



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 113840596 A

(43) 申请公布日 2021.12.24

(21) 申请号 202080034566.X

M·施瓦兹

(22) 申请日 2020.03.19

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

(30) 优先权数据

11247

62/821,361 2019.03.20 US

代理人 张建 黄革生

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

(51) Int.Cl.

2021.11.09

A61K 9/48 (2006.01)

(86) PCT国际申请的申请数据

A61J 3/07 (2006.01)

PCT/US2020/023710 2020.03.19

A61K 47/12 (2006.01)

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/191231 EN 2020.09.24

(71) 申请人 林德拉治疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 R·卡纳斯蒂 T·格兰特

E·皮克 N·比海斯

D·阿尔特雷特尔 S·霍拉尔

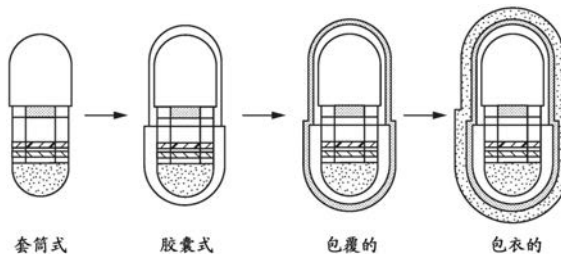
权利要求书5页 说明书32页 附图18页

(54) 发明名称

用于胃滞留剂型的衣层

(57) 摘要

本发明提供了包覆的胃滞留剂型,其包含:折叠构造的胃滞留系统;以及包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层,其中所述包覆的胃滞留剂型被构造为在患者的胃中释放所述折叠构造的胃滞留系统,从而允许所述胃滞留系统呈现展开的构造。所述衣层包含水、增塑剂、胶凝剂和/或聚合物。



1. 包覆的胃滞留剂型,其包含:  
折叠构造的胃滞留系统;和  
包覆折叠构造的胃滞留系统的衣层,  
其中,所述包覆的胃滞留剂型被构造为在患者胃中释放胃滞留系统,从而允许所述胃滞留系统呈现展开的构造。
2. 权利要求1的包覆的胃滞留剂型,其中包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层厚度为50-250微米。
3. 权利要求1或2的包覆的胃滞留剂型,其中使用旋转模具胶囊化工艺将包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层涂布于折叠构造的胃滞留系统。
4. 权利要求1-3中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层包含软凝胶型壳材料。
5. 权利要求1-4中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层提供气密密封。
6. 权利要求1-5中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层包含水、增塑剂及胶凝剂。
7. 权利要求6的包覆的胃滞留剂型,其中包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层包含5-10%重量的水。
8. 权利要求6或7的包覆的胃滞留剂型,其中所述增塑剂包含甘油或山梨醇中的一种或多种。
9. 权利要求6-8中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层包含20-60%重量的增塑剂。
10. 权利要求6-9中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中所述胶凝剂为明胶、普鲁兰多糖、羟丙基甲基纤维素或马铃薯淀粉中的一种或多种。
11. 权利要求6-10中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层包含35-75%重量的胶凝剂。
12. 权利要求1-11中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层包含聚合物。
13. 权利要求12的包覆的胃滞留剂型,其中所述聚合物包括基于聚甲基丙烯酸酯的聚合物。
14. 权利要求12或13的包覆的胃滞留剂型,其中包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层包含10-50%重量的聚合物。
15. 权利要求1-14中任一项的包覆的胃滞留剂型,其包含套筒,其中所述套筒围绕所述折叠构造的胃滞留系统的至少一部分。
16. 权利要求15的包覆的胃滞留剂型,其中所述套筒包含明胶、羟丙基甲基纤维素或普鲁兰多糖中的至少一种。
17. 权利要求1-16中任一项的包覆的胃滞留剂型,其包含将所述折叠构造的胃滞留系统胶囊化的胶囊。
18. 权利要求17的包覆的胃滞留剂型,其中所述胶囊包含明胶、羟丙基甲基纤维素或普鲁兰多糖中的至少一种。

19. 权利要求1-18中任一项的包覆的胃滞留剂型,其包含包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层上的衣层。

