例えば、患者の食道で）遅すぎたり（例えば、患者の腸で）する胃内滞留システムは望ましくない。全く展開できない胃内滞留システムは、折り畳まれた形態で患者の胃腸管を完全に通過することができる。これらの仮説状況の各々においては、胃内滞留システムは、患者の胃に治療薬（例えば、活性な医薬成分）を正しく送達できない。
【０１０１】
したがって、本明細書中に提供されるカプセル及びカプセルコーティングは、治療薬を患者の胃に効果的に送達するように胃内滞留システムの配置を良好に制御するよう設計されている。特に、本明細書中に提供される実施形態によるカプセル及び／又はカプセルコーティングを備える胃内滞留剤形は、望みの位置で望みの時間、患者の体内で展開し、開いた形態をとりそうである。例えば、胃内滞留剤形を、治療薬を患者の胃に送達するために使用してもよい。したがって、胃内滞留剤形を調製するために使用される特定のカプセル及び／又はカプセルコーティングを、胃内滞留システムの展開が早すぎる（例えば、患者の食道で）、遅すぎる（例えば、患者の腸で）、又は全く展開しないことがないことを確実にするよう特別に配合することができる。
【０１０２】
本明細書中で使用するとき、「胃内滞留システム」とは治療薬を含む剤形のことであり、折り畳まれた形態で患者に投与されるよう構成される。「胃内滞留剤形」又は「エンローブ処理された胃内滞留剤形」は、折り畳まれた胃内滞留システムを含み、配置までの間この胃内滞留システムを折り畳まれた形態に保持するよう構成される。胃内滞留剤形は、本明細書中に記載された実施形態によるカプセル及び／又はカプセルコーティングを含んで

もよい。さらに、「展開時間」とは、胃内滞留システムが開いた形態をとるのにかかる時間として定義される。

【０１０３】

いくつかの実施形態においては、カプセルは胃内滞留システムを折り畳まれた形態に保持するよう構成される鞘又はバンドを含んでもよい。鞘又はバンドにより折り畳まれた形態に折り畳まれ、保持された胃内滞留システムを、カプセルによりカプセル封入してもよい。

【０１０４】

いくつかの実施形態においては、カプセル封入された胃内滞留システムを、胃内滞留システムの解放を制御するよう配合されたカプセルコーティングによりコーティングしてもよい。例えば、カプセル封入された胃内滞留システムを逆腸溶性コーティングによりコーティングしてもよい。逆腸溶性コーティングがあるとカプセルを患者の胃で溶解しやすくすることができ、胃内滞留システムが開いた形態をとるよう解放できるよう、カプセル及びカプセルコーティングを胃内部で確実に溶解する。逆腸溶性コーティングがあるとまた、このカプセルが患者の食道及び／又は腸で溶解するのを阻止することができ、胃内滞留システムの解放が早すぎる及び／又は遅くなることを防ぐ。いくつかの実施形態において、このコーティングはポリマーを含んでもよい。いくつかの実施形態において、このコーティングは可塑剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において、このコーティングは粘着防止剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において、このコーティングは水和剤を含んでもよい。

【０１０５】

胃内滞留システム並びに胃内滞留システムの解放を制御することができるカプセル及びカプセルコーティングの一般原理を以下に記載する。

【０１０６】

胃内滞留システムの一般原理

胃内滞留システム及び治療薬を患者に送達するための操作方法の説明を以下に提供する。特に、以下の論述には、胃内滞留システムは患者に治療薬を長期間にわたり送達するようどのように設計されているか、胃内滞留システムは投与用にどのように設計されているか、胃内滞留システムを患者の胃に展開し、患者の胃に治療薬を送達するようどのように設計されているか、治療薬を患者に送達するように、胃内滞留システムの治療薬をデバイスからどのように溶出するか、胃内滞留システムはどのように胃を通過するか、及び胃内滞留システムはいくつかの特定の安全対策を説明するようどのように設計されているかが含まれる。

【０１０７】

胃内滞留剤形は、嚥下により、栄養管により、胃管により、その他の方法により患者の胃に送達するよう設計することができる。一旦胃内滞留剤形を胃内の正しい位置に配置すると、所望の滞留時間（例えば、３日間、７日間、２週間等）胃の中に保持することができる。胃の中の正しい位置に正しく配置された胃内滞留剤形は、胃と小腸を隔てる幽門弁の通過に抵抗する。胃内滞留剤形は、滞留時間にわたり放出量を制御して治療薬（すなわちＡＰＩ又は薬剤）を放出することができる。胃の中に滞留している間、剤形は食物又は他の胃内容物の正常な通過を妨げてはならない。一旦所望の滞留時間が経過すると、剤形は胃から排出され（すなわち幽門弁を通過し）、患者から容易に排除される。

【０１０８】

胃内滞留システムを患者に投与するために、この胃内滞留システムを嚥下するか又は他の方法で投与するのに十分な小さい形状に折り畳んでもよい。いくつかの実施形態において、折り畳まれた胃内滞留システムは、患者が嚥下できるカプセル又は他の容器内に保持される。いくつかの場合において、胃内滞留システムを、胃瘻管、栄養管、胃管、又は胃への他の投与経路を介して患者に送達してもよい。胃内滞留システムを折り畳み、カプセル封入する例については以下にさらに詳細を提供する。

【０１０９】

図１Ａ～１Ｃには、折り畳み可能な又は圧縮可能な胃内滞留システムの例が提供される。具体的には、図１Ａ～１Ｃに示される折り畳み可能な又は圧縮可能な胃内滞留システムは、展開した形態で提供される。

【０１１０】

例えば、図１Ａに示す環状設計胃内滞留システム１００は、二重らせんにねじることができる。特に、胃内滞留システム１００は、キャリア重合体－薬剤部材１０２及び結合部１０４を含む。いくつかの実施形態においては、結合部１０４は連結ポリマーを含んでもよい。いくつかの実施形態においては、胃内滞留システム１００を、折り畳まれた形態でカプセル中に詰め込むために、１つ又は複数の連結ポリマー継手１０４で折り畳むか、又はらせん状にねじることができる。一旦カプセルが胃の中で溶解すると、胃内滞留システム１００は、開いた、又は展開した形態の円形に展開し、幽門弁の通過を妨げる。

【０１１１】

図１Ｂに示す通り胃内滞留システム１００はまた、いくつかの実施形態による星型（星状）であってもよい。いくつかの実施形態において星型胃内滞留システム１００は、中央エラストマー１０６を囲んで構築される。中央エラストマー１０６は、放射状に突き出た、１つ又は複数の細長い部材１０８、すなわち「アーム」を含んでもよい。アームをキャリア重合体－薬剤部材１０２及び連結ポリマーを含む結合部１０４により形成してもよい。１つ又は複数の重合体－薬剤部材１０２及び結合部１０４は共に、この「星型」形態の「アーム」を構成する。エラストマー１０６があると、カプセル内に詰め込むために胃内滞留システム１００を折り畳むことができる。

【０１１２】

図１Ｃは、いくつかの実施形態による３本の「アーム」を含む胃内滞留システム１００を示す。この形態でも、３本の「アーム」が放射状に延びる中央エラストマー１０６を含んでもよい。３本のアームの各々はさらに、重合体－薬剤部材１０２及び結合部１０４を含む。

【０１１３】

図２は、いくつかの実施形態による折り畳まれた胃内滞留システム２００を示す。示す通り、このデバイスは中央エラストマー２０６の位置で折り畳むことができ、各「アーム」の端部をまとめる。この図にはまた、各アームのキャリア重合体－薬剤部材１０２及び結合部１０４がどのように折り畳まれた形態に向くことができるかも示される。

【０１１４】

折り畳まれた形態の胃内滞留システム１００を鞘又はバンドにより拘束する（すなわち、折り畳まれた形態に保持する）ことができる。いくつかの実施形態においては、折り畳まれた形態の胃内滞留システム（鞘又はバンドの有無に関わらず）をカプセルでカプセル封入して胃内滞留剤形を形成してもよい。いくつかの実施形態においては、胃内滞留剤形を逆腸溶性コーティングでコーティングして患者の胃の中での胃内滞留システムの展開を確実にしてもよい。

【０１１５】

一旦胃内滞留剤形が患者の胃に到達すると、胃内滞留剤形のカプセル及び／又はカプセルコーティングは溶解／開いて、折り畳まれた胃内滞留システムを放出することができる。放出されると、胃内滞留システムは展開して図１Ａ～１Ｃに提供されるような環状又は星型などの、開いた形態をとる。開いた胃内滞留システムの寸法は、デバイスが胃の中に留まるべき期間の間、デバイスが幽門弁を通過するのを防ぐのに適した寸法である。いくつかの実施形態においては、折り畳まれた胃内滞留システムはまた、カプセルが破損した場合に胃内滞留システムの早い展開を防ぐことができる可溶性保持バンド又は鞘によって固定されてもよい。

【０１１６】

胃の中にある間、胃内滞留システムは、消化及び胃又は胃腸管の他の正常な機能と適合する。胃内滞留システムは、胃を出て幽門弁を通って十二指腸に至る糜粥（部分的に消化された食物）又は他の胃の内容物の通過を妨害も邪魔もしない。

【０１１７】
一旦カプセルから胃の中に放出されると、胃内滞留システムの治療薬が奏効し始める。いくつかの実施形態においては、胃内滞留システムは、複数のキャリア重合体－薬剤部材を含む。キャリア重合体－薬剤部材は、キャリア重合体、分散剤、及び治療薬（又はその塩）を含んでもよい。複数のキャリア重合体－薬剤部材は１つ又は複数の連結ポリマー部材によって互いに連結される。治療薬を、システムの所望の滞留期間にわたり、キャリア重合体－薬剤部材から患者の胃液に溶出することができる。治療薬の放出量は、キャリア重合体－薬剤部材の適切な配合によって制御され、これには、キャリア重合体－薬剤部材の配合物に分散剤を使用すること、及び治療薬をキャリア重合体及び分散剤と混合する前に治療薬を所望の大きさの粒子にまで粉砕することを含む。

【０１１８】
いくつかの実施形態においては、胃内滞留システムは、胃内滞留システムのアーム間にフィラメント（又は「ウェビング」）を含んでもよい。フィラメントを有する胃内滞留システムは、胃内滞留システムの胃内滞留を改善するのに役立つことができる。具体的には、フィラメントを使用すると、胃内滞留時間をより一貫させ及び／又は胃内滞留時間をより長くするのに役立つことができる。したがって、フィラメントを含む胃内滞留システムを用いると、胃内滞留時間がより予測可能及び／又はより制御可能となってもよい。胃内滞留時間が予測可能及び／又は制御可能な胃内滞留システムを用いると、胃内滞留システムが胃を通過して胃腸管（すなわち、腸）で遅れて展開する、又は全く展開せずに胃腸管を通過する可能性を最小限にすることができる。これらの起こり得る事態の各々においては、胃内滞留剤形の治療薬は意図した通りに患者に送達されない。

【０１１９】
いくつかの実施形態においては、胃内滞留システム周囲に円周状に巻かれ、胃内滞留システムのアームを結合するフィラメントは、例えば、患者の胃の幽門部の通過が早すぎることを防ぐのに役立つことができる。

【０１２０】
さらに、胃内滞留システムの外面にコーティングを施してもよい。このコーティングには、追加の治療薬あるいは治療薬の放出又は胃内滞留システムの滞留時間に影響することができる薬剤を含めてもよい。

【０１２１】
一旦所望の滞留時間が経過すると、胃内滞留システムは胃から排出される。そうするために、胃内滞留システムの各種部材は弱化又は劣化するよう設計される。システムの特定の寸法もまた考慮される。未変性な、開いた形態においては、胃内滞留システムは幽門弁の通過に抵抗するよう設計されている。胃内滞留システムの連結ポリマー部材はしかしながら、胃の中で特定の滞留時間中に徐々に劣化するように選択される。連結ポリマー部材が劣化により十分弱化すると、胃内滞留システムは臨界抵抗性を失って圧縮するか又は大きさが減少し、小さな断片に分解されてもよい。大きさが減少した剤形及び小さな断片のどれでも幽門弁を通過するよう設計されている。システムは次いで、腸を通過し、患者から排出される。いくつかの実施形態においては、一旦滞留時間を経過すると胃内滞留システムが多数の小さな断片に分解されなくても無傷で幽門弁を通過できるように、胃内滞留システムを軟質材料から作製してもよい。

【０１２２】
胃内滞留システム及び胃内滞留剤形の設計時及び投与時に説明する安全上の考慮すべき問題がいくつかある。特に重要なのは、胃に到達するまで胃内滞留システムが折り畳まれた形態のままでいることである。もし患者の胃に到達する前に胃内滞留システムが開いたり展開したりしたら、患者は食道閉塞の危険を冒すことになる。同様に、完全な胃内滞留剤形が開かずに、胃内滞留システムが開いた形態に拡張せずに幽門弁を通過すると、患者の腸の中でそうなり、腸閉塞を生じる危険がある。したがって、本明細書中に記載された実施形態によるカプセル及びカプセルコーティングは、患者の安全性を改善させるために胃内滞留システムの展開を制御するよう設計されている。

【０１２３】
胃内滞留システムの例は、国際出願ＰＣＴ／ＵＳ２０１８／０５１８１６号明細書、国際公開第２０１５／１９１９２０号パンフレット、国際公開第２０１７／０７０６１２号パンフレット、国際公開第２０１７／１００３６７号パンフレット、国際公開第２０１８／０６４６３０号パンフレット、国際公開第２０１７／２０５８４４号パンフレット、国際公開第２０１８／２２７１４７号パンフレット、及び米国特許出願第６２／９３３，２１１号明細書に見出すことができ、これらの各々はその全体を本明細書に援用される。
【０１２４】
胃内滞留システム用のカプセル
以下に鞘（又はバンド）及びカプセル（ハードシェルカプセルなど）の両者を含む、胃内滞留システム用のカプセルを説明する。特に、以下に記載する鞘／バンドを、胃内滞留システムを折り畳まれた形態に保持するために使用してもよい。カプセルは、胃内滞留システムを（鞘の有無に関わらず）カプセル封入し、胃内滞留システムを患者の胃の中で放出する時を制御するために使用してもよい。
【０１２５】
カプセルは、胃内滞留システムの性能を強化するよう本明細書中に提供される実施形態にしたがって開発された。具体的にはカプセルは、投与時と胃に到達した時間との間、胃内滞留システムを折り畳まれた形態に保持するよう開発された。一旦胃内滞留剤形が胃に到達すると、カプセルは迅速に開く及び／又は溶解するよう構成される。迅速に開く又は迅速に溶解するカプセルを用いると、胃内滞留システムが幽門弁を通過する前に胃内部で確実に放出することができる。
【０１２６】
胃のデバイスを折り畳まれた形態に機械的に保持する鞘
いくつかの実施形態においては、本明細書中に記載される胃内滞留剤形は、「鞘」又は「バンド」を含んでもよい。鞘又はバンドは、胃内滞留システムを折り畳まれた形態に拘束することができる。カプセルと共に使用する場合鞘は、カプセルにかかる外向きの圧力を低減してもよい。これによりカプセルが破損し、胃内滞留システムの展開が早くなるいかなる危険も低減することができる。鞘はさらに、第２の保持層を提供し（カプセルと共に使用する場合）、また剤形を折り畳まれた状態に保つ能力を失うに違いなく、それにより投与時だが胃に配置する前に早く分解する可能性を低減する。したがって、カプセルが故障した場合に、鞘は胃内滞留システムの早い展開から保護する第２の層を提供する。
【０１２７】
図３Ｂは、いくつかの実施形態による鞘３１２によって拘束された圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム３１０を示す。示されるように、折り畳まれた形態の胃内滞留システム３１０は、アーム端部で鞘３１２によって蓋をされる。
【０１２８】
図４Ｂは、いくつかの実施形態による鞘４１２によって拘束された圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム４１０を示す。図３Ｂの鞘３１２とは違って、図４Ｂの鞘４１２には２個の開口端部が含まれる。したがって、圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム４１０は、胃内滞留システム４１０が鞘４１２の両開口端部で露出するよう、鞘４１２を通過する。図３Ｂのものと同様に、胃内滞留システム４１０は、胃内滞留システム４１０のアーム端部で鞘４１２により拘束される。
【０１２９】
いくつかの実施形態において鞘は、ゼラチンを主材料としてもよい。いくつかの実施形態において鞘は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）を主材料としてもよく、又はプルランを主材料としてもよい。他の適した材料（例えば、カラゲニン、デンプン、セルロースなど）もまた、鞘に含むことができる。適した鞘は例えば、ＶＣａｐｓ（登録商標）ＨＰＭＣ，ＶＣａｐｓ（登録商標）Ｐｌｕｓ　ＨＰＭＣ，Ｐｌａｎｔｃａｐｓ（登録商標）、又はＣｏｎｉＳｎａｐ（登録商標）であってもよい。
【０１３０】

いくつかの実施形態においては、鞘の大きさ及び／又は厚さを、胃内滞留システムの展開時間を制御するよう最適化してもよい。胃内滞留システムを速く放出するために、例えばシェル厚さが薄い鞘を使用してもよい。いくつかの実施形態においては、胃内滞留システムをゆっくり放出するために、シェル厚さが厚い鞘を使用してもよい。いくつかの実施形態においては、胃内滞留剤形からの胃内滞留システムの放出を制御するために、長さ及び／又は幅が短い鞘を使用してもよい。いくつかの実施形態においては、胃内滞留剤形からの胃内滞留システムの放出を制御するために、長さ及び／又は幅が大きい鞘を使用してもよい。長さ／幅が大きい鞘を使用すると例えば、胃内滞留システムの放出を遅延させるのに役立つことができる。いくつかの実施形態においては、長さ／幅が短い鞘を、胃内滞留システムの放出を速めるために使用してもよい。いくつかの実施形態においてはまた、折り畳まれた胃内滞留システムへの鞘の配置を、展開時間を制御するよう最適化してもよい。鞘の位置を例えば、折り畳み力に関して及び／又は体の体位及び／又はカプセルのキャップに関して最適化してもよい。

【０１３１】

実施形態にはさらに、鞘と折り畳まれた胃内滞留システムの間にウィッキング剤を含むことができるものもある。ウィッキング剤を用いると胃内滞留システムを速く展開しやすくすることができる。いくつかの実施形態においてウィッキング剤は、親水性ポリマー、吸湿性ポリマー、吸湿性湿潤剤、及び／又は保水剤を含んでもよい。ポリマーの例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デンプン、ペクチン、キトサン、アルギン酸塩などの多糖類系ポリマー、ゼラチン、コラーゲン、シルクフィブロインなどの他の天然又は半合成ポリマー、及び／又はポリエチレングリコール、ポリエチルグリコールーポリプロピレングリコールジー及びトリーブロック共重合体、ポリビニルピロリドン及びこれらの誘導体などの非セルロース合成ポリマーを挙げることができる。非ポリマー性ウィッキング剤としては、ポリソルベート、グリセロール、プロパンジオール、スクロース、グルコース、デキストロース、マンニトール、マルチトール、マンノース及び各種塩などの糖類を含む湿潤剤及び保水材を挙げることができる。

【０１３２】

胃内滞留システムをカプセル封入するためのカプセル

上述し、図２及び３に提供した「鞘」又は「バンド」に加えて、剤形が胃に到達するまで胃内滞留システムを折り畳まれた形態に保持するために、カプセルをやはり使用してもよい。鞘に加えて、又は鞘の代わりにカプセルを使用してもよい。

【０１３３】

カプセルは、保護、盲検能力、及び優れたコーティング接着力を含む各種利点を示してもよい。カプセルは例えば、物理的衝撃及び外的環境因子（湿度など）に対する抵抗性を提供する。この保護層があると、胃内滞留剤形の有効寿命を改善することができ、輸送中に保護することができる。カプセルはそのうえ、盲検を考慮して（すなわち、臨床試験での使用のため）不透明である。カプセルはさらに、カプセルコーティングに適した面を提供する（以下に詳述する）。本明細書中に記載される実施形態によるカプセルコーティングは、カプセルの面に対して適切に接着する。

【０１３４】

上述した通り、本明細書中に提供する実施形態によるカプセル及び／又は鞘は、患者を食道での展開から保護するよう設計される。ｐＨ７．０環境中（すなわち、およそ食道のｐＨ）におけるカプセル及び／又は鞘の展開時間は例えば、５～１８０分、２０～１２０分、又は２０～６０分であってもよい。いくつかの実施形態においては、水性ｐＨ７．０環境中におけるカプセル及び／又は鞘の展開時間は、１８０分未満、１６０分未満、１４０分未満、１２０分未満、１００分未満、８０分未満、６０分未満、５０分未満、４０分未満、３０分未満、２５分未満、又は２０分未満であってもよい。いくつかの実施形態においては、水性ｐＨ７．０環境中におけるカプセル及び／又は鞘の展開時間は、１５分より長い、２０分より長い、２５分より長い、３０分より長い、４０分より長い、５０分より長い、６０分より長い、８０分より長い、１００分より長い、１２０分より長い、１４０

分より長い、又は１６０分より長くてもよい。
【０１３５】
本明細書中に提供する実施形態によるカプセル及び／又は鞘をまた、胃の環境中で迅速に溶解し及び／又は開くよう設計することができる。上述した通り、一旦胃内滞留剤形が胃に到達すると、胃内滞留剤形は迅速に溶解及び／又は開いて胃内滞留システムを胃の中に放出し展開するはずである。もしカプセル及び／又は鞘が迅速に溶解／開きそびれると、胃内滞留剤形は胃内滞留システムを放出する前に幽門弁を通過する危険がある。したがって、本明細書中に提供する実施形態によるカプセル及び／又は鞘は、迅速に一貫して溶解／開くよう設計される。いくつかの実施形態においては、カプセル及び／又は鞘の溶解／開くことは、ｐＨが低いとほとんど又は全く信頼性がない。
【０１３６】
そのうえ、本明細書中に提供する実施形態により胃内滞留システムをカプセルでカプセル封入すると、嚥下しやすくするための（食道での停滞を防ぐ）つるつるした粘着性のない面を可能とし、べたべたせず、欠点のない加工、貯蔵及び輸送段階を可能とする。
【０１３７】
いくつかの実施形態においては、このカプセルはゼラチンを主材料としてもよい。いくつかの実施形態においては、カプセル及び／又は鞘はヒドロキシプロピルメチルセルロース（ＨＰＭＣ）を主材料としてもプルランを主材料としてもよい。他の適した材料（カラゲニン、デンプン、セルロースなど）をまた、カプセル及び／又は鞘に含んでもよい。適したカプセルとしては、ＶＣａｐｓ（登録商標）ＨＰＭＣ、ＶＣａｐｓ（登録商標）Ｐｌｕｓ　ＨＰＭＣ、Ｐｌａｎｔｃａｐｓ（登録商標）、又はＣｏｎｉ－Ｓｎａｐ（登録商標）を挙げることができる。
【０１３８】
いくつかの実施形態においては、以下に詳述するコーティングに加えて、カプセルの大きさ及び／又は厚さを、胃内滞留システムの展開時間を制御するよう最適化してもよい。例えば、胃内滞留システムを速く放出するために、シェル厚さが薄いカプセルを使用してもよい。いくつかの実施形態においては、胃内滞留システムをゆっくり放出するために、シェル厚さが厚いカプセルを使用してもよい。いくつかの実施形態においては、胃内滞留剤形からの胃内滞留システムの放出を制御するために、長さ及び／又は幅が小さいカプセルを使用してもよい。いくつかの実施形態においては、胃内滞留剤形からの胃内滞留システムの放出を制御するために、長さ及び／又は幅が大きいカプセルを使用してもよい。例えば、長さ／幅が大きいカプセルを用いると、胃内滞留システムの放出を遅延させるのに役立つことができる。いくつかの実施形態においては、胃内滞留システムの放出を速めるために、長さ／幅が短いカプセルを使用してもよい。
【０１３９】
折り畳まれた胃内滞留システム（鞘で拘束された又は拘束されない）を、任意の適切なカプセル封入技術を使用して２片のカプセルに挿入してもよい。胃内滞留システムを例えば、手作業で折り畳み、カプセル封入してもよい。いくつかの実施形態において鞘は、サイズ０又は０ＥＬのカプセルキャップであってもよい。一旦鞘によって拘束されると、胃内滞留システムを２片のカプセルの本体の中の胃内滞留システムの鞘のついた端部によりカプセル封入することができる。胃内滞留システムに鞘をつけるために０又は０ＥＬのカプセルキャップを使用するなら、鞘のついた胃内滞留システムをカプセル封入するために例えば少し大きいカプセル（例えばサイズ００ＥＬのカプセル）を使用してもよい。いくつかの実施形態においては、折り畳まれた胃内滞留システムを鞘を使わずにカプセル封入してもよい。
【０１４０】
図３Ａ～３Ｄ及び図４Ａ～４Ｄには、いくつかの実施形態によるカプセル封入のステップが示される。図３Ａ～３Ｄの鞘３１２は、折り畳まれた胃内滞留システム３１０の一端にうまくはまる完全なキャップである。図４Ａ～４Ｄの鞘４１２は、開口上部及び開口下部を有する円柱形状である。図３Ａには特に、鞘３１２と共に折り畳まれた胃内滞留システ

ム３１０が示される。図３Ｂには、胃内滞留システム３１０を折り畳まれた形態に拘束する鞘３１２が示される。図３Ｃには、２片のカプセルの本体３１４内へ挿入されている鞘３１２を含む胃内滞留システム３１０が示される。図３Ｄには、鞘３１２及び２片のカプセルのキャップ３１６でふたをされている胃内滞留システムを含む本体３１４が示される。

【０１４１】

同様に図４Ａには、鞘４１２と共に折り畳まれた胃内滞留システム４１０が示される。図４Ｂには、胃内滞留システム４１０を折り畳まれた形態に拘束する鞘４１２が示される。図４Ｃには、２片のカプセルの本体４１４内へ挿入されている鞘４１２を含む胃内滞留システム４１０が示される。図４Ｄには、２片のカプセルのキャップ４１６でふたをされている鞘のついた胃内滞留システム４１０を含む本体４１４が示される。

【０１４２】

鞘及び／又は２片のカプセルの形態はそのうえ、胃内滞留剤形によって変化してもよい。いくつかの実施形態においては、胃内滞留システムのコア側及びアーム側に対する鞘及び／又は２片のカプセルの配置が、胃内滞留システムの展開時間に影響を及ぼしてもよい。

【０１４３】

図５Ａ～５Ｃには、鞘及び２片のカプセルの配置についての２，３の異なる形態が示される。具体的には図５Ａには、圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム５１０Ａが示される。示されるように、カプセル鞘５１２Ａにより胃内滞留システム５１０Ａに鞘をつけることができる。図５Ａには折り畳まれた胃内滞留システム５１０Ａのコア側に鞘をつけた胃内滞留システム５１０Ａが示されている。胃内滞留システム５１０Ａはしかしながら、いくつかの実施形態においてはアーム側に鞘をつけてもよい。この図では、胃内滞留システム５１０Ａのコア側の色を濃くしてある。圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム５１０Ａの反対側はアーム側であり、ここでは胃内滞留システムが折り畳まれるとアームが１点に集まる。一旦鞘５１２Ａを圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム５１０Ａ上に配置すると、鞘をつけた圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム５４０Ａが形成される。

【０１４４】

図５Ｂには、２片のカプセルでカプセル封入されている鞘をつけた圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム５４０Ｂが示される。この図では図５Ａの鞘をつけた圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム５４０Ａのものと同様に、鞘をつけた圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム５４０Ｂは、胃内滞留システムのコア側に鞘がつけられている。２片のカプセルのキャップ５１６Ｂは、鞘をつけた圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム５４０Ｂの鞘上（すなわち、胃内滞留システムのコア側）に配置される。２片のカプセルの本体５１４Ｂは、圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システムのアーム側上に配置される。キャップ５１６Ｂ及び本体５１４Ｂの両方（すなわち、２片のカプセルの両片）が鞘をつけた圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム５４０Ｂに配置されると、カプセル封入された胃内滞留剤形５４２が形成される。そのうえ、キャップ５１６Ｂ及び本体５１４Ｂはある程度部分的に重なって外部環境からカプセル封入された胃内滞留剤形５４２Ｂを保護するシールを形成してもよい。

【０１４５】

図５Ｃにもやはり、２片のカプセルでカプセル封入された鞘をつけた圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム５４０Ｃが示される。しかしながら図５Ｂの鞘をつけた圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム５４０Ｂとは異なり、鞘をつけた圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム５４０Ｃは、２片のカプセルのうちの本体、本体５１４Ｃが鞘をつけた圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム５４０Ｃの鞘をすっぽり包むように、２片のカプセルでカプセル封入される。２片のカプセルのキャップ、キャップ５１６Ｃは、圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システムのアーム側上に配置される。キャップ５１６Ｃ及び本体５１４Ｃはある程度部分的に重なって外部環境からカプセル封入された胃内滞留剤形５４２Ｂを保護するシールを形成してもよい。

【０１４６】
胃内滞留剤形用のカプセルコーティング
以下に胃内滞留システム用のカプセルコーティングについて記載する。以下に記載するカプセルコーティングは特に、胃内滞留剤形が食道の中にあるときにカプセルの溶解／開口を遅延させるために使用してもよい。いくつかの実施形態においては以下に記載するカプセルコーティングは、胃内滞留剤形が胃の中にあるときにカプセルが開口するのを加速してもよい。カプセルコーティングは以下に記載する通り、保護的水分バリアを提供し、胃での溶解を助長し、食道の通過を助長してもよく、そして患者により心地よい投与を経験させてもよい。
【０１４７】
本明細書中に記載するカプセルをいくつかの実施形態において、静止摩擦係数が小さい逆腸溶性のポリマーでコーティングしてもよい。静止摩擦係数が小さい逆腸溶性のポリマーでコーティングすると、コーティングされたカプセルの食道の通過を助長するのに役立つことができ、丸薬による食道炎の危険を最小化する。具体的には、コーティング中に逆腸溶性ポリマー及び／又はステアリン酸マグネシウムが存在すると、剤形の静止摩擦係数を低減させることができる。ドキシサイクリン、テトラサイクリン、クリンダマイシン、他の抗生物質、塩化カリウム、ビスホスホネート、及び非ステロイド性抗炎症薬などの特定の薬剤／ＡＰＩには特に、食道炎を引き起こしやすいものもある。これらのＡＰＩの一部が食道炎を引き起こすならば、健康の危険が生じることがある。したがって、カプセルが確実に食道を容易に通過できるようにすると、食道炎を防ぐのに役立つことができる。
【０１４８】
いくつかの実施形態においては、静止摩擦係数が小さい逆腸溶性のポリマーコーティングを剤形の外面に適用してもよい。適した剤形としては例えば、錠剤、カプセル、又はエンローブ処理された胃内滞留システムを挙げることができる。いくつかの実施形態においてコーティングされた剤形は、ＡＰＩを有する胃内滞留システムを含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされた剤形は、胃内滞留システムを有さないＡＰＩであってもよい。
【０１４９】
いくつかの実施形態においては、静止摩擦係数が小さい逆腸溶性のポリマーコーティングでコーティングされた剤形の静止摩擦係数は、コーティングされていない剤形の静止摩擦係数より小さくてもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされた剤形の静止摩擦係数は、０．０２～０．３又は０．０５～０．２であってもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされた剤形の静止摩擦係数は、０．３未満、０．２５未満、０．２未満、０．１５未満、０．１未満、又は０．０５未満であってもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされた剤形の静止摩擦係数は、０．０２より大きい、０．０５より大きい、０．１より大きい、０．１５より大きい、０．２より大きい、又は０．２５より大きくてもよい。
【０１５０】
いくつかの実施形態において
【０１５１】
【数３】

$$\frac{\text{コーティングされた剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていない剤形の静止摩擦係数}}$$

【０１５２】
は、０．２～０．８であってもよい。いくつかの実施形態において
【０１５３】
【数４】

$$\frac{\text{コーティングされた剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていない剤形の静止摩擦係数}}$$

【０１５４】
は、０．８未満、０．７未満、０．６未満、０．５未満、０．４未満、又は０．３未満であってもよい。いくつかの実施形態において
【０１５５】
【数５】

$$\frac{\text{コーティングされた剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていない剤形の静止摩擦係数}}$$

【０１５６】
は、０．２より大きい、０．３より大きい、０．４より大きい、０．５より大きい、０．６より大きい、又は０．７より大きくてもよい。
【０１５７】
いくつかの実施形態においてコーティングされた剤形の静止摩擦係数は、コーティングされていない剤形の静止摩擦係数の５～８０％、２０～８０％、又は５０～８０％であってもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされた剤形の静止摩擦係数は、コーティングされていない剤形の静止摩擦係数の８０％未満、７０％未満、６０％未満、５０％未満、４０％未満、３０％未満、２０％未満、又は１０％未満であってもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされた剤形の静止摩擦係数は、コーティングされていない剤形の静止摩擦係数の５％より大きい、１０％より大きい、２０％より大きい、３０％より大きい、４０％より大きい、５０％より大きい、６０％より大きい、又は７０％より大きくてもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされた剤形の静止摩擦係数は、コーティングされていない剤形の静止摩擦係数より０．０５～０．３５、又は０．１～０．２小さくてもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされた剤形の静止摩擦係数は、コーティングされていない剤形の静止摩擦係数より０．３５未満、０．３未満、０．２５未満、０．２未満、０．１５未満、０．１未満、又は０．０８未満だけ小さくてもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされた剤形の静止摩擦係数は、コーティングされていない剤形の静止摩擦係数より０．０５を超えて、０．０８を超えて、０．１を超えて、０．１５を超えて、０．２を超えて、０．２５を超えて、又は０．３を超えて小さくてもよい。
【０１５８】
コーティングされたカプセルを含む胃内滞留剤形は例えば、水性ｐＨ７．０環境（すなわち、食道環境）に暴露すると、胃内滞留システムを放出し、胃内滞留システムに第１の時間内に開いた形態をとらせてもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされていないカプセルを含むコーティングされていない胃内滞留剤形は、水性ｐＨ７．０環境に暴露すると、胃内滞留システムを放出し、胃内滞留システムに第２の時間内に開いた形態をとらせてもよい。第１の時間はいくつかの実施形態において、第２の時間より長い。第１の時間はいくつかの実施形態において、第２の時間より１５秒～２０分、１分～１５分、又は１分～１０分長くてもよい。第１の時間はいくつかの実施形態において、第２の時間より１５秒を超えて、３０秒を超えて、４５秒を超えて、１分を超えて、３分を超えて、５分を超えて、８分を超えて、１０分を超えて、１２分を超えて、又は１５分を超えて長くてもよい。第１の時間はいくつかの実施形態において、第２の時間より２０分未満、１８分未満、１５分未満、１２分未満、１０分未満、８分未満、５分未満、３分未満、１分

未満、４５秒未満、又は３０秒未満長くてもよい。コーティングされたカプセルを含む胃内滞留剤形及びコーティングされていないカプセルを含むコーティングされていない胃内滞留剤形の組成上の特性は、コーティングを除いて同一であってよい（例えば、カプセルの組成上の特性、胃内滞留システムの組成上の特性、存在するなら、鞘の組成上の特性）。上述した通り、コーティングされたカプセルを含む胃内滞留剤形は、本明細書中に提供する実施形態によるカプセルコーティングを有する。コーティングされていないカプセルを含むコーティングされていない胃内滞留剤形には、カプセルコーティングがない。

【０１５９】

いくつかの実施形態においてコーティングされたカプセルを含む胃内滞留剤形は、水性ｐＨ３．０環境（すなわち、胃の環境）に暴露すると胃内滞留システムを放出し、第３の時間内に胃内滞留システムに開いた形態をとらせてもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされていないカプセルを含むコーティングされていない胃内滞留剤形は、水性ｐＨ３．０環境に暴露すると胃内滞留システムを放出し、第４の時間内に胃内滞留システムに開いた形態をとらせてもよい。第３の時間はいくつかの実施形態において、第４の時間より長い。第３の時間はいくつかの実施形態において、第４の時間より１５秒～２０分、１分～１５分、１分～１０分長くてもよい。第３の時間はいくつかの実施形態において、第４の時間より１５秒を超えて、３０秒を超えて、４５秒を超えて、１分を超えて、３分を超えて、５分を超えて、８分を超えて、１０分を超えて、１２分を超えて、又は１５分を超えて長くてもよい。第３の時間はいくつかの実施形態において、第４の時間より２０分未満、１８分未満、１５分未満、１２分未満、１０分未満、８分未満、５分未満、３分未満、１分未満、４５秒未満、又は３０秒未満長くてもよい。コーティングされたカプセルを含む胃内滞留剤形及びコーティングされていないカプセルを含むコーティングされていない胃内滞留剤形の組成上の特性は、コーティングを除いて同一であってよい（例えば、カプセルの組成上の特性、胃内滞留システムの組成上の特性、存在するなら、鞘の組成上の特性）。上述した通り、コーティングされたカプセルを含む胃内滞留剤形は、本明細書中に提供する実施形態によるカプセルコーティングを有する。コーティングされていないカプセルを含むコーティングされていない胃内滞留剤形には、カプセルコーティングがない。

【０１６０】

本明細書中に提供するカプセルコーティング組成物は、患者の食道（すなわち、ｐＨ７．０）の中での早い展開を防ぐのに役立つために、胃内滞留剤形が胃内滞留システムを放出し、胃内滞留システムに開いた形態をとらせる時間を遅らせることができる。コーティングされた胃内滞留剤形は例えば、水性ｐＨ７．０環境に２０～１２０分、３０～９０分、又は４０～６０分滞留した後胃内滞留システムを放出し、開いた形態をとらせてもよい。コーティングされた胃内滞留剤形は例えば、水性ｐＨ７．０環境に１２０分未満、１００分未満、８０分未満、６０分未満、５０分未満、４０分未満、又は３０分未満滞留した後胃内滞留システムを放出し、胃内滞留システムに開いた形態をとらせてもよい。コーティングされた胃内滞留剤形は例えば、水性ｐＨ７．０環境に２０分を超えて、３０分を超えて、４０分を超えて、５０分を超えて、６０分を超えて、８０分を超えて、又は１００分を超えて滞留した後胃内滞留システムを放出し、胃内滞留システムに開いた形態をとらせてもよい。コーティングされた胃内滞留剤形が食道の中で開くのにかかる時間は、コーティングされた胃内滞留剤形が患者の口から、患者の食道を通過し、患者の胃に到達するまでにかかる時間より長くてもよい。