20. 权利要求19的包覆的胃滞留剂型,其中包覆所述胃滞留系统的衣层上的衣层包含反向肠溶聚合物。

21. 权利要求20的包覆的胃滞留剂型,其中所述反向肠溶聚合物包含基于聚甲基丙烯酸酯的聚合物。

22. 权利要求19-21中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆所述胃滞留系统的衣层上的衣层包含抗粘剂。

23. 权利要求19的包覆的胃滞留剂型,其中所述抗粘剂包含滑石粉或硬脂酸镁中的至少一种。

24. 权利要求19-23中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆所述胃滞留系统的衣层上的衣层包含增塑剂。

25. 权利要求24的包覆的胃滞留剂型,其中所述增塑剂包含邻苯二甲酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、己二酸盐、癸二酸盐、磺酰胺盐、琥珀酸盐、乙醇酸盐、甘油酸盐、苯甲酸盐、肉豆蔻酸盐、卤化苯基或泊洛沙姆中的至少一种。

26. 权利要求24或25的包覆的胃滞留剂型,其中所述增塑剂包含三乙酸甘油酯或癸二酸二丁酯中的至少一种。

27. 权利要求19-26中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆所述胃滞留系统衣层上的衣层包含水合助剂。

28. 权利要求27的包覆的胃滞留剂型,其中所述水合助剂包含聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物、聚乙二醇、甘露醇或羟丙基甲基纤维素中的至少一种。

29. 权利要求1-28中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中所述包覆的胃滞留剂型允许所述折叠构造的胃滞留系统在暴露于pH 7.0的水性环境中至少20分钟呈现展开的构造。

30. 权利要求1-29中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中所述包覆的胃滞留剂型允许所述折叠构造的胃滞留系统在暴露于pH 7.0的水性环境时至少30分钟呈现展开的构造。

31. 权利要求1-30中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中所述包覆的胃滞留剂型允许所述折叠构造的胃滞留系统在暴露于pH 3.0的水性环境时在不到20分钟内呈现展开的构造。

32. 权利要求1-31中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中所述包覆的胃滞留剂型允许所述折叠构造的胃滞留系统在暴露于pH 3.0的水性环境时在不到15分钟内呈现展开的构造。

33. 权利要求1-32中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中所述包覆的胃滞留剂型用于治疗患者。

34. 权利要求33的包覆的胃滞留剂型,其中所述患者是人。

35. 用于包覆胃滞留系统的衣层,所述衣层包含:

5-10%重量的水;

20-60%重量的增塑剂;和

35-75%重量的胶凝剂。

36. 权利要求35的衣层,其中所述衣层被构造成包覆折叠构造的胃滞留系统以形成包覆的胃滞留剂型,并且所述包覆的胃滞留剂型被构造成在患者胃中释放所述折叠构造的胃滞留系统,允许所述折叠构造的胃滞留系统呈现展开的构造。