【０１６１】

本明細書中に提供するカプセルコーティングはまた、カプセルの迅速な溶解／開口、したがって、カプセル内部にカプセル封入された胃内滞留システムの迅速な放出を助長するよう開発されてきた。上述した通り、カプセルが迅速に開口し、胃内滞留システムが胃の中で（例えば、ｐＨ１．５～３．０）迅速に放出されると、胃内滞留剤形が開かずに幽門弁を通過することを防ぐのに役立つことができる。しかしながらいくつかの実施形態においては、コーティングされた胃内滞留剤形は、水性ｐＨ３．０環境に１０秒～３０分、３０

秒～２０分、１分～１０分滞留した後胃内滞留システムを放出し、胃内滞留システムに開いた形態をとらせてもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされた胃内滞留剤形は、水性ｐＨ３．０環境に１０秒を超えて、２０秒を超えて、３０秒を超えて、４０秒を超えて、５０秒を超えて、１分を超えて、２分を超えて、３分を超えて、４分を超えて、５分を超えて、１０分を超えて、１５分を超えて、２０分を超えて、又は２５分を超えて滞留した後胃内滞留システムを放出し、胃内滞留システムに開いた形態をとらせてもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされた胃内滞留剤形は、水性ｐＨ３．０環境に３０分未満、２５分未満、２０分未満、１５分未満、１０分未満、５分未満、４分未満、３分未満、２分未満、１分未満、５０秒未満、４０秒未満、３０秒未満、又は２０秒未満滞留した後胃内滞留システムを放出し、胃内滞留システムに開いた形態をとらせてもよい。

【０１６２】

本明細書中に提供する実施形態によるカプセルコーティングには、ポリマー、可塑剤、粘着防止剤、及び／又は水和補助剤を含めてよい。

【０１６３】

いくつかの実施形態においてポリマーは、逆腸溶性ポリマーであってもよい。逆腸溶性ポリマーは、胃の環境で（例えば、ｐＨ１．５～３．０）カプセルの溶解を促進することができる。逆腸溶性ポリマーはまた、カプセルに水分バリアを提供することができる。適した逆腸溶性ポリマーは、望ましい生理化学的溶解特性、良好なフィルム形成能力を有してもよく、そして薬剤コーティング法（例えば、パンーコーティング）に適してもよい。いくつかの実施形態においては、ポリメタクリレート類が適した逆腸溶性ポリマーである。いくつかの実施形態においては例えば、Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ポリマーが適してもよい。Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ポリマーには、標的薬剤放出を促進するよう特に処方された多種多様なポリメタクリレート系共重合体が含まれる。いくつかの実施形態においてはＥｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｅが適した逆腸溶性ポリマーであってもよい。Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｅは特に、ｐＨ５．０以下の環境で三級アミン基が塩を形成することにより胃液に溶解する。したがってＥｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｅは、中性ｐＨ環境（すなわち、口及び食道の中）では適した水分バリアを提供することができるが、酸性ｐＨ環境（すなわち、胃の中）では容易に溶解する。しかしながら、酸性環境でイオン化及び／又は可溶化して水分浸透速度（下にあるカプセル又はコーティング層への接近）を高めるもののような、他の物質も逆腸溶性ポリマーとして適してもよい。しかしながら、ｐＨ依存性はポリマー自体に要求されていないが、コーティング配合物に他の賦形剤を加えることにより達成してもよい。このコーティング配合物は例えば、低いｐＨで溶解度が強化される小分子添加剤を含んでもよい（例えば、三級アミン、イミダゾール含有化学的存在、など）。いくつかの実施形態においてカプセル上の乾燥カプセルコーティング組成物は、固体全体に対して４０～９５重量％、５０～８０重量％、６０～７０重量％のポリマーを含んでもよい。いくつかの実施形態においてカプセル上の乾燥カプセルコーティング組成物は、固体全体に対して９５重量％未満、９０重量％未満、８５重量％未満、８０重量％未満、７５重量％未満、７０重量％未満、６５重量％未満、６０重量％未満、５５重量％未満、５０重量％未満、又は４５重量％未満のポリマーを含んでもよい。いくつかの実施形態においてカプセル上の乾燥カプセルコーティング組成物は、固体全体に対して４０重量％を超える、４５重量％を超える、５０重量％を超える、５５重量％を超える、６０重量％を超える、６５重量％を超える、７０重量％を超える、７５重量％を超えるポリマー、８０重量％を超える、８５重量％を超える、又は９０重量％を超えるポリマーを含んでもよい。

【０１６４】

いくつかの実施形態において液体カプセルコーティング組成物は（すなわち、カプセルの面上で乾燥する前は、液体である）、３～３０重量％ポリマー、５～２５重量％ポリマー、５～２０重量％ポリマーを含んでもよい。いくつかの実施形態において液体カプセルコーティング組成物は、３重量％を超える、５重量％を超える、８重量％を超える、１０重

量％を超える、１２重量％を超える、１５重量％を超える、１８重量％を超える、２０重量％を超える、又は２５重量％を超えるポリマーを含んでもよい。いくつかの実施形態において液体カプセルコーティング組成物は、３０重量％未満、２８重量％未満、２５重量％未満、２３重量％未満、２０重量％未満、１８重量％未満、１５重量％未満、１２重量％未満、１０重量％未満、８重量％未満、又は５重量％未満のポリマーを含んでもよい。

【０１６５】

コーティング配合物中の可塑剤は、柔軟性、弾性、及び下にあるカプセル面に対するコーティングの接着性を強化することにより、脆性を低減することができる。適した可塑剤としては、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ハロゲン化フェニル及びポロキサマーを挙げることができる。コーティング配合物中で可塑剤として使用することができる特定の化合物には、トリアセチン、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、及びセバシン酸ジブチルを含めることができる。いくつかの実施形態においてカプセル上の乾燥カプセルコーティング組成物は、固体全体に対して１～３０重量％、１～２０重量％、又は１～１０重量％の可塑剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてカプセル上の乾燥カプセルコーティング組成物は、固体全体に対して３０重量％未満、２５重量％未満、２０重量％未満、１５重量％未満、１０重量％未満、９重量％未満、８重量％未満、７重量％未満、６重量％未満、５重量％未満、４重量％未満、３重量％未満、又は２重量％未満の可塑剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてカプセル上の乾燥カプセルコーティング組成物は、固体全体に対して１重量％を超える、２重量％を超える、３重量％を超える、４重量％を超える、５重量％を超える、６重量％を超える、７重量％を超える、８重量％を超える、９重量％を超える、１０重量％を超える、１５重量％を超える、２０重量％を超える、又は２５重量％を超える可塑剤を含んでもよい。

【０１６６】

いくつかの実施形態において液体カプセルコーティング組成物は（すなわち、カプセルの面上で乾燥する前は、液体である）、０．１～５．０重量％、０．２～３．０重量％、０．３～１．０重量％の可塑剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において液体カプセルコーティング組成物は、０．１重量％を超える、０．２重量％を超える、０．３重量％を超える、０．４重量％を超える、０．５重量％を超える、０．６重量％を超える、０．７重量％を超える、０．８重量％を超える、０．９重量％を超える、１．０重量％を超える、１．５重量％を超える、２．０重量％を超える、２．５重量％を超える、３．０重量％を超える、又は４．０重量％を超える可塑剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において液体カプセルコーティング組成物は、５．０重量％未満、４．０重量％未満、３．５重量％未満、３．０重量％未満、２．５重量％未満、２．０重量％未満、１．５重量％未満、１．０重量％未満、０．９重量％未満、０．８重量％未満、０．７重量％未満、０．６重量％未満、０．５重量％未満、０．４重量％未満、０．３重量％未満、又は０．２重量％未満の可塑剤を含んでもよい。

【０１６７】

カプセルコーティング配合物中の粘着防止剤は、加工及び貯蔵時にカプセルがべたべたするのを防ぐのに役立ってもよい。そのうえ、一定の粘着防止剤を用いるとコーティングされたカプセルの潤滑能力を改善し、光沢があり、滑らかな表面仕上げを提供することができる。適した粘着防止剤は、原体―作用剤（タルクなど）及び表面作用剤（ステアリン酸マグネシウムなど）を含んでもよい。いくつかの実施形態においてステアリン酸マグネシウムは特に、コーティングされカプセル封入された胃内滞留システムの静止摩擦係数の低下を促進するのに役立つことができる。いくつかの実施形態においてステアリン酸マグネシウムを含むコーティングは、静止摩擦係数を０．１まで、又は

【０１６８】

【数６】

コーティングされた剤形の静止摩擦係数
―――――――――――――――――
コーティングされていない剤形の静止摩擦係数

【０１６９】
が０．４以下になるよう低下できてもよい。静止摩擦係数が減少したコーティングされカプセル封入された胃内滞留システムは、剤形が患者の食道を通過するのに役立ち、丸薬による食道炎の可能性を最小化することができる。いくつかの実施形態においてカプセル上の乾燥カプセルコーティング組成物は、固体全体に対して１～４０重量％、１～２５重量％、又は１～１０重量％の粘着防止剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてカプセル上の乾燥カプセルコーティング組成物は、固体全体に対して４０重量％未満、３５重量％未満、３０重量％未満、２５重量％未満、２０重量％未満、１５重量％未満、１０重量％未満、９重量％未満、８重量％未満、７重量％未満、６重量％未満、５重量％未満、４重量％未満、３重量％未満、又は２重量％未満の粘着防止剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてカプセル上の乾燥カプセルコーティング組成物は、固体全体に対して１重量％を超える、２重量％を超える、３重量％を超える、４重量％を超える、５重量％を超える、６重量％を超える、７重量％を超える、８重量％を超える、９重量％を超える、１０重量％を超える、１５重量％を超える、２０重量％を超える、２５重量％を超える、３０重量％を超える、又は３５重量％を超える粘着防止剤を含んでもよい。
【０１７０】
いくつかの実施形態において液体カプセルコーティング組成物は（すなわち、カプセルの面上で乾燥する前は、液体である）、０．１～５．０重量％、０．２～３．０重量％、又は０．３～１．０重量％の粘着防止剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において液体カプセルコーティング組成物は、０．１重量％を超える、０．２重量％を超える、０．３重量％を超える、０．４重量％を超える、０．５重量％を超える、０．６重量％を超える、０．７重量％を超える、０．８重量％を超える、０．９重量％を超える、１．０重量％を超える、１．５重量％を超える、２．０重量％を超える、２．５重量％を超える、３．０重量％を超える、又は４．０重量％を超える粘着防止剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において液体カプセルコーティング組成物は、５．０重量％未満、４．０重量％未満、３．５重量％未満、３．０重量％未満、２．５重量％未満、２．０重量％未満、１．５重量％未満、１．０重量％未満、０．９重量％未満、０．８重量％未満、０．７重量％未満、０．６重量％未満、０．５重量％未満、０．４重量％未満、０．３重量％未満、又は０．２重量％未満の粘着防止剤を含んでもよい。
【０１７１】
本明細書中に提供する実施形態によるカプセルコーティング組成物は、水和補助剤を含んでもよい。水和補助剤は、水和を促進することにより胃の環境中でのカプセルの溶解を速めるのに役立ってもよい。適した水和補助剤は、コリドンＰＶＰ１２、コリドンＶＡ６４、ＰＥＧ１０００、低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び結晶性マンニトールを含んでもよい。いくつかの実施形態においてカプセル上の乾燥カプセルコーティング組成物は、固体全体に対して２～５０重量％、５～４０重量％、又は１０～３０重量％の水和補助剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてカプセル上の乾燥カプセルコーティング組成物は、固体全体に対して５０重量％未満、４５重量％未満、４０重量％未満、３５重量％未満、３０重量％未満、２５重量％未満、２０重量％未満、１５重量％未満、１０重量％未満、又は５重量％未満の水和補助剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてカプセル上の乾燥カプセルコーティング組成物は、固体全体に対して２重量％を超える、５重量％を超える、１０重量％を超える、１５重量％を超える、２０重量％を超える、２５重量％を超える、３０重量％を超える、３５重量％を超える、４０重量％を超える、又は４５重量％を超える水和補助剤を含んでもよい。

【０１７２】
いくつかの実施形態において液体カプセルコーティング組成物は（すなわち、カプセルの面上で乾燥する前は、液体である）、０．１～５．０重量％、０．２～３．０重量％、又は０．３～１．０重量％の水和補助剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において液体カプセルコーティング組成物は、０．１重量％を超える、０．２重量％を超える、０．３重量％を超える、０．４重量％を超える、０．５重量％を超える、０．６重量％を超える、０．７重量％を超える、０．８重量％を超える、０．９重量％を超える、１．０重量％を超える、１．５重量％を超える、２．０重量％を超える、２．５重量％を超える、３．０重量％を超える、又は４．０重量％を超える水和補助剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において液体カプセルコーティング組成物は、５．０重量％未満、４．０重量％未満、３．５重量％未満、３．０重量％未満、２．５重量％未満、２．０重量％未満、１．５重量％未満、１．０重量％未満、０．９重量％未満、０．８重量％未満、０．７重量％未満、０．６重量％未満、０．５重量％未満、０．４重量％未満、０．３重量％未満、又は０．２重量％未満の水和補助剤を含んでもよい。

【０１７３】
本明細書中に提供する実施形態によるカプセルコーティング組成物は、多様な溶媒に可溶であってもよい。カプセルコーティング組成物は例えば、水性溶媒及び／又は有機溶媒に可溶であってもよい。適した溶媒の例には、イソプロピルアルコール、アセトン、及び酢酸エチルが含まれる。いくつかの実施形態において溶媒中の液体コーティング組成物は、５５～９７重量％の溶媒を含んでもよい。いくつかの実施形態において溶媒中の液体コーティング組成物は、５５重量％を超える、６０重量％を超える、６５重量％を超える、７０重量％を超える、７５重量％を超える、８０重量％を超える、８５重量％を超える、９０重量％を超える、又は９５重量％を超える溶媒を含んでもよい。いくつかの実施形態において溶媒中の液体コーティング組成物は、９７重量％未満、９５重量％未満、９０重量％未満、８５重量％未満、８０重量％未満、７５重量％未満、７０重量％未満、６５重量％未満、又は６０重量％未満の溶解を含んでもよい。

【０１７４】
本明細書中に提供する実施形態によるカプセルコーティング組成物は、すでに上述したもの以外の追加成分を含んでもよい。例えば、弱酸中で（すなわち、胃の環境で）コーティングの溶解を促進するのに役立てるためにｐＨ－変更緩衝液を使用してもよい。ｐＨ－変更緩衝液の例として、イミダゾール系緩衝液又はカルボン酸で滴定したイミダゾール又はｈｉｓｔａｔｉｄｅ緩衝系を挙げることができる。コーティング組成物に含めることができる他の成分としては、着色剤、香料、乳白剤、及び防腐剤を挙げることができるが、これに限定されない。

【０１７５】
カプセルのコーティングに加えて、鞘を含む胃内滞留剤形はまた、鞘コーティングを含んでもよい。上述したカプセルコーティング組成物とよく似て、鞘コーティング組成物は、胃の環境中での溶解を促進することができる。いくつかの実施形態において鞘コーティング組成物及びカプセルコーティング組成物は、同一であってもよい。いくつかの実施形態において鞘コーティング組成物は、胃の環境でのスリーブ溶解時間を短くして胃内滞留システムを患者の胃で迅速に放出するために水和補助剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において鞘コーティング組成物は、親水性ポリマー及び／あるいは吸湿性ポリマー又は代わりに吸湿性湿潤剤又は保水剤を含んでもよい。ポリマーの例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デンプン、ペクチン、キトサン、アルギン酸塩などの多糖類系ポリマー、ゼラチン、コラーゲン、シルクフィブロインなどの他の天然又は半合成ポリマー、及び／又はポリエチレングリコール、ポリエチルグリコールーポリプロピレングリコールジー及びトリーブロック共重合体、ポリビニルピロリドン及びこれらの誘導体などの非セルロース合成ポリマーを挙げることができる。非ポリマー材料としては、ポリソルベート、グリセロール、プロパンジオール、スクロース、グルコース、デキストロース、マンニトール、マルチトール、マンノース及び各種塩などの

糖類を含んでもよい。
【０１７６】
図６Ａ～６Ｄには、いくつかの実施形態にしたがったカプセル封入及びコーティング加工のステップが示される。図６Ａには、折り畳まれた形態の胃内滞留システム６１０が示される。図６Ｂには、鞘６１２で折り畳まれた形態に拘束された胃内滞留システム６１０が示される。図６Ｃにおいては、鞘をつけた胃内滞留システムがカプセル（本体６１４及びキャップ６１６を含む）中に完全にカプセル封入されている。図６Ｄには、カプセルコーティング６２０でコーティングされた２片のカプセル（本体６１４及びキャップ６１６を含む）が示される。
【０１７７】
エンローブ処理してカプセル封入された胃内滞留システム
以下に折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理するためのコーティング組成物を説明する。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、ポリマー、可塑剤、ゲル化剤及び／又は溶媒を含んでもよい。
【０１７８】
本明細書中で使用されるとき、用語「コーティングする」とは、「エンローブ処理する」を指してもよい。「エンローブ処理する」には、折り畳まれた胃内滞留システムをソフトジェル型シェル材料で囲んで「エンローブ処理した胃内滞留システム」を形成することが含まれる。「コーティングする」とはまた、エンローブ処理した胃内滞留デバイスの外側に適用されるコーティングを指してもよい。
【０１７９】
胃内滞留システムをエンローブ処理するためのコーティング組成物は、胃内滞留システムの展開性能を強化するよう本明細書中に提供する実施形態にしたがって開発されてきた。具体的には、胃内滞留システムをエンローブ処理するためのコーティング組成物は、胃内滞留システムが投与時点と胃に到達する時点の間、圧縮された形態を保持するよう開発されてきた。このコーティングは、一旦胃内滞留剤形が胃に到達すると迅速に溶解するよう設計されている。迅速に溶解するコーティングを用いると、幽門弁を通過する前に胃の内部で確実に胃内滞留システムを放出することができる。
【０１８０】
エンローブ処理した胃内滞留剤形は、従来のカプセルにカプセル封入された胃内滞留システムに対して様々な利点を呈することができる。上で言及した通り、本明細書中に提供する実施形態により折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理するコーティングを用いると、治療薬（及びこの場合では、胃内滞留システム）を悪質な変更から保護することができる。そのうえ、エンローブ処理した胃内滞留剤形は従来のカプセルにカプセル封入されただけの胃内滞留システムよりも嚥下しやすくなってもよく、食道の中での移動時間を短縮し、胃内滞留システムが食道の中で放出され、展開されるいかなる機会も最小化するのに役立ってもよい。
【０１８１】
そのうえ、胃内滞留システムを本明細書中に提供する実施形態によるコーティング組成物でエンローブ処理すると、嚥下しやすくするための（食道での停滞を防ぐ）つるつるした粘着性のない面を可能とし、べたべたせず、欠点のない加工、貯蔵及び輸送段階を可能とする。
【０１８２】
上述した通り、本明細書中に提供する実施形態によるコーティング組成物は、患者を食道での展開から保護するよう設計される。水性ｐＨ７．０環境（すなわち、およそ食道のｐＨ）におけるエンローブ処理した胃内滞留剤形の展開時間は例えば、１５～１２０分、２０～６０分、又は２０～３０分であってもよい。いくつかの実施形態において水性ｐＨ７．０環境におけるエンローブ処理した胃内滞留剤形の展開時間は、１２０分未満、１００分未満、８０分未満、６０分未満、５０分未満、４０分未満、３０分未満、２５分未満、又は２０分未満であってもよい。いくつかの実施形態において水性ｐＨ７．０環境におけ

るエンローブ処理した胃内滞留剤形の展開時間は、１５分を超える、２０分を超える、２５分を超える、３０分を超える、４０分を超える、５０分を超える、６０分を超える、８０分を超える、又は１００分を超えてもよい。

【０１８３】

本明細書中に提供する実施形態によるコーティング組成物はまた、胃の環境中で迅速に溶解するよう設計されてもよい。上述した通り、一旦胃内滞留剤形が胃に到達すると、迅速に溶解して胃内滞留システムを胃の中で展開させるはずである。コーティング材料が迅速に溶解しそこなったならば、胃内滞留剤形は胃内滞留システムを放出する前に幽門弁を通過する危険がある。したがって、本明細書中に提供する実施形態によるコーティング組成物は、迅速に一貫して溶解するよう設計される。いくつかの実施形態においては、コーティング材料の溶解は、ｐＨが低いとほとんど又は全く信頼性がない。

【０１８４】

エンローブ処理した胃内滞留剤形は例えば、水性ｐＨ３．０環境に１～６０分、５～４５分、又は１０～３０分滞留した後で展開してもよい。いくつかの実施形態においてエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性ｐＨ３．０環境に１分を超えて、２分を超えて、３分を超えて、４分を超えて、５分を超えて、１０分を超えて、１５分を超えて、２０分を超えて、２５分を超えて、３０分を超えて、３５分を超えて、４０分を超えて、４５分を超えて、５０分を超えて、又は５５分を超えて滞留した後で展開してもよい。いくつかの実施形態においてエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性ｐＨ３．０環境に６０分未満、５５分未満、５０分未満、４５分未満、４０分未満、３５分未満、３０分未満、２５分未満、２０分未満、１５分未満、１０分未満、５分未満、４分未満、３分未満、又は２分未満滞留した後で展開してもよい。

【０１８５】

胃内滞留デバイスを折り畳まれた形態にエンローブ処理するコーティングの厚さは、エンローブ処理した胃内滞留剤形の望みの特性（例えば、展開時間）によって変化してもよい。いくつかの実施形態において折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理するコーティングの厚さは、５０～７００μｍ又は１５０～３５０μｍの厚さであってもよい。いくつかの実施形態において折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理するコーティングの厚さは、５０μｍを超える、１００μｍを超える、１５０μｍを超える、２００μｍを超える、２５０μｍを超える、３００μｍを超える、３５０μｍを超える、４００μｍを超える、４５０μｍを超える、５００μｍを超える、５５０μｍを超える、６００μｍを超える、又は６５０μｍを超える厚さであってもよい。いくつかの実施形態において折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理するコーティングの厚さは、７００μｍ未満、６５０μｍ未満、６００μｍ未満、５５０μｍ未満、５００μｍ未満、４５０μｍ未満、４００μｍ未満、３５０μｍ未満、３００μｍ未満、２５０μｍ未満、２００μｍ未満、１５０μｍ未満、又は１００μｍ未満の厚さであってもよい。いくつかの実施形態において折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理するコーティングは、気密性のシールを提供してもよい。コーティングは例えば、折り畳まれた胃内滞留システムを気密的にシールしてエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成してもよい。いくつかの実施形態において折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理するためのコーティングは、ソフトジェル型シェル材料を含んでもよい。

【０１８６】

本明細書中に提供する実施形態によるコーティング組成物は、ポリマー、可塑剤、ゲル化剤及び／又は水を含んでもよい。

【０１８７】

いくつかの実施形態においてこのポリマーは、水系ポリマー分散物又は逆腸溶性ポリマーなどのｐＨ－応答性ポリマーであってもよい。適した水系ポリマー分散物には、Ｋｏｌｌｉｃｏａｔ（登録商標）Ｓｍａｒｔｓｅａｌが含まれる。逆腸溶性ポリマーは、胃の環境中でのコーティングの溶解を助長することができ、胃内滞留システムに水分バリアを提供してもよい。逆腸溶性ポリマーはまた、望ましい生理化学的溶解特性、良好なフィルム形

成能力を有してもよく、そして薬剤コーティング法（例えば、パンーコーティング）に適してもよい。いくつかの実施形態においては、ポリメタクリレート類が適した逆腸溶性ポリマーである。例えばＥｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ポリマーは、いくつかの実施形態に適してもよい。Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ポリマーには、標的薬剤放出を促進するよう特に処方された多種多様なポリメタクリレート系共重合体が含まれる。Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｅは、特定のタイプのポリメタクリレートだが、適した逆腸溶性ポリマーであってもよい。Ｅｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｅは特に、ｐＨ５．０以下の環境で三級アミン基が塩を形成することにより胃液に溶解する。したがってＥｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｅは、中性ｐＨ環境（すなわち、口及び食道の中）では適した水分バリアを提供することができる。酸性環境でイオン化及び／又は可溶化して水分浸透速度（下にあるカプセル又はコーティング層への接近）を高めるもののような、他の物質も逆腸溶性ポリマーとして適してもよい。しかしながら、ｐＨ依存性はポリマー自体に要求されていないが、コーティング配合物に他の賦形剤を加えることにより達成してもよい。このコーティング配合物は例えば、低いｐＨで溶解度が強化される小分子添加剤を含んでもよい（例えば、三級アミン、イミダゾール含有化学的存在、など）。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、１０～７０重量％、２０～６０重量％、又は３０～５０重量％のポリマーを含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、７０重量％未満、６５重量％未満、６０重量％未満、５５重量％未満、５０重量％未満、４５重量％未満、４０重量％未満、３５重量％未満、３０重量％未満、２５重量％未満、２０重量％未満、又は１５重量％未満のポリマーを含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、１０重量％を超える、１５重量％を超える、２０重量％を超える、２５重量％を超える、３０重量％を超える、３５重量％を超える、４０重量％を超える、４５重量％を超える、５０重量％を超える、５５重量％を超える、６０重量％を超える、６５重量％を超える、７０重量％を超える、７５重量％を超える、８０重量％を超える、又は８５重量％を超えるポリマーを含んでもよい。

【０１８８】

コーティング組成物中の可塑剤は、エンローブ処理した胃内滞留剤形の柔軟性及び弾性を強化することにより、脆性を低減することができる。適した可塑剤としては、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ポリオール、ハロゲン化フェニル及びポロキサマーを挙げることができる。コーティング配合物中で可塑剤として使用することができる特定の化合物には、トリアセチン、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、及びセバシン酸ジブチル、グリセリン又はソルビトールを含めることができる。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、１０～７０重量％、２０～６０重量％、又は３０～５０重量％の可塑剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、７０重量％未満、６５重量％未満、６０重量％未満、５５重量％未満、５０重量％未満、４５重量％未満、４０重量％未満、３５重量％未満、３０重量％未満、２５重量％未満、２０重量％未満、又は１５重量％未満の可塑剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、１０重量％を超える、１５重量％を超える、２０重量％を超える、２５重量％を超える、３０重量％を超える、３５重量％を超える、４０重量％を超える、４５重量％を超える、５０重量％を超える、５５重量％を超える、６０重量％を超える、６５重量％を超える、７０重量％を超える、７５重量％を超える、８０重量％を超える、又は８５重量％を超える可塑剤を含んでもよい。

【０１８９】

本明細書中に提供する実施形態によるコーティング組成物には、ゲル化剤が含まれる。適したゲル化剤としては例えば、ゼラチン、プルラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び／又はジャガイモデンプンを挙げることができる。ゲル化剤としてゼラチンを使用するならば、ゼラチンのブルーム強度は、１００～３００、又は１５０～２５０であってもよい。いくつかの実施形態においてゼラチンのブルーム強度は、１００を超える、１

５０を超える、２００を超える、又は２５０を超えてもよい。いくつかの実施形態においてゼラチンのブルーム強度は、３００未満、２５０未満、２００未満、又は１５０未満であってもよい。

【０１９０】

いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、３０～８０重量％、４０～７０重量％、５０～６０重量％のゲル化剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、８０重量％未満、７５重量％未満、７０重量％未満、６５重量％未満、６０重量％未満、５５重量％未満、５０重量％未満、４５重量％未満、４０重量％未満、又は３５重量％未満のゲル化剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、３０重量％を超える、３５重量％を超える、４０重量％を超える、４５重量％を超える、５０重量％を超える、５５重量％を超える、６０重量％を超える、６５重量％を超える、７０重量％を超える、又は７５重量％を超えるゲル化剤を含んでもよい。

【０１９１】

本明細書中に提供する実施形態によるコーティング組成物は追加的に、水を含んでもよい。コーティング組成物は、１～３０重量％、５～２５重量％、又は１０～２０重量％の水を含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、３０重量％未満、２５重量％未満、２０重量％未満、１５重量％未満、１０重量％未満、又は５重量％未満の水を含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、１重量％を超える、５重量％を超える、１０重量％を超える、１５重量％を超える、２０重量％を超える、又は２５重量％を超える水を含んでもよい。

【０１９２】

本明細書中に提供する実施形態によるコーティング組成物は、すでに上述したもの以外の追加成分を含んでもよい。例えば、乳白剤、着色剤、香料、及び／又は防腐剤をまた、本明細書中に記載するコーティング組成物に使用してもよい。適した乳白剤は、二酸化チタンを含んでもよい。適した着色剤は、ＦＤＡにより認可された色素及び同種のものを含んでもよい。適した香料には、エチルバニリン又はスクロースが含まれる。適した防腐剤には、メチルパラベン又はプロピルパラベンなどの、パラベン類が含まれる。

【０１９３】

カプセル封入及びコーティング工程

胃内滞留システムは、任意の適切なカプセル封入及び／又はコーティング技術を使用してカプセル封入及び／又はコーティングしてもよい。図７には、いくつかの実施形態にしたがった胃内滞留剤形の調製方法６００を示す模式図が提供される。

【０１９４】

胃内滞留剤形の調製方法のステップ７０２においては、折り畳まれた胃内滞留システムをカプセルにカプセル封入する。この方法のステップ７０２は特に、胃内滞留システムを折り畳むこと、及び折り畳まれた胃内滞留システムを容器に挿入することを含んでもよい。ステップ７０２は、手動で又は機械的に実施してもよい。胃内滞留システムを折り畳むことは、胃内滞留システムを折り畳まれた形態に圧縮又は加圧することを含んでもよい。胃内滞留システムを容器に挿入することは、圧縮された胃内滞留システムを適切な大きさのカプセル又は他の容器に挿入することを含んでもよい。

【０１９５】

いくつかの実施形態において胃内滞留剤形の調製方法は、折り畳み可能な胃内滞留システムを展開した形態で受け取ることを含んでもよい。折り畳み可能な胃内滞留システムを例えば、振動式すり鉢状送り装置又はピックアンドプレースコンベヤーで受け取ってもよい。実施形態によっては胃内滞留剤形の調製方法は、胃内滞留システムを折り畳み位置に方向付けることを含んでよい。方法はまた、胃内滞留システムを折り畳まれた形態に折り畳むことを含んでよい。一旦胃内滞留剤形が折り畳まれた形態になると、折り畳まれた胃内滞留剤形を容器の開口に挿入することができる。胃内滞留システムをカプセル封入する工程は、国際出願ＰＣＴ／ＵＳ２０１８／０５１８１６号明細書中にさらに詳細に提供され、その全体を本明細書に援用される。

【０１９６】
胃内滞留剤形の調製方法のステップ７０４においては、カプセル封入された胃内滞留システムを逆腸溶性コーティングによりコーティングしてもよい。
【０１９７】
カプセル封入された胃内滞留システムをコーティングするには例えば、パンーコーティング工程を使用してもよい。実施形態によってはカプセル封入された胃内滞留システムをコーティングするために、１．５ＬパンサイズのＬＤＣＳ　４８０９８／　Ｆｒｅｕｎｄ－Ｖｅｃｔｏｒパンコーターを、ＳＣＨＬＩＣＫ　ＡＢＣ　ＬＤＣＳ－ＦＰ　ＨＣＣ－６８６９－３スプレーガン、及び過酸化物―硬化シリコンポンプ管類と共に使用してもよい。実施形態によっては胃内滞留システムをカプセル封入するために使用する前に、空のカプセルをコーティングしてもよい。
【０１９８】
パンーコーティング工程中に、いくつかの加工条件を特定してもよい。加工条件には、注入口温度、排出口温度、コーター空気流、パン速度、ポンプ速度、噴霧圧力、パターン圧力、スプレー速度、乾燥パン速度、及びパン中での乾燥時間が含まれる。注入口温度は例えば、３０～７０℃、３５～６５℃、又は４０～６０℃であってもよい。いくつかの実施形態において注入口温度は、７０℃未満、６５℃未満、６０℃未満、５５℃未満、５０℃未満、又は４５℃未満であってもよい。いくつかの実施形態において注入口温度は、３０℃を超えて、３５℃を超えて、４０℃を超えて、４５℃を超えて、又は５０℃を超えてもよい。
【０１９９】
排出口温度は、２０℃～６０℃、２５℃～５０℃、又は３０～４０℃であってもよい。いくつかの実施形態において排出口温度は、６０℃未満、５０℃未満、４０℃未満、又は３０℃未満であってもよい。いくつかの実施形態において排出口温度は、２０℃を超えて、３０℃を超えて、４０℃を超えて、又は５０℃を超えてもよい。
【０２００】
コーター空気流は、２０～８０立方フィート毎分（ｃｕｂｉｃ　ｆｅｅｔ　ｐｅｒ　ｍｉｎｕｔｅ）（ＣＦＭ）（×０．４７２立方メートル毎秒ｍ３／ｓ）、３０～７０ＣＦＭ、又は４０～６０ＣＦＭであってもよい。いくつかの実施形態においてコーター空気流は、８０ＣＦＭ未満、７０ＣＦＭ未満、６０ＣＦＭ未満、５０ＣＦＭ未満、又は４０ＣＦＭ未満であってもよい。いくつかの実施形態においてコーター空気流は、２０ＣＦＭを超えて、３０ＣＦＭを超えて、４０ＣＦＭを超えて、５０ＣＦＭを超えて、又は６０ＣＦＭを超えてもよい。
【０２０１】
パン速度は、１０～５０ｒｐｍ、１５～４０ｒｐｍ、又は２０～３０ｒｐｍであってもよい。いくつかの実施形態においてパン速度は、１０ｒｐｍを超えて、１５ｒｐｍを超えて、２０ｒｐｍを超えて、３０ｒｐｍを超えて、又は４０ｒｐｍを超えてもよい。いくつかの実施形態においてパン速度は、５０ｒｐｍ未満、４０ｒｐｍ未満、３０ｒｐｍ未満、２０ｒｐｍ未満、又は１５ｒｐｍ未満であってもよい。
【０２０２】
ポンプ速度は、２～１５ｒｐｍ、３～１２ｒｐｍ、又は５～１０ｒｐｍであってもよい。いくつかの実施形態においてポンプ速度は、２ｒｐｍを超えて、３ｒｐｍを超えて、５ｒｐｍを超えて、又は１０ｒｐｍを超えてもよい。いくつかの実施形態においてポンプ速度は、１５ｒｐｍ未満、１２ｒｐｍ未満、１０ｒｐｍ未満、又は５ｒｐｍ未満であってもよい。
【０２０３】
噴霧圧力は、１０～４０ｐｏｕｎｄｓ　ｐｅｒ　ｓｑｕａｒｅ　ｉｎｃｈ（ｐｓｉ）（ｋＰ）、１５～３５ｐｓｉ、又は２０～３０ｐｓｉであってもよい。いくつかの実施形態において噴霧圧力は、１０ｐｓｉを超えて、１５ｐｓｉを超えて、２０ｐｓｉを超えて、又は２５ｐｓｉを超えてもよい。いくつかの実施形態において噴霧圧力は、４０ｐｓｉ未満

、３５ｐｓｉ未満、３０ｐｓｉ未満、２５ｐｓｉ未満、又は２０ｐｓｉ未満であってもよい。

【０２０４】

パターン圧力は、１０～４０ｐｓｉ（ｋＰ）、１５～３５ｐｓｉ、又は２０～３０ｐｓｉであってもよい。いくつかの実施形態においてパターン圧力は、１０ｐｓｉを超えて、１５ｐｓｉを超えて、２０ｐｓｉを超えて、又は２５ｐｓｉを超えてもよい。いくつかの実施形態においてパターン圧力は、４０ｐｓｉ未満、３５ｐｓｉ未満、３０ｐｓｉ未満、２５ｐｓｉ未満、又は２０ｐｓｉ未満であってもよい。

【０２０５】

スプレー速度は、１～１０グラム毎秒（ｇ／ｍｉｎ）又は３～８ｇ／ｍｉｎであってもよい。いくつかの実施形態においてスプレー速度は、１ｇ／ｍｉｎを超えて、２ｇ／ｍｉｎを超えて、３ｇ／ｍｉｎを超えて、４ｇ／ｍｉｎを超えて、又は５ｇ／ｍｉｎを超えてもよい。いくつかの実施形態においてスプレー速度は、１０ｇ／ｍｉｎ未満、８ｇ／ｍｉｎ未満、６ｇ／ｍｉｎ未満、５ｇ／ｍｉｎ未満、又は４ｇ／ｍｉｎ未満であってもよい。

【０２０６】

乾燥パン速度は、１～３０ｒｐｍ、３～２０ｒｐｍ、又は５～１０ｒｐｍであってもよい。いくつかの実施形態において乾燥パン速度は、１ｒｐｍを超えて、２ｒｐｍを超えて、３ｒｐｍを超えて、４ｒｐｍを超えて、５ｒｐｍを超えて、８ｒｐｍを超えて、１０ｒｐｍを超えて、又は１５ｒｐｍを超えてもよい。いくつかの実施形態において乾燥パン速度は、３０ｒｐｍ未満、２５ｒｐｍ未満、２０ｒｐｍ未満、１５ｒｐｍ未満、１０ｒｐｍ未満、８ｒｐｍ未満、又は５ｒｐｍ未満であってもよい。

【０２０７】

パン中での全乾燥時間は、１５～１２０分、３０～１００分、又は４５～８０分であってもよい。いくつかの実施形態においてパン中での全乾燥時間は、１５分を超えて、３０分を超えて、４５分を超えて、６０分を超えて、又は８０分を超えてもよい。いくつかの実施形態においてパン中での全乾燥時間は、１２０分未満、１００分未満、８０分未満、６０分未満、又は４５分未満であってもよい。いくつかの実施形態において乾燥時間は、連続的であってもよい。いくつかの実施形態において乾燥時間は、断続的であってもよい。