37. 权利要求36的衣层,其中所述包覆的胃滞留剂型的衣层厚度为50-250微米。
38. 权利要求36或37的衣层,其中所述包覆的胃滞留剂型的衣层使用旋转模具胶囊化工艺涂布于所述折叠构造的胃滞留系统。
39. 权利要求36-38中任一项的衣层,其中所述包覆的胃滞留剂型的衣层包含软凝胶型壳材料。
40. 权利要求36-39中任一项的衣层,其中所述包覆的胃滞留剂型的衣层提供气密封。
41. 权利要求36-40的衣层,其中,当暴露于pH 7.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许折叠构造的胃滞留系统在至少20分钟呈现展开的构造。
42. 根据权利要求36-41所述的衣层,其中,当暴露于pH 7.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许所述折叠构造的胃滞留系统在至少30分钟呈现所述展开构造。
43. 权利要求36-42中任一项的衣层,其中所述包覆的胃滞留剂型允许所述折叠构造的胃滞留系统在暴露于pH 3.0的水性环境中时在不到20分钟呈现展开的构造。
44. 权利要求36-43中任一项的衣层,其中所述包覆的胃滞留剂型允许折叠构造的胃滞留系统在暴露于pH 3.0的水性环境中时在不到15分钟呈现展开的构造。
45. 权利要求35-44中任一项的衣层,其中所述增塑剂包含甘油或山梨醇中的至少一种。
46. 权利要求35-45中任一项的衣层,其中所述胶凝剂为明胶、普鲁兰多糖、羟丙基甲基纤维素或马铃薯淀粉中的一种或多种。
47. 权利要求35-46中任一项的衣层,其包含聚合物。
48. 权利要求47的衣层,其中所述聚合物包含基于聚甲基丙烯酸酯的聚合物。
49. 权利要求47或48的衣层,其包含10-50%重量的聚合物。
50. 包覆的胃滞留剂型,其包含用于包覆权利要求35-47中任一项胃滞留系统的衣层,其中所述包覆的胃滞留剂型被用于治疗患者。
51. 权利要求50的包覆的胃滞留剂型,其中所述患者是人。
52. 制备包覆的胃滞留剂型的方法,其包括:  
用衣层包覆折叠构造的胃滞留系统以形成包覆的胃滞留剂型。
53. 权利要求52的方法,其中所述包覆的胃滞留剂型被构造为在患者的胃中释放折叠构造的胃滞留系统,从而允许折叠构造的胃滞留系统呈现展开的构造。
54. 权利要求52或53的方法,其中所述包覆的胃滞留剂型上的衣层厚度为50-250微米。
55. 权利要求52-54中任一项的方法,其中用衣层包覆折叠构造的胃滞留系统以形成包覆的胃滞留剂型包含旋转模具胶囊化工艺。
56. 权利要求52-55中任一项的方法,其中所述衣层包含软凝胶型外壳材料。
57. 权利要求52-56中任一项的方法,其中所述衣层提供气密封。
58. 权利要求52-57中任一项的方法,包括在包覆之前用套筒绑定折叠构造的胃滞留系统。
59. 权利要求58的方法,其中所述套筒包含明胶、羟丙基甲基纤维素或普鲁兰多糖中的至少一种。
60. 权利要求52-59中任一项的方法,包括在包覆前用胶囊进行折叠构造的胃滞留系统

的胶囊化。

61. 权利要求60的方法,其中所述胶囊包含明胶、羟丙基甲基纤维素或普鲁兰多糖中的至少一种。

62. 权利要求52-61中任一项的方法,其中所述衣层包含水、增塑剂及胶凝剂。

63. 权利要求62的方法,其中所述衣层包含5-10%重量的水。

64. 权利要求62或63的方法,其中所述增塑剂包括甘油或山梨醇中的一种或多种。

65. 权利要求62-64中任一项的方法,其中所述衣层包含20-60%重量的增塑剂。

66. 权利要求62-65中任一项的方法,其中所述胶凝剂是明胶、普鲁兰多糖、羟丙基甲基纤维素或马铃薯淀粉中的一种或多种。

67. 权利要求62-66中任一项的方法,其中所述衣层包含35-75%重量的胶凝剂。

68. 权利要求52-67中任一项的方法,其中所述衣层包含聚合物。

69. 权利要求68的方法,其中所述聚合物包含基于聚甲基丙烯酸酯的聚合物。

70. 权利要求68或69的方法,其中所述衣层包含10-50%重量的聚合物。

71. 权利要求52-70中任一项的方法,其包括用反向肠溶衣层包衣所述包覆的胃滞留剂型。

72. 权利要求71的方法,其中所述反向肠溶衣层包含反向肠溶聚合物、抗粘剂和增塑剂。

73. 权利要求72的方法,其中所述抗粘剂包括滑石粉或硬脂酸镁中的至少一种。

74. 权利要求72或73的方法,其中所述增塑剂包括邻苯二甲酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、己二酸盐、癸二酸盐、磺酰胺、琥珀酸盐、乙醇酸盐、甘油酸盐、苯甲酸盐、肉豆蔻酸盐、卤化苯基或泊洛沙姆中的至少一种。