【０２０８】

カプセルコーティングは、胃内滞留剤形全体の０．２～１５重量％、０．５～１０重量％、又は１～５重量％を構成してもよい。いくつかの実施形態においてカプセルコーティングは、胃内滞留剤形全体の０．２重量％より多く、０．５重量％より多く、０．８重量％より多く、１．０重量％より多く、１．５重量％より多く、２．０重量％より多く、２．５重量％より多く、３．０重量％より多く、３．５重量％より多く、４．０重量％より多く、又は４．５重量％より多く構成してもよい。いくつかの実施形態においてカプセルコーティングは、胃内滞留剤形全体の５．０重量％未満、４．５重量％未満、４．０重量％未満、３．５重量％未満、３．０重量％未満、２．５重量％未満、２．０重量％未満、１．５重量％未満、１．０重量％未満、０．８重量％未満、又は０．５重量％未満を構成してもよい。

【実施例】

【０２０９】

本明細書中に提供する実施形態によるカプセル及びカプセルコーティングの各種実施例を以下に提供する。

【０２１０】

実施例１：以下に各種カプセルコーティング組成物の試験データを提供する。具体的にはこのデータでは、異なる種類及び量の水和補助剤が中性ｐＨ環境（すなわち、食道）及び酸性ｐＨ環境（すなわち、胃）の両者におけるカプセルの溶解に及ぼすことができる影響を示す。このデータではさらに、貯蔵時のカプセルの粘着性、パンーコーティング加工可能性の観測結果、及び静止摩擦係数（すなわち、嚥下時の影響）も示す。使用されるポリマーはＥｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）Ｅであり、粘着防止剤はステアリン酸マグネシウム

であり、可塑剤はトリアセチンであり、使用される溶媒はイソプロピルアルコールである。この試験は、以下にさらに詳細に議論する技術にしたがって実施した。

【０２１１】

【表１】

表１．水和補助剤試験結果

%w／w 固体全体に対する水和補助剤	%w／w固体全体に対するEudragit Eポリマー	展開時間（分）pH３．０揺動装置	展開時間（分）pH７．０揺動装置	４０℃／７５相対湿度粘着性	パンニコーティング加工可能性	ＣｏＦ@２分保持
８．３%コリドン１２	８３	２０．１±２．９	５６．１±２２．９６	なし	あり	０．０６±０．０１
１５．４%コリドン１２	７７	１８±２．３	５８．９±１５．６	なし	あり	０．０５±０．０１
３１．３%コリドン１２	６２．５	１５．９±２．１	３３．６±９．５	なし	あり	０．０６±０．００
１８．５%ＶＡ６４	７４．１	２０．６±２．６	３６±４	なし	あり	０．０５±０．０１
３１．３%ＶＡ６４	６２．５	１６．４±０．７	２０．８±２．５	なし	あり	０．０６±０．０１
２１．４%ＰＥＧ１０００	７１．４	１７．１±２	４６．６±１６．２	２個のカプセルがピンに接着した	乾燥サイクル中にカプセルが凝縮した	０．０６±０．０１
３１．３%マンニトール２５Ｃ	６２．５	１７．７±２．３	４８．８±１８	なし	あり	０．０８±０．０２
２１．４%ＨＰＭＣ１５ｃＰ	７１．４	１９．１±２．３	３８．７±１８	なし	あり	０．１３±０．０３

【０２１２】

実施例２：異なる種類のカプセルを、展開時間について試験した。鞘のない胃内滞留システム及び鞘をつけた胃内滞留システムの両者について試験した。鞘をつけた胃内滞留システムでは圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システムのアーム側に鞘をつけた。以下の図２に示されるように、ゼラチンカプセル（Ｃｏｎｉ－Ｓｎａｐ（登録商標））、ＨＰＭＣカプセル（ＶＣａｐｓ（登録商標）Ｐｌｕｓ）、及びプルランカプセル（Ｐｌａｎｔｃａ

ｐｓ（登録商標））について試験した。展開時間に加えて、溶解に関する観測結果も得られた。使用される鞘は、大きさ０ＥＬのＶＣａｐｓ（登録商標）Ｐｌｕｓ　ＨＰＭＣである。この試験は、以下にさらに詳細に議論する技術にしたがって実施した。

【０２１３】

【表２】

表２．カプセル試験結果

	ゼラチン（（Ｃｏｎｉ－Ｓｎａｐｓ（登録商標）））	ＨＰＭＣ（ＶＣａｐｓ（登録商標）Ｐｌｕｓ）	プルラン（Ｐｌａｎｔｃａｐｓ（登録商標））
鞘のない胃内滞留システムのみの場合のカプセルの展開時間；ｐＨ３．０揺動装置	１３．１±３分（ｎ＝３）	２．２±０．４分（ｎ＝３）	１．６±０．３分（ｎ＝３）
カプセル＋鞘をつけた胃内滞留システムの揺動装置展開時間；ｐＨ３．０揺動装置	１５．８±３．８分（ｎ＝３）	７．４±２．８分（ｎ＝３）	７．５±０．４分（ｎ＝３）
溶解のふるまい	ゆっくり膨張し、軟化したが、完全なままで、粘着性がなく、浮遊する	迅速に分散し、粘着性になる、定着し、分解する	迅速にゲルへと軟化し、分解し、ゆっくり溶解する
供給源	動物由来	植物由来	植物由来

【０２１４】

実施例３：フィラメントを含み、アーム側に鞘をつけた胃内滞留システムの展開時間及びフィラメントを含み、コア側に鞘をつけた胃内滞留システムの展開時間を試験した。具体的には星状胃内滞留システムなどの、胃内滞留システムには、コアで圧縮され／折り畳まれるよう構成されるものもある。したがって、圧縮／折り畳むとき、胃内滞留システムは

アーム側及びコア側を有する（例えば、図２、５Ａ～５Ｃ、及び６Ａに示されるように）。本明細書中に記述される実施例では、アーム側で圧縮され、鞘をつけた胃内滞留システム及びコア側で圧縮され、鞘をつけた胃内滞留システムの展開時間を試験した。

【０２１５】

図８Ａ～８Ｇでは、フィラメントを含む胃内滞留システムの異なる鞘がついた形態及びカプセル封入形態が示される。具体的には図８Ａでは、鞘８１２Ａでアーム側に鞘をつけている圧縮／折り畳まれた胃内滞留システム８１０Ａが示される。圧縮／折り畳まれた胃内滞留システム８１０Ａには、胃内滞留システムの各アーム間にフィラメントが含まれる。したがって、胃内滞留システムのフィラメントは鞘８１２Ａで覆われている。図８Ｂでは、胃内滞留システムのアーム側に鞘８１２Ａで鞘をつけて鞘をつけた圧縮／折り畳まれた胃内滞留システム８４０Ｂを形成する胃内滞留システム８１０Ａが示される。図８Ｃでは、圧縮／折り畳まれた胃内滞留システム８１０Ｃが示される。しかしながら圧縮／折り畳まれた胃内滞留システム８１０Ｃは、胃内滞留システムのコア側に鞘８１２Ｃで鞘をつけている状態で示されている。図８Ｄでは、胃内滞留システムのコア側に鞘８１２Ｃで鞘をつけた圧縮／折り畳まれた胃内滞留システム８１０Ｄが示される。したがって、図８Ｂの鞘をつけた圧縮／折り畳まれた胃内滞留システム８４０Ｂと異なり、圧縮／折り畳まれた胃内滞留システム８１０Ｃのウェビングは、鞘をつけた圧縮／折り畳まれた胃内滞留システム８４０Ｄにおいては鞘８１２Ｃによって覆われていない。

【０２１６】

図８Ｅ及び８Ｆでは、鞘をつけた圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システムの異なるカプセル封入形態を示す。図８Ｅの鞘をつけた圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム８４０Ｅ及び図８Ｆの鞘をつけた圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム８４０Ｆは両者ともに、胃内滞留システムのアーム側に鞘をつけている。図８Ｅではさらに、２片のカプセルでカプセル封入している鞘をつけた胃内滞留システム８４０Ｅが示される。２片のカプセルのキャップである、キャップ８１６Ｅは、鞘をつけた胃内滞留システムをコア側でカプセル封入して示され、２片のカプセルの本体である、本体８１４Ｅは、鞘をつけた胃内滞留システムを鞘をつけたアーム側でカプセル封入して示される。図８Ｆでは、２片のカプセルでカプセル封入している鞘をつけた胃内滞留システム８４０Ｆが示される。しかしながら図８Ｅのものとは異なり、図８Ｆの鞘をつけた圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム８４０Ｆは、２片のカプセルの本体である、本体８１４Ｆがコア側をカプセル封入し、２片のカプセルのキャップである、キャップ８１６Ｆが胃内滞留システムの鞘をつけたアーム側をカプセル封入して、カプセル封入されている。

【０２１７】

図８Ｇでは、カプセル封入された鞘をつけた圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム８４２Ｇが示される。

【０２１８】

これらの試みで使用した鞘は、ＶＣａｐｓ（登録商標）Ｐｌｕｓ ＨＰＭＣサイズ０だった。鞘をつけた胃内滞留システムをついで、ＶＣａｐｓ（登録商標）Ｐｌｕｓ ００ＥＬＨＰＭＣ２片のカプセルでカプセル封入した。表３でアーム側に鞘をつけた胃内滞留システムの展開時間データを示し、表４でコア側に鞘をつけた胃内滞留システムの展開時間データを示す。表３及び表４の両データは、以下にさらに詳述する、ｐＨ７での展開（揺動装置）試験を使用して取得した。

【０２１９】

【表３】

表３．アーム側鞘の展開結果

カプセル＃	展開時間（分）
１	９５．３
２	７８．７
３	８３．６
４	６８．６
５	６７．０
平均	７８．６
標準偏差	１１．６

【０２２０】

【表４】

表４．コア側鞘展開結果

カプセル＃	展開時間（分）
１	８７．８
２	１３０．２
３	１０７．７
４	８１．９
５	５５．６
６	７１．０
７	１０１．０
８	８４．８
９	８５．７
１０	５９．０
平均	８６．５
標準偏差	２２．５

【０２２１】

表３及び表４に示されるように、コア側に鞘をつけた胃内滞留システム及びアーム側に鞘をつけた胃内滞留システムの展開時間は類似する。コア側に鞘をつけた胃内滞留システムの平均展開時間は、アーム側に鞘をつけた胃内滞留システムの平均展開時間よりわずかに長かったけれども、この差は統計的に有意というのに十分ではない。したがって、表３及び表４のデータに基づいて、アーム側胃内滞留システムの展開時間及びコア側胃内滞留システムの展開時間は各々適切であってもよく、実施形態によっては類似する結果をもたらしてもよい。

【０２２２】

実施例４：鞘をつけた胃内滞留システム及び鞘をつけていない胃内滞留システムの両者を用いて、コーティングされたカプセルを含む胃内滞留システムの展開時間を試験して展開時間に対する鞘の効果を評価した。以下の表５で再現したデータに基づいて、鞘をつけた胃内滞留システムでは、ｐＨ７．０環境（すなわち、食道）及びｐＨ３．０環境（すなわち、胃）の両方で展開するのにさらに約６～７分かかった。鞘をつけた胃内滞留システムで使用された鞘は、サイズ０ＶＣａｐｓ（登録商標）Ｐｌｕｓ　ＨＰＭＣだった。この試験は、以下にさらに詳述する技術にしたがって実施した。

【０２２３】

【表５】

表５．鞘をつけた胃内デバイス及び鞘のない胃内デバイスの展開時間

	鞘有り＊	鞘無し
ｐＨ７揺動装置展開時間	６４．４±１４分（ｎ＝８）	５７．５±６．２分（ｎ＝４）
ｐＨ３揺動装置展開時間	２７．６±３分（ｎ＝８）	２１．２±１．５分（ｎ＝４）

【０２２４】

実施例５：２個の異なる粘着防止剤、タルク及びステアリン酸マグネシウムを、静止摩擦係数及び展開時間について試験した。固体全体に対して２２重量％のタルクを使用し、固体全体に対して４．６重量％のステアリン酸マグネシウムを使用した。逆腸溶性の、静止摩擦係数が小さい試験したポリマーコーティングは、カプセルをコーティングするために使用する場合、剤形の滑りやすさを増加させるのに役立てることができる。粘着防止剤、特にステアリン酸マグネシウムはまた、剤形の静止係数を低下させることにより剤形の滑りやすさを増加させるのに役立てることができる。剤形が滑りやすくなると（すなわち、静止摩擦係数が小さくなると）、丸薬による食道炎の危険を最小化するのに役立てることができる。この試験は、以下にさらに詳述する技術にしたがって実施した。

【０２２５】

さらに、コーティングしていないＶＣａｐｓ　Ｐｌｕｓ　ＨＰＭＣカプセルについては、２分での静止摩擦係数が０．３５±０．０４だった。しかしながら、Ｅｕｄｒａｇｉｔ　Ｅ、セバシン酸ジブチル、及びステアリン酸マグネシウムを含む配合物でコーティングしたＶＣａｐｓ（登録商標）Ｐｌｕｓ　ＨＰＭＣカプセルの静止摩擦係数は、０．０６±０．０１だった。このデータから、ステアリン酸マグネシウム及びセバシン酸ジブチル存在下におけるＥｕｄｒａｇｉｔ　Ｅの逆腸溶性コーティングは、ＨＰＭＣカプセルを嚥下する間の摩擦を低減するのに効果があることが示される。

【０２２６】

図９に示されるように、タルクコーティングを有する剤形及びステアリン酸マグネシウムコーティングを有する剤形の両者はともに、湿らせたときにコーティングがない剤形よりも静止摩擦係数が低く、タルク及びステアリン酸マグネシウムが剤形を嚥下しやすくするのに役立つことが示される。

【０２２７】

以下の表６において、これらの結果からタルク含有コーティング及びステアリン酸マグネシウム含有コーティングの両者はともに、弱酸である胃の環境（すなわち、ｐＨ３．０）及び食道の環境（すなわち、ｐＨ７．０）の両方において、容認できる展開時間をもたらすことが示される。

【０２２８】

【表６】

表６．タルク又はステアリン酸マグネシウムのいずれかを含むコーティングされた胃内滞留剤形の展開時間

展開時間（分）	ｐＨ３．０	ｐＨ７．０
タルクコーティング（２３ｍｇ）	２０．５±２．１分	７５±１１分
ステアリン酸マグネシウムコーティング（１３ｍｇ）	１６．９±２．６分	５８．７±１１．３分

【０２２９】

実施例６：図１０Ａ及び１０Ｂでは、胃内滞留剤形の展開時間と剤形のコーティングの全重量との間の関係が示される。両図に示されるように、胃内滞留剤形の個々のコーティン

グ重量が増加するにつれ、剤形の展開時間も増加する。図１０Ａ及び図１０Ｂの両者のデータは、ｐＨ３．０（すなわち、弱酸性の胃の環境）で展開試験を実施することにより取得した。展開試験の詳細は、以下により詳細に議論する。

【０２３０】

実施例７：物理的衝撃（例えば、加工、輸送などによる）が展開時間にどのように影響するかを調べるために、胃内滞留剤形を落下させた。２個の群の胃内滞留剤形を試験した。一方の群は落下させ、一方の群は落下させなかった。図７に示されるように、胃内滞留剤形を落下させても水性ｐＨ７．０環境における胃内滞留剤形の展開時間に大きく影響しなかった。このことからコーティングは、物理的衝撃にあった後でも、食道での展開に対する保護を維持するのに十分頑強であることが示される。落下試験及び展開試験の詳細は、以下により詳細に議論する。

【０２３１】

【表７】

表７．落下させた胃内滞留剤形及び落下させない胃内滞留剤形の展開時間

群	ｐＨ	試料ＩＤ	展開時間（分）	平均展開時間（分）
落下させず	7	1	４６．４５	５３．７５
		2	４６．８	
		3	６８	
落下	7	1	６４．２３	５９．０４
		2	５２．６２	
		3	６０．２８	

【０２３２】

実施例８：本明細書中に提供する実施形態によるコーティングされた胃内滞留剤形を、コーティングされていない胃内滞留剤形と比較した。特に、コーティングされた胃内滞留剤形及びコーティングされていない胃内滞留剤形を、水性ｐＨ３．０環境及び水性ｐＨ７．０環境において試験した。図１０にこの試験の結果を示す。ＶＣａｐｓ（登録商標）Ｐｌｕｓの鞘及びＶＣａｐｓ（登録商標）Ｐｌｕｓのカプセルを使用して、コーティングされていない胃内滞留剤形を調製し、本明細書中に提供する実施形態による逆腸溶性コーティングによりコーティングした。逆腸溶性コーティングには特に、粘着防止剤としてステアリン酸マグネシウムを、逆腸溶性ポリマーとしてＥｕｄｒａｇｉｔ（登録商標）ＥＰＯを、そして可塑剤としてセバシン酸ジブチルを含ませた。逆腸溶性コーティングには水和補助剤は含まれなかった。展開試験は乳酸緩衝液で実施し、展開試験のさらなる詳細を以下に提供する。

【０２３３】

図１１に示されるように、水性ｐＨ３．０環境及び水性ｐＨ７．０環境の両方でのコーティングされた胃内滞留剤形の展開時間は、水性ｐＨ３．０環境でのコーティングされていない胃内滞留剤形の展開時間より長かった。水性ｐＨ３．０環境及び水性７．０環境でのコーティングされていない胃内滞留剤形の展開時間は、ほぼ同一であると考えてもよい。

【０２３４】

実施例９：２種類のゼラチンシェル配合物を、胃内滞留システムのエンローブ処理について評価した。２個の配合物の成分を以下の表８に提供する。これらの２個の配合物の重要な違いは、ブルーム強度及び低分子量（３～６ｋＤ）のゼラチン加水分解物の存在だった。低分子量のゼラチン加水分解物があると、水和を速めることができる。エンローブ処理する前に、胃内滞留システムを以下の図９に示す４個の異なるカプセル及び鞘形態に折り畳み／カプセル封入した。エンローブ処理を、両ゼラチン配合物について折り畳まれた形態の各々について実施した。

【０２３５】
【表８】
表８：胃内滞留システムをエンローブ処理するために使用される２個のゼラチンシェル配合物

試薬	配合物１（ＡＰＰ０７３１１９）	配合物２（ＡＰＰ０７２６１９）
１５０　Ｂｌｏｏｍ　Ｌｉｍｅ　Ｂｏｎｅ　Ｇｅｌａｔｉｎ	有	Ｎ／Ａ
１１５　Ｂｌｏｏｍ　Ｌｉｍｅ　Ｂｏｎｅ　Ｇｅｌａｔｉｎ　ＲＸＬ　Ｒ＾２	Ｎ／Ａ	有
ゼラチン加水分解物	有	Ｎ／Ａ
グリセリン，ＵＳＰ	有	有
精製水	有	有
期待ブルーム（ｇ）	１５０－１７０	９２－１３８

【０２３６】
【表９】
表９：折り畳まれた胃内滞留システムの形態。サイズ００ＥＬ　ＶＣａｐｓ　Ｐｌｕｓカプセル、サイズ０ＶＣａｐｓ　Ｐｌｕｓ鞘。

サブロット	折り畳まれた胃内滞留システム形態（カプセル封入）
Ａ	１個の鞘（アーム側）、カプセル有り
Ｂ	鞘無し、カプセル有り
Ｃ	１個の鞘（アーム側）、カプセル無し
Ｄ	２個の鞘（アーム側及びコア側）、カプセル無し

【０２３７】
エンローブ処理した胃内滞留システムを、外観、寸法及びｐＨ３（弱酸性の胃のｐＨ条件における展開をシミュレートするため）での展開タイミングについて評価した。図１２では、両エンローブ処理する配合物についてのコーティングされていない展開時間を示す。概観および寸法に関して２個の配合物の間に有意な差は観察されなかった。サブロットＡ及びＢについてｐＨ３での展開時間に有意な差はなかった。しかしながら、サブロットＣ及びＤについてはｐＨ３での展開時間は配合物２と比較して、加水分解物を含む配合物１の方がばらつきが大きい。サブロットＣのエンローブ処理した胃内滞留システムは、両配合物について最も速い展開時間を示す。コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留システムは全て、配合物１－サブロットＤを除いて、ｐＨ３で６０分未満で展開した。サブロットＤはｐＨ３で展開するのに８５分かかった。
【０２３８】
サブロットＣのエンローブ処理した胃内滞留システムの展開時間を、食道の環境をシミュレートするｐＨ７でも評価してエンローブ処理配合物のｐＨ応答性を評価した。両配合物について、展開時間に対するｐＨの影響は大きくなかった。
【０２３９】
両配合物でエンローブ処理した胃内滞留システムをついで、Ｅｕｄｒａｇｉｔ　Ｅ系のｐＨ応答性コーティングでコーティングした。コーティングしてエンローブ処理した胃内滞留システムの加工可能性、外観及び展開時間を評価した（図１３及び表１０に示すとおり）。加水分解物含有配合物１でエンローブ処理した胃内滞留システムでは、パンーコーティング加工後シェルにひびが見られた。配合物２でエンローブ処理した胃内滞留システムでは、ひび割れは見られず、コーティング重量増加がわずかに高く、コーティング接着性

が良いことが示される。

【０２４０】

図１３では、両エンローブ処理配合物についてのｐＨ３及びｐＨ７の両方での展開時間が示される。配合物１をエンローブ処理した胃内滞留システムでは、コーティングのサブロットＡ、Ｂ及びＣについてｐＨ応答性の作用は見られなかった。しかしながら、配合物２でコーティングされてエンローブ処理した胃内滞留システムでは、全てのサブロットでｐＨ応答性の作用が見られた。

【０２４１】

例えば、配合物２サブロットＣの場合、平均展開時間はｐＨ３で３６±１１分、ｐＨ７で８７±１２分だった。このことは、この群の胃内滞留システムについてｐＨ３と比較して、ｐＨ７では展開時間に２倍の差があることを示す。コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留システムのこのようなｐＨ応答性の作用があると、胃の環境で迅速に展開できる一方、食道のｐＨでの展開を十分遅らせることができる。

【０２４２】

【表１０】

表１０．エンローブ処理した胃内滞留システムのパンーコーティング加工可能性の観察

エンローブ処理配合物	１（ＡＰＰ０７３１９）				２（ＡＰＰ０７２６１９）			
サブロット	Ａ	Ｂ	Ｃ	Ｄ	Ａ	Ｂ	Ｃ	Ｄ
コーティング重量増加（ｍｇ）	３３．５	３２．５	２６．８	２５．３	３５．６	３６．８	２９．３	３０
コーティング後の外観	良好	良好	シェルにひび	シェルにひび	良好	良好	良好	良好

【０２４３】

試験方法

展開試験：展開時間とは、胃内滞留システムが開いた形態をとるまでにかかる時間として定義される。展開時間を計測するには、胃内滞留剤形を実験用揺動装置の特定の培養液３５ｍＬ中に配置してもよい。具体的には、直径８０ｍｍ、高さ９４ｍｍ、及びポリテトラフルオロエチレンで内側を覆われた蓋を含む４５０ｍＬガラス広口瓶を使用した。一旦胃内滞留剤形を培養液３５ｍＬを含む広口瓶内へ配置すると、広口瓶を密封し、逆さまにし、実験用揺動装置にすぐに配置した。実験用揺動装置は、毎分３０サイクルに設定した。

【０２４４】

望みの試験条件に応じて、各種培養液を使用した。いくつかの試験においては、ｐＨ７．０（ヒト食道のｐＨ条件を再現するため）又はｐＨ３．０（ヒト胃の弱酸性ｐＨ条件を再現するため）のいずれかでリン酸緩衝生理食塩水溶液を使用した。ｐＨ７．０溶液は、水に無水リン酸２水素カリウム１．３６グラム及び塩化ナトリウム８．４１グラムを溶解し、水酸化ナトリウムでｐＨ７．０に調節し、水で最終容積１．０リットルまで希釈することにより調製した。ｐＨ３．０溶液は、水に無水リン酸２水素カリウム１．３６グラム及び塩化ナトリウム８．４１グラムを溶解し、塩酸でｐＨ３．０に調節し、水で最終容積１．０リットルまで希釈することにより調製した。

【０２４５】

展開試験はまた、ヒト胃の強酸ｐＨ条件を再現するために塩化ナトリウムを含む塩酸（ｐＨ１．５）の培養液を使用して実施した。この溶液は、塩化ナトリウム９．００グラムをｐＨ１．５塩酸溶液に最終容積１．０リットルになるまで溶解することにより調製した。

【０２４６】

貯蔵時の粘着性：粘着性を測定するために、コーティングしたカプセルを容器に配置し、特定の期間（すなわち、１週間から１か月）保存した。５～１０個のコーティングしたカプセルを各容器に配置し、一体型フォイルライナーを有する手でひねって開けるキャップ

で密封した。使用した容器は、４０ｃｃ又は６０ｃｃの広口薬剤丸ビンである（Ｄｒｕｇ Ｐｌａｓｔｉｃｓ Ｃｏｒｐ．）。コーティングしたカプセルを制御されたチャンバー中（例えば、湿度、温度など）で容器内に保持した。試験される特定の貯蔵条件には、相対湿度が低く（すなわち、４０％未満）、レーヨンコイルがなく、室温、相対湿度が高く（すなわち、７０％を超える）、レーヨンコイルがなく、室温、周囲の相対湿度で及びレーヨンコイルがある、室温、そして相対湿度が７５％で４０℃が含まれる。貯蔵時の粘着性は、特定の期間の終わりにキャップを開き、ビンを逆さまにして貯蔵したコーティングしたカプセルの粘着作用を視覚的に観察することによって評価した。

【０２４７】

落下試験（破砕性試験）：コーティングしたカプセルを２フィート（約６０．９６ｃｍ）長さのポリ塩化ビニル（ＰＶＣ）管を通して硬い実験台の面へと落下させた。このＰＶＣ管の直径は、約１．５インチ（約３．８１ｃｍ）だった。各々のコーティングしたカプセルを５回から１０回、各々の丸い末端に落下させた。各落下後に、コーティングしたカプセルを顕微鏡で詳しく検査して剥離又はひび割れを観察した。

【０２４８】

摩擦試験：ソーセージの皮（ＬＥＭ ｐｒｏｄｕｃｔｓの燻製した透明な食用のコラーゲンの皮）から約３インチ（約７．６２ｃｍ）×３インチ（約７．６２ｃｍ）の四角形を切り出し、脱イオン水に少なくとも３０分間浸漬した。試験すべき各々の試料毎に１つの四角形を切り出した。図１４Ａに示す、Ｉｎｓｔｒｏｎ引張試験機器(モデル３３４２)を、静止摩擦係数治具（標準付加物）及び１０Ｎロードセルと共に使用した。２個のカプセルを皮の面と直接接触する平行方向に向けるよう保持するために、特別注文のスレッドを使用した。図１４Ｂ及び１４Ｃに特別注文のスレッドを示す。

【０２４９】

各カプセル試料について、水を含ませた四角い皮を試験面に置き、ゴム製のヘラで中心から各端にふき取って皮と試験面の間に位置する気泡及び過剰な液体を除去することにより、平らにした。２個のカプセルを特別注文の機械加工されたスレッドのスロットに挿入した。スレッドをナイロンひもに取り付けた。このひもを治具プーリーを通ってＩｎｓｔｒｏｎクロスヘッドに取り付けられた１０Ｎロードセルのフックまで通した。スレッドを、２個のカプセルのみが皮と接触し、移動方向がカプセルに関して軸方向となる方向で、皮上に配置した。スレッドを特定の時間所定の位置に静止させた。スレッドは概して、各種嚥下時間を反映するよう、２～１０分間所定の位置に静止させられた。

【０２５０】

保持時間の終わりに、クロスヘッドを速度１５０ｍｍ／分で上方へ移動させ、スレッドを移動距離１５ｍｍに達するまで試験面上を前方に引いた。スレッドを移動させるピーク力を測定した。各ペアのカプセルについての静止摩擦係数を、ピーク力をスレッド及びカプセル上に重力によってもたらされる通常の力（スレッド及びカプセル上に重力によってもたらされる通常の力は、スレッド及びカプセルの重量に基づいて決定した）で割ることにより算出した。各カプセル群についての静止摩擦係数を平均し、比較した。

【０２５１】

実施形態

本発明を以下の実施形態によりさらに説明する。実施形態の各々の特徴は、必要かつ実行可能ならば、他の実施形態のいずれかと組み合わせることができる。

【０２５２】

実施形態１　胃内滞留剤形であって、前記胃内滞留剤形は、折り畳まれた形態の胃内滞留システム、前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをカプセル封入するカプセル、及び前記カプセル上のコーティングを備え、前記胃内滞留剤形は、前記胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせるよう構成される、胃内滞留剤形。

【０２５３】

実施形態２　前記胃内滞留剤形は、水性ｐＨ７．０環境に暴露すると第１の時間内に前記

胃内滞留システムに前記開いた形態をとらせ、前記第１の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、前記コーティングされていない胃内滞留剤形が前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第２の時間より長い、実施形態１に記載の胃内滞留剤形。

【０２５４】

実施形態３　前記第１の時間は、前記第２の時間より少なくとも１分長い、実施形態２に記載の胃内滞留剤形。

【０２５５】

実施形態４　前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに少なくとも２０分内に前記開いた形態をとらせる、実施形態２に記載の胃内滞留剤形。

【０２５６】

実施形態５　前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに少なくとも３０分内に前記開いた形態をとらせる、実施形態２又は４に記載の胃内滞留剤形。

【０２５７】

実施形態６　前記胃内滞留剤形は、水性ｐＨ３．０環境に暴露すると第３の時間内に前記胃内滞留システムに前記開いた形態をとらせ、前記第３の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、前記コーティングされていない胃内滞留剤形が前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第４の時間より長い、実施形態１～５のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。

【０２５８】

実施形態７　前記第３の時間は、前記第４の時間より少なくとも１５秒長い、実施形態６に記載の胃内滞留剤形。

【０２５９】

実施形態８　前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに３０分未満内に前記開いた形態をとらせる、実施形態６又は７に記載の胃内滞留剤形。

【０２６０】

実施形態９　前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに１５分未満内に前記開いた形態をとらせる、実施形態６～８のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。

【０２６１】

実施形態１０　鞘を備え、前記鞘は前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムの少なくとも一部を取り囲む、実施形態１～９のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。

【０２６２】

実施形態１１　前記コーティングは、逆腸溶性ポリマーを含む、実施形態１～１０のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。

【０２６３】

実施形態１２　前記逆腸溶性ポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む、実施形態１１に記載の胃内滞留剤形。

【０２６４】

実施形態１３　前記コーティングは、粘着防止剤を含む、実施形態１～１２のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。

【０２６５】

実施形態１４　前記粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも１つを含む、実施形態１３に記載の胃内滞留剤形。

【０２６６】

実施形態１５　前記コーティングは可塑剤を含む、実施形態１～１４のいずれか一項に記

載の胃内滞留剤形。
【０２６７】
実施形態１６　前記可塑剤は、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ポリエチレングリコール、ハロゲン化フェニル、又はポロキサマーのうち少なくとも１つを含む、実施形態１５に記載の胃内滞留剤形。
【０２６８】
実施形態１７　前記可塑剤は、トリアセチン又はセバシン酸ジブチルのうち少なくとも１つを含む、実施形態１５又は１６に記載の胃内滞留剤形。
【０２６９】
実施形態１８　前記コーティングは水和補助剤を含む、実施形態１～１７のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【０２７０】
実施形態１９　前記水和補助剤は、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体、ポリエチレングリコール、マンニトール、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのうち少なくとも１つを含む、実施形態１８に記載の胃内滞留剤形。
【０２７１】
実施形態２０　前記コーティングは、５０～９５重量％の逆腸溶性ポリマーを含む、実施形態１～１９のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【０２７２】
実施形態２１　前記コーティングは３～２５重量％の粘着防止剤を含む、実施形態１～２０のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【０２７３】
実施形態２２　前記コーティングは１～２０重量％の可塑剤を含む、実施形態１～２１のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【０２７４】
実施形態２３　前記コーティングは３～３５重量％の水和補助剤を含む、実施形態１～２２のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【０２７５】
実施形態２４　前記鞘は、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも１つを含む、実施形態１０に記載の胃内滞留剤形。
【０２７６】
実施形態２５　前記カプセルは、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランののうち少なくとも１つを含む、実施形態１～２４のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【０２７７】
実施形態２６　前記胃内滞留剤形は、患者を治療するために使用される、実施形態１～２５のいずれか一項に記載の胃内滞留剤形。
【０２７８】
実施形態２７　前記患者はヒトである、実施形態２６に記載の胃内滞留剤形。
【０２７９】
実施形態２８　カプセル封入された胃内滞留システム用のコーティングであって、前記コーティングは、５０～９５重量％の逆腸溶性ポリマー、３～２５重量％の粘着防止剤、及び１～２０重量％の可塑剤を含む、コーティング。
【０２８０】
実施形態２９　前記コーティングは、カプセルの面上にあり、コーティングされたカプセルを形成する、実施形態２８に記載のコーティング。
【０２８１】
実施形態３０　前記コーティングされたカプセルは、胃内滞留システムをカプセル封入し

て胃内滞留剤形を形成し、前記胃内滞留剤形は、前記胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせるよう構成される、実施形態２９に記載のコーティング。

【０２８２】

実施形態３１　５～３５重量％の水和補助剤を含む、実施形態２８～３０のいずれか一項に記載のコーティング。

【０２８３】

実施形態３２　前記水和補助剤は、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体、ポリエチレングリコール、マンニトール、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのうち少なくとも１つを含む、実施形態３１に記載のコーティング。

【０２８４】

実施形態３３　前記逆腸溶性ポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む、実施形態２８～３２のいずれか一項に記載のコーティング。

【０２８５】

実施形態３４　前記粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも１つを含む、実施形態２８～３３のいずれか一項に記載のコーティング。

【０２８６】

実施形態３５　前記可塑剤は、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ポリエチレングリコール、ハロゲン化フェニル、又はポロキサマーを含む、実施形態２８～３４のいずれか一項に記載のコーティング。

【０２８７】

実施形態３６　前記可塑剤は、トリアセチン及びセバシン酸ジブチルのうち少なくとも１つを含む、実施形態２８～３５のいずれか一項に記載のコーティング。

【０２８８】

実施形態３７　前記コーティングは、水溶液に可溶である、実施形態２８～３６のいずれか一項に記載のコーティング。

【０２８９】

実施形態３８　前記コーティングは、有機溶媒に可溶である、実施形態２８～３７のいずれか一項に記載のコーティング。

【０２９０】

実施形態３９　前記胃内滞留剤形は、水性ｐＨ７．０環境に暴露すると第１の時間内に前記胃内滞留システムに前記開いた形態をとらせ、前記第１の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、前記コーティングされていない胃内滞留剤形が前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第２の時間より長い、実施形態３０～３８のいずれか一項に記載のコーティング。

【０２９１】

実施形態４０　前記第１の時間は、前記第２の時間より少なくとも１分長い、実施形態３９に記載のコーティング。

【０２９２】

実施形態４１　前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに少なくとも２０分内に前記開いた形態をとらせる、実施形態３９又は４０に記載のコーティング。

【０２９３】

実施形態４２　前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに少なくとも３０分内に前記開いた形態をとらせる、実施形態３９～４１のいずれか一項に記載のコーティング。

【０２９４】

実施形態４３　前記胃内滞留剤形は、水性ｐＨ３．０環境に暴露すると第３の時間内に前記胃内滞留システムに前記開いた形態をとらせ、前記第３の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、前記コーティングされていない胃内滞留剤形が前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第４の時間より長い、実施形態３０～４２のいずれか一項に記載のコーティング。

【０２９５】

実施形態４４　前記第３の時間は、前記第４の時間より少なくとも１５秒長い、実施形態４３に記載のコーティング。

【０２９６】

実施形態４５　前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに３０分未満内に前記開いた形態をとらせる、実施形態４３又は４４に記載のコーティング。

【０２９７】

実施形態４６　前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに１５分未満内に前記開いた形態をとらせる、実施形態４３～４５のいずれか一項に記載のコーティング。

【０２９８】

実施形態４７　患者を治療するために使用される、実施形態３０～４６のいずれか一項に記載のコーティングを備える胃内滞留剤形。

【０２９９】

実施形態４８　前記患者はヒトである、実施形態４７に記載の胃内滞留剤形。

【０３００】

実施形態４９　胃内滞留剤形の製造方法であって、前記方法は、
折り畳まれた形態の胃内滞留システムをカプセルでカプセル封入すること、
前記カプセルを逆腸溶性コーティングでコーティングして胃内滞留剤形を形成すること、
を含む、方法。

【０３０１】

実施形態５０　カプセル封入する前に前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムを鞘で拘束することを含む、実施形態４９に記載の方法。

【０３０２】

実施形態５１　前記カプセルを逆腸溶性コーティングでコーティングすることは、前記カプセルをパンーコーティングすることを含む、実施形態４９又は５０に記載の方法。

【０３０３】

実施形態５２　前記逆腸溶性コーティングは、逆腸溶性ポリマー、粘着防止剤、及び可塑剤を含む、実施形態４９～５１のいずれか一項に記載の方法。

【０３０４】

実施形態５３　前記粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも１つを含む、実施形態５２に記載の方法。

【０３０５】

実施形態５４　前記可塑剤は、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ポリエチレングリコール、ハロゲン化フェニル、又はポロキサマーのうち少なくとも１つを含む、実施形態５２又は５３に記載の方法。