75. 权利要求72-74中任一项的方法,其中所述增塑剂包括三乙酸甘油酯或癸二酸二丁酯中的至少一种。

76. 权利要求72-75中任一项的方法,其中所述反向肠溶衣层包含水合助剂。

77. 权利要求76的方法,其中所述水合助剂包含聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物、聚乙二醇、甘露醇或羟丙基甲基纤维素中的至少一种。

78. 权利要求53-77中任一项的方法,其中,当暴露于pH 7.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许所述折叠构造的胃滞留系统在至少20分钟呈现展开的构造。

79. 权利要求53-78中任一项的方法,其中,当暴露于pH 7.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许所述折叠构造的胃滞留系统在至少30分钟呈现展开的构造。

80. 权利要求53-79中任一项的方法,其中,当暴露于pH 3.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许所述折叠构造的胃滞留系统在不到20分钟内呈现展开的构造。

81. 权利要求53-80中任一项的方法,其中,当暴露于pH 3.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许所述折叠构造的胃滞留系统在不到15分钟内呈现展开的构造。

82. 使用权利要求52-81中任一项的方法制备的包覆的胃滞留剂型,其中所述包覆的胃滞留剂型用于治疗患者。

83. 权利要求82的包覆的胃滞留剂型,其中所述患者是人。

84. 包衣的包覆的胃滞留剂型,其包含:

包覆的胃滞留系统;和

衣层,其包含包衣所述包覆的胃滞留系统的反向肠溶聚合物,

其中  $\frac{\text{包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}} \leq 0.8$ 。

85. 权利要求84的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中所述包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数小于0.3。

86. 权利要求84或85的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中所述包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数小于0.2。

87. 权利要求84-86中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中所述包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数小于0.1。

88. 权利要求84-87中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中  $\frac{\text{包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}} \leq 0.5$ 。

89. 权利要求84-88中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中所述包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数比未包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数低至少0.08。

90. 权利要求84-89中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中所述包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数比未包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数低至少0.15。

91. 权利要求84-90中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中所述包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数比未包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数低至少0.2。

92. 权利要求84-91中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中所述反向肠溶聚合物包含聚甲基丙烯酸酯。

93. 权利要求84-92中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其包含10-50%重量的反向肠溶聚合物。

94. 权利要求84-93中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中所述衣层包含抗粘剂。

95. 权利要求84-94中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中所述抗粘剂包含滑石粉或硬脂酸镁中的至少一种。

96. 权利要求94或95的经包衣的包覆的胃滞留剂型,其包含5-30%重量的抗粘剂。

## 用于胃滞留剂型的衣层

### [0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2019年3月20日提交的第62/821,361号美国临时专利申请的优先权。该申请的全部内容通过引用并入本文作为参考。

### 发明领域

[0003] 本发明涉及衣层,更具体地说,涉及用于胃滞留系统和胃滞留剂型的衣层。

### [0004] 发明背景

[0005] 胃滞留系统是可在胃内停留数天至数周、甚至更长时间治疗剂的递送系统,在胃滞留期间,所述治疗剂可从所述的胃滞留系统中洗脱用于胃肠道的吸收。胃滞留系统通常被设计为将胶囊施用以达到患者的胃。胶囊化的胃滞留系统通过另一种施用方法(例如喂饲管或胃管)吞食或引入胃内。当胶囊在胃中溶出时,胃滞留系统膨胀或展开至保留在胃中的尺寸,并在所需滞留期(如三天、七天、两周等)内阻止通过幽门瓣膜。一旦所需的滞留时间到期,膨胀或未展开的药物递送装置就会破裂成几个较小的碎片,这些碎片穿过幽门瓣膜并从患者体内排出。

### [0006] 发明概述

[0007] 提供了胃滞留系统的衣层。还提供了使用胃滞留系统的衣层制备包覆胃滞留剂型的方法。具体而言,本文所述衣层可帮助确保在胃肠道内(即,在胃内)在预定时间和位置展开包覆胃滞留剂型的胃滞留系统。例如,本文提供的衣层可将所述胃滞留系统过早展开(例如,在食管中)导致阻塞的风险降至最低。本文所述的衣层还可将所述胃滞留系统通过胃并随后在胃肠道(即肠)中膨胀或展开并导致阻塞的可能性降至最低。此外,本文提供的衣