【０３０６】

実施形態５５　前記可塑剤は、トリアセチン又はセバシン酸ジブチルのうち少なくとも１つを含む、実施形態５２～５４のいずれか一項に記載の方法。

【０３０７】

実施形態５６　前記逆腸溶性コーティングは、水和補助剤を含む、実施形態４９～５５の

いずれか一項に記載の方法。
【０３０８】
実施形態５７　前記水和補助剤は、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン－酢酸ビニル共重合体、ポリエチレングリコール、マンニトール、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのうち少なくとも１つを含む、実施形態５６に記載の方法。
【０３０９】
実施形態５８　前記カプセルは、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも１つを含む、実施形態４９～５７のいずれか一項に記載の方法。
【０３１０】
実施形態５９　前記鞘は、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも１つを含む、実施形態５０に記載の方法。
【０３１１】
実施形態６０　前記胃内滞留剤形は、前記胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせるよう構成される、実施形態４９～５９のいずれか一項に記載の方法。
【０３１２】
実施形態６１　前記胃内滞留剤形は、水性ｐＨ７．０環境に暴露すると第１の時間内に前記胃内滞留システムに前記開いた形態をとらせ、前記第１の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、前記コーティングされていない胃内滞留剤形が前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第２の時間より長い、実施形態６０に記載の方法。
【０３１３】
実施形態６２　前記第１の時間は、前記第２の時間より少なくとも１分長い、実施形態６１に記載の方法。
【０３１４】
実施形態６３　前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに少なくとも２０分内に前記開いた形態をとらせる、実施形態６０又は６１に記載の方法。
【０３１５】
実施形態６４　前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ７．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに少なくとも３０分内に前記開いた形態をとらせる、実施形態６０～６３のいずれか一項に記載の方法。
【０３１６】
実施形態６５　前記胃内滞留剤形は、水性ｐＨ３．０環境に暴露すると第３の時間内に前記胃内滞留システムに前記開いた形態をとらせ、前記第３の時間は、コーティングされていないカプセルを備えるコーティングされていない胃内滞留剤形について、前記コーティングされていない胃内滞留剤形が前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると胃内滞留システムに開いた形態をとらせる第４の時間より長い、実施形態６０～６４のいずれか一項に記載の方法。
【０３１７】
実施形態６６　前記第３の時間は、前記第４の時間より少なくとも１５秒長い、実施形態６５に記載の方法。
【０３１８】
実施形態６７　前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに３０分未満内に前記開いた形態をとらせる、実施形態６５又は６６に記載の方法。
【０３１９】
実施形態６８　前記胃内滞留剤形は、前記水性ｐＨ３．０環境に暴露すると前記胃内滞留システムに１５分未満内に前記開いた形態をとらせる、実施形態６５～６７のいずれか一

項に記載の方法。
【０３２０】
実施形態６９　患者を治療するために使用される、実施形態４９～６８のいずれか一項に記載の方法を使用して製造される胃内滞留剤形。
【０３２１】
実施形態７０　前記患者はヒトである、実施形態６９に記載の胃内滞留剤形。
【０３２２】
実施形態７１　コーティングされた剤形であって、前記剤形は、剤形、及び前記剤形をコーティングする逆腸溶性ポリマーを含むコーティングを備え、
【０３２３】
【数７】

$$\frac{\text{コーティングされた剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていない剤形の静止摩擦係数}} \leq ０．８$$

【０３２４】
である、コーティングされた剤形。
【０３２５】
実施形態７２　前記コーティングは、ステアリン酸マグネシウムを含む、実施形態７１に記載のコーティングされた剤形。
【０３２６】
実施形態７３　前記剤形は、錠剤、カプセル又はエンローブ処理された胃内滞留システムのうちの１つを含む、実施形態７１又は７２に記載のコーティングされた剤形。
【０３２７】
実施形態７４　前記剤形はカプセルを含む、実施形態７３に記載のコーティングされた剤形。
【０３２８】
実施形態７５　前記カプセルは、胃内滞留システムをカプセル封入する、実施形態７４に記載のコーティングされた剤形。
【０３２９】
実施形態７６　前記コーティングされた剤形の静止摩擦係数は０．３未満である、実施形態７１～７５のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【０３３０】
実施形態７７　前記コーティングされた剤形の静止摩擦係数は０．２未満である、実施形態７１～７６のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【０３３１】
実施形態７８　前記コーティングされた剤形の静止摩擦係数は０．１未満である、実施形態７１～７７のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【０３３２】
実施形態７９
【０３３３】
【数８】

$$\frac{\text{コーティングされた剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていない剤形の静止摩擦係数}} \leq ０．５$$

【０３３４】
である、実施形態７１～７８のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。

【０３３５】
実施形態８０　前記静止摩擦係数は、コーティングされていない剤形の静止摩擦係数より少なくとも０．０８小さい、実施形態７１～７９のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【０３３６】
実施形態８１　前記コーティングされた剤形の前記静止摩擦係数は、コーティングされていない剤形の静止摩擦係数より少なくとも０．１５小さい、実施形態７１～８０のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【０３３７】
実施形態８２　前記コーティングされた剤形の前記静止摩擦係数は、コーティングされていない剤形の静止摩擦係数より少なくとも０．２小さい、実施形態７１～８１のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【０３３８】
実施形態８３　前記逆腸溶性ポリマーはポリメタクリレートを含む、実施形態７１～８２のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【０３３９】
実施形態８４　前記コーティングは、１０～５０重量％の逆腸溶性ポリマーを含む、実施形態７１～８３のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【０３４０】
実施形態８５　前記コーティングは、粘着防止剤を含む、実施形態７１～８４のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【０３４１】
実施形態８６　前記粘着防止剤は、タルクを含む、実施形態７１～８５のいずれか一項に記載のコーティングされた剤形。
【０３４２】
実施形態８７　前記コーティングは、５～３０重量％の粘着防止剤を含む、実施形態８５又は８６に記載のコーティングされた剤形。
【０３４３】
別段の規定がない限り、本明細書中に使用される全ての専門用語、表記及び他の技術的及び学術用語又は専門用語集は、主張する主題が属する技術分野の当業者によって共通に理解されるものと同一の意味を有することを意図する。場合によっては、共通に理解される意味を有する用語を、明快さ及び／又は迅速な参照のために本明細書中において定義し、本明細書中のこのような定義の包含は、当技術分野において一般的に理解されるものを超える事実上の差を意味するとは必ずしも解釈されるべきではない。
【０３４４】
本明細書中における「約」値又はパラメータに対する言及には、その値又はパラメータそれ自体を対象とする変形が含まれる（そして記述される）。例えば、「約Ｘ」に関する記述には、「Ｘ」の記述が含まれる。
【０３４５】
本明細書中で使用するとき、単数形の「ａ」、「ａｎ」、及び「ｔｈｅ」は、文脈がそうではないことを明確に規定しない限り、複数形も含まれることを意図する。本明細書中で使用するとき、用語「及び／又は（ａｎｄ／ｏｒ）」はまた、関連する列挙された項目のうち１つ又は複数の任意の及び全ての可能な組み合わせを指すものとし、含むものとすると理解される。さらに本明細書中で使用するとき、用語「ｉｎｃｌｕｄｅｓ」、「ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ」「ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ」及び／又は「ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ」は、記述された特徴、整数、ステップ、操作、成分、要素、及び／又は単位の存在を明記するが、１つ又は複数の他の特徴、整数、ステップ、操作、成分、要素、単位及び／又はこれらの群の存在又は追加を排除しないものとする。
【０３４６】
本願では、いくつかの数値範囲を文字及び数字で開示する。本開示は開示される数値範囲

により実践することができるので、開示される数値範囲は、明細書中では正確な範囲の限定を逐語的に記述しなくても、終点を含む、開示される数値範囲内の任意の範囲又は値を本質的に支持する。

【０３４７】

前述の記載は、説明の目的のため、具体的な実施形態を参照して説明してきた。しかしながら、上述の例示的な論考が徹底的であり、本発明をまさに開示された形状に限定することを意図するものではない。上述の教義の観点で多くの修正及び変化が可能である。実施形態は、技術の原理及びこれらの実践的応答を最も良く説明するために選択され記述された。他の当業者はそれにより、技術及び特定の予測される使用に適合するよう各種修正を加えた各種実施形態を最良に利用することが可能となる。

【０３４８】

本開示及び実施例を添付の図面を参照して十分に説明してきたが、当業者にとって各種変化及び修正が明白になることは留意すべきである。このような変化及び修正は、請求項によって定義されるとおり本開示及び実施例の範囲内に含まれると理解されるべきである。

【図面】

【図１Ａ】

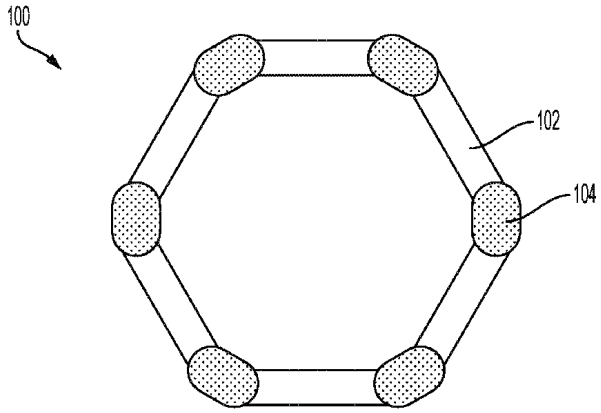

FIG. 1A

【図１Ｂ】

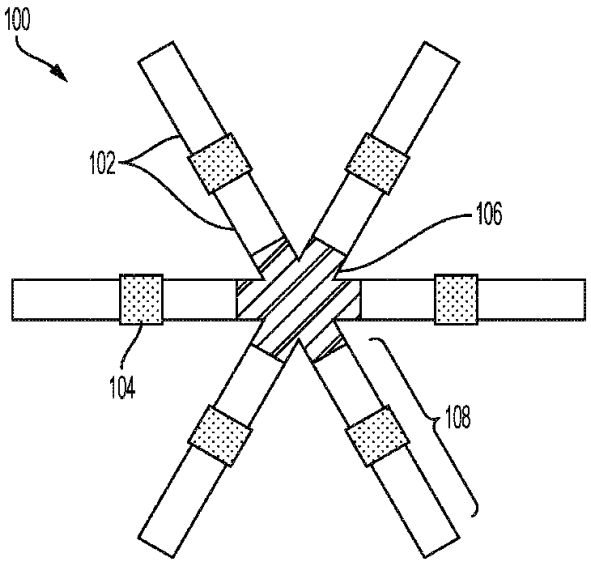

FIG. 1B

【図１Ｃ】

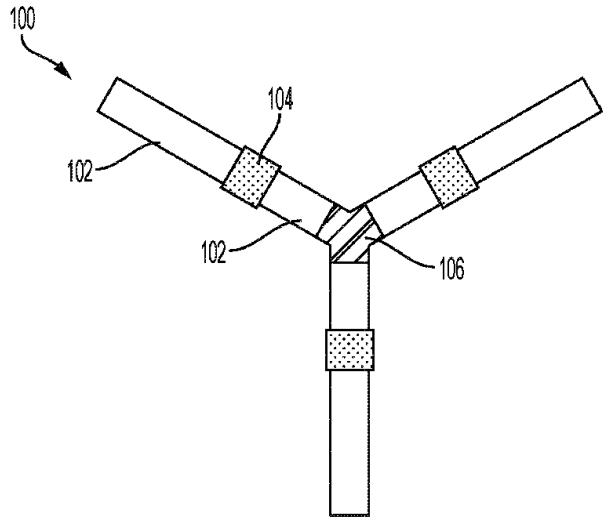

FIG. 1C

【図２】

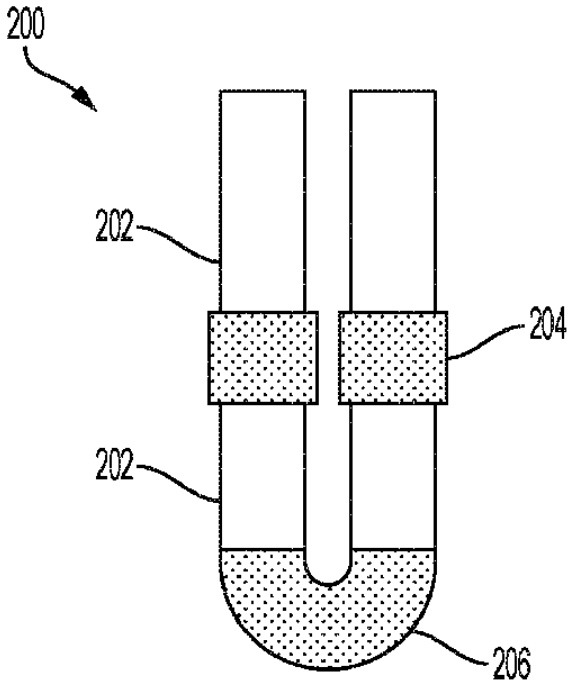

FIG. 2

【図３Ａ】

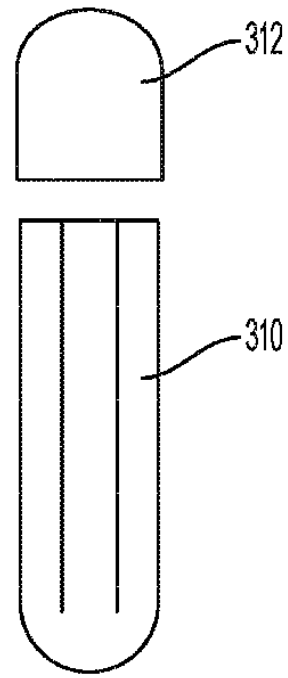

FIG. 3A

【図３Ｂ】

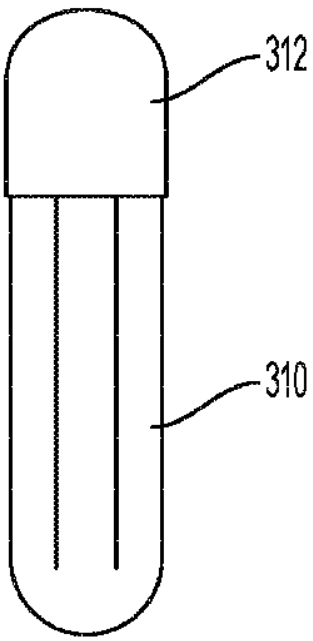

FIG. 3B

【図３Ｃ】

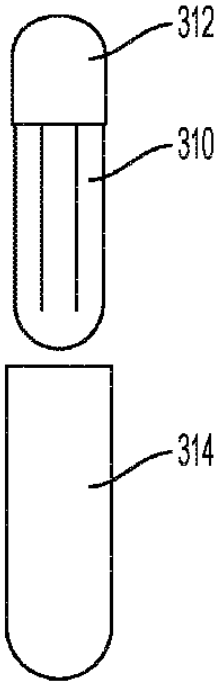

FIG. 3C

【図３Ｄ】

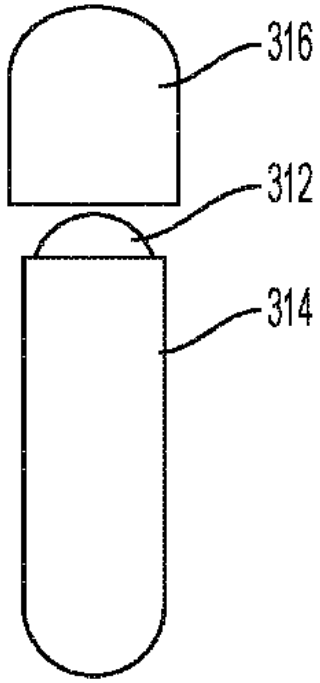

FIG. 3D

【図４Ａ】

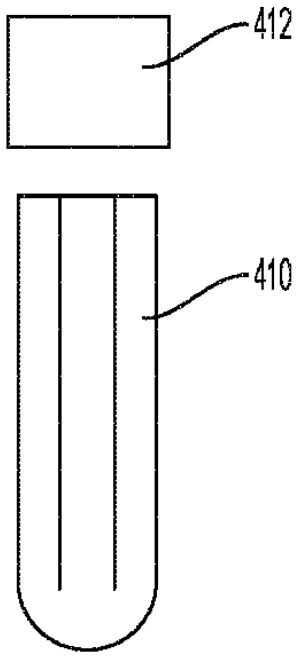

FIG. 4A

【図４Ｂ】

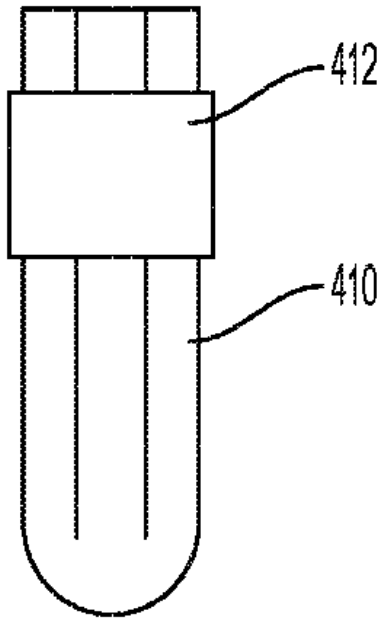

FIG. 4B

【図４Ｃ】

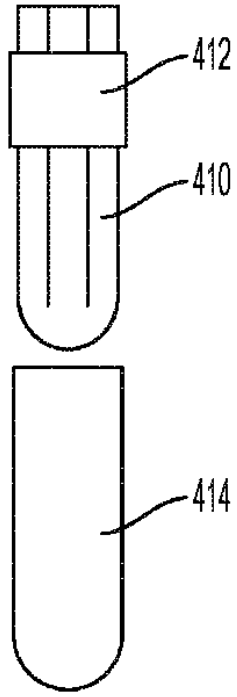

FIG. 4C

【図４Ｄ】

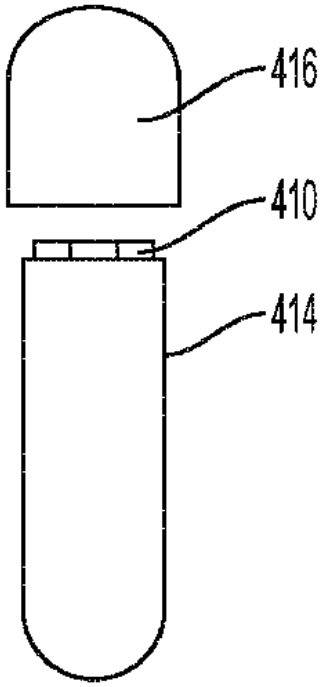

FIG. 4D

【図５Ａ】

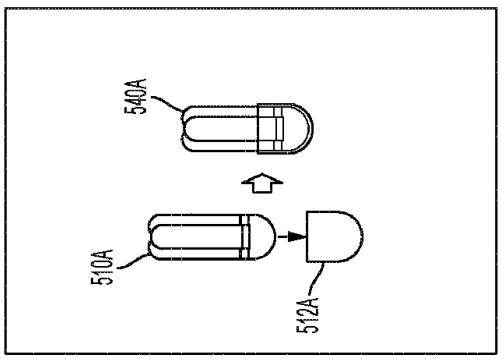

FIG. 5A

【図５Ｂ】

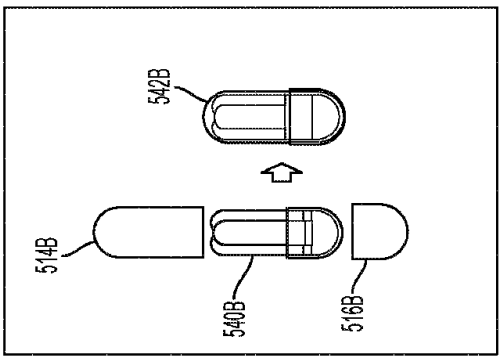

FIG. 5B

【図５Ｃ】

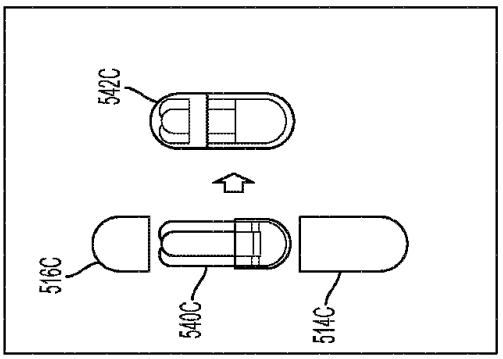

FIG. 5C

【図６Ａ】

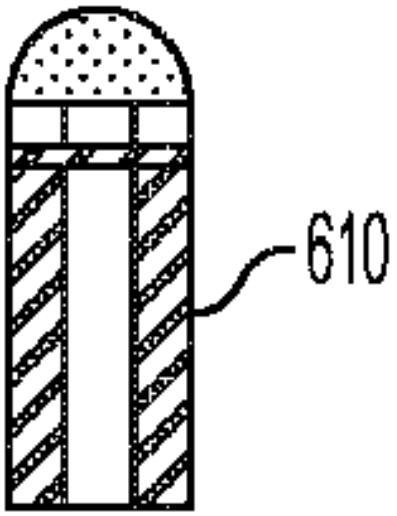

FIG. 6A

【図６Ｂ】

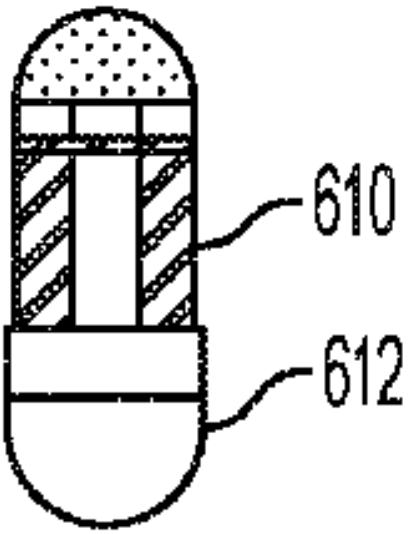

FIG. 6B

【図６Ｃ】

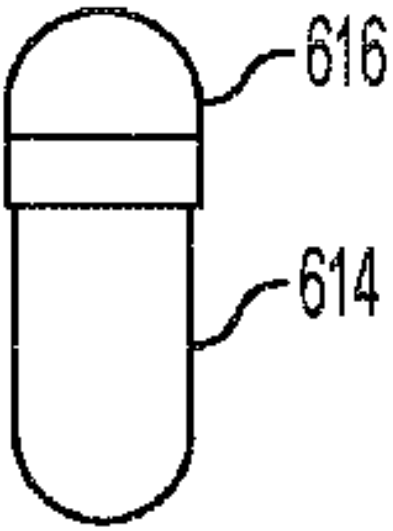

FIG. 6C

【図６Ｄ】

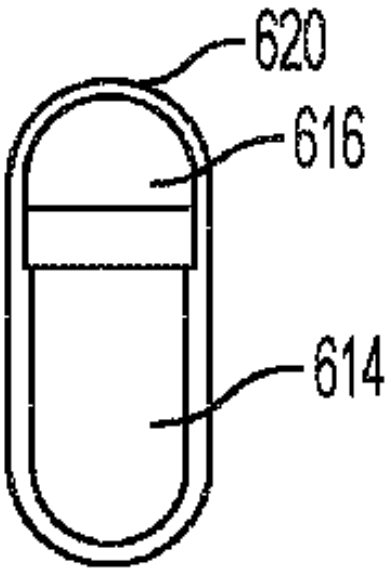

FIG. 6D

【図７】

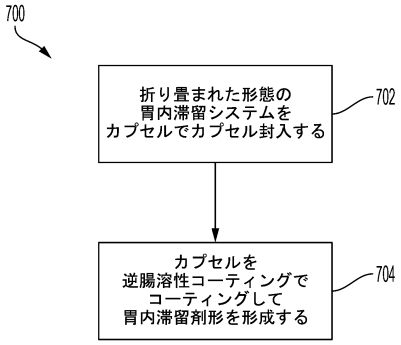

FIG. 7

【図８Ａ】

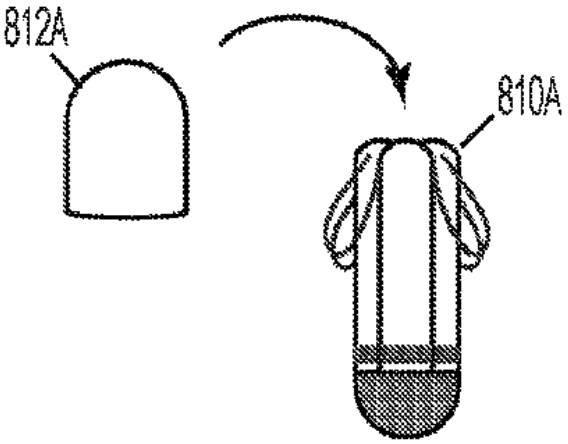

FIG. 8A

【図８Ｂ】

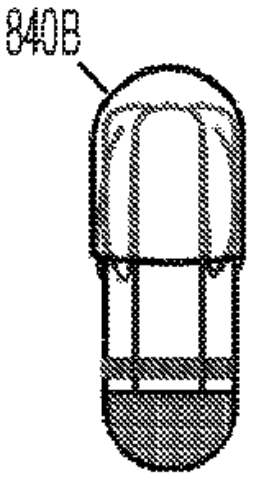

FIG. 8B

【図８Ｃ】

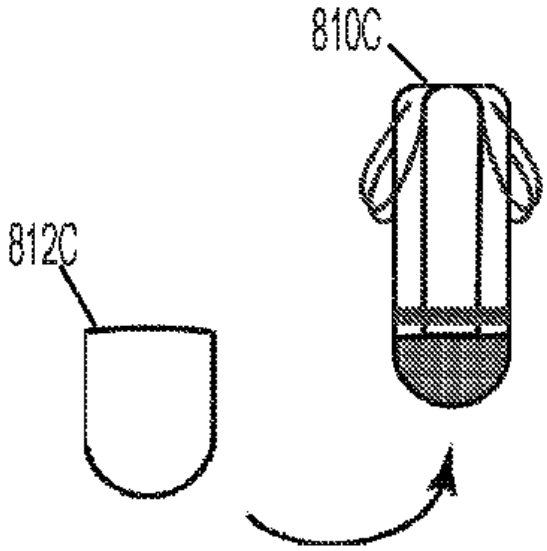

FIG. 8C

【図８Ｄ】

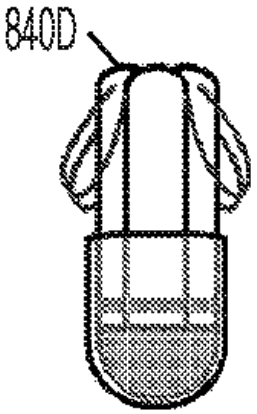

FIG. 8D

【図８Ｅ】

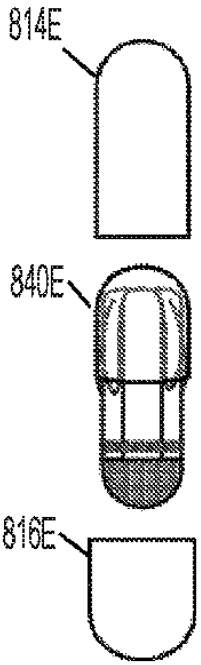

FIG. 8E

【図８Ｆ】

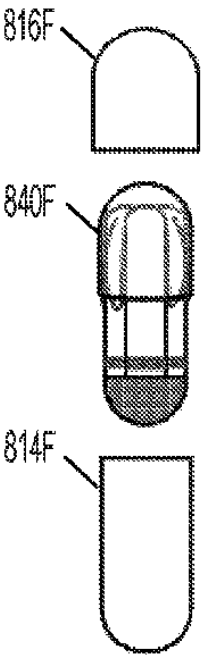

FIG. 8F

【図８Ｇ】

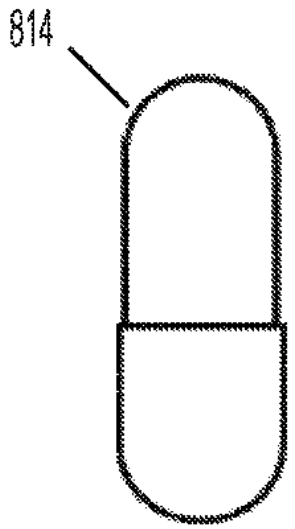

FIG. 8G

【図９】

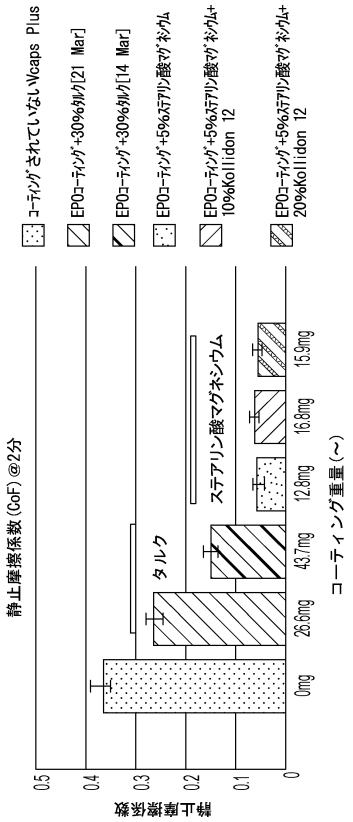

FIG. 9

【図１０Ａ】

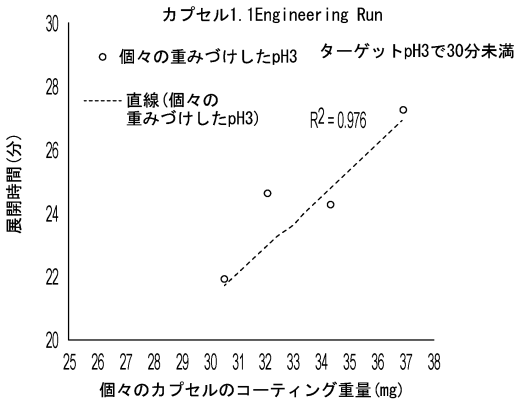

FIG. 10A

【図１０Ｂ】

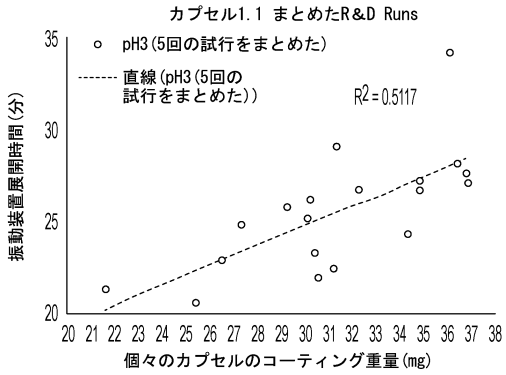

FIG. 10B

【図１１】

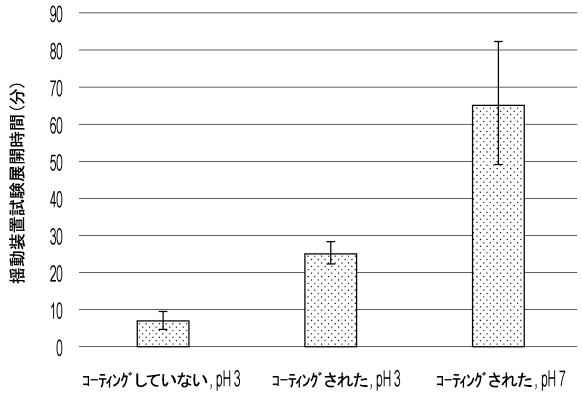

FIG. 11

【図１２】

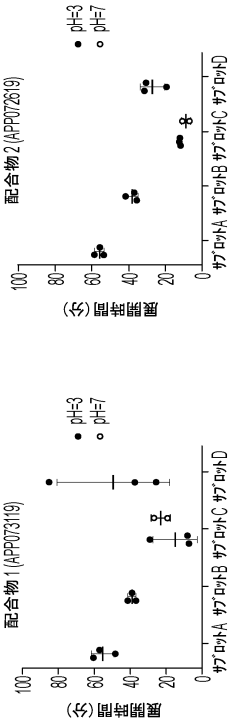

FIG. 12

【図１３】

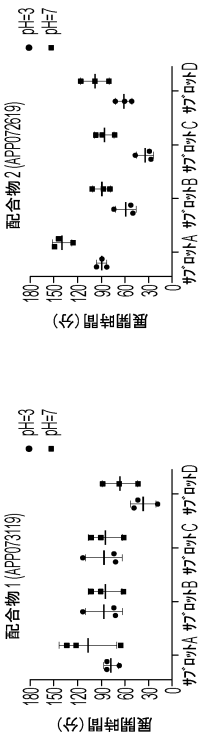

FIG. 13

【図１４Ａ】

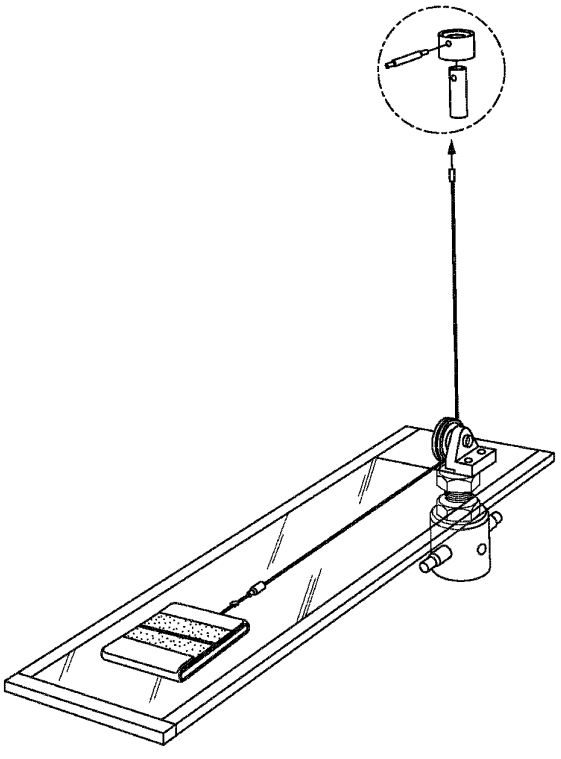

FIG. 14A

【図１４Ｂ】

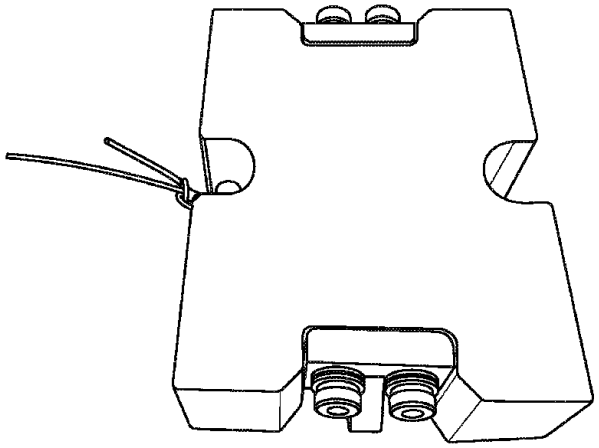

FIG. 14B

【図１４Ｃ】

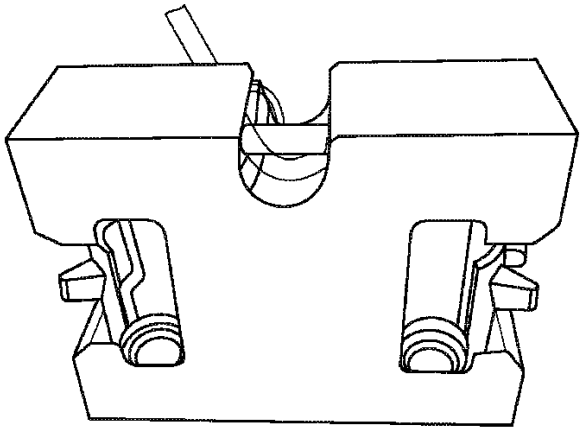

FIG. 14C

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/023704

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A61K 9/48; A61J 3/07; A61K 47/12 (2020.01)
CPC - A61K 9/0065; A61J 3/07; A61K 9/4808; A61K 9/4891; A61K 47/12 (2020.05)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
See Search History document

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC - 424/452; 424/463; 424/474 (keyword delimited)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
See Search History document

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2011/0091542 A1 (NAVON et al) 21 April 2011 (21.04.2011) entire document	1, 49, 50, 59
Y		2-5, 28-32, 51, 71-75
Y	WO 2007/002518 A1 (SPHERICS INC) 04 January 2007 (04.01.2007) entire document	2-5
Y	US 2005/0064027 A1 (JACOB et al) 24 March 2005 (24.03.2005) entire document	28-32, 51, 72
Y	WO 2018/064630 A1 (LYNDRA INC) 05 April 2018 (05.04.2018) entire document	31, 32
Y	US 9,737,905 B2 (CARDIAC PACEMAKERS INC) 22 August 2017 (22.08.2017) entire document	71-75

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 May 2020	27 MAY 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US2020/023704

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☒ Claims Nos.: 6-27, 33-48, 52-58, 60-70, 76-87
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Form PCT/ISA/210 (continuation of first sheet (2)) (January 2015)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｋ	*47/14*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/14	
Ａ６１Ｋ	*47/10*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/10	
Ａ６１Ｋ	*47/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/20	
Ａ６１Ｋ	*47/06*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/06	
Ａ６１Ｋ	*47/38*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/38	
Ａ６１Ｋ	*47/42*	*(2017.01)*	Ａ６１Ｋ	47/42	
Ａ６１Ｋ	*47/36*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	47/36	
Ａ６１Ｋ	*9/20*	*(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	9/20	

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

弁理士　池田 達則

(74)代理人　100134784

弁理士　中村 和美

(72)発明者　ヌプラ ビース

アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０２４７２，ウォータータウン，グローブ ストリート ６５，スイート ３０１，シー／オー リンドラ セラピューティクス，インコーポレイティド

(72)発明者　デイビッド オルトルーター

アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０２４７２，ウォータータウン，グローブ ストリート ６５，スイート ３０１，シー／オー リンドラ セラピューティクス，インコーポレイティド

(72)発明者　エリック ピーク

アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０２４７２，ウォータータウン，グローブ ストリート ６５，スイート ３０１，シー／オー リンドラ セラピューティクス，インコーポレイティド

(72)発明者　マーリーン シュワルツ

アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０２４７２，ウォータータウン，グローブ ストリート ６５，スイート ３０１，シー／オー リンドラ セラピューティクス，インコーポレイティド

(72)発明者　ミーガン ビショフ

アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０２４７２，ウォータータウン，グローブ ストリート ６５，スイート ３０１，シー／オー リンドラ セラピューティクス，インコーポレイティド

(72)発明者　ソニア ホラー

アメリカ合衆国，マサチューセッツ ０２４７２，ウォータータウン，グローブ ストリート ６５，スイート ３０１，シー／オー リンドラ セラピューティクス，インコーポレイティド

Ｆターム（参考）　4C076　AA36 AA53 AA60 AA67 AA95 BB01 DD28 DD41 DD45 DD46
DD47 DD57 EE11 EE12 EE23 EE30 EE32 EE42 FF25 FF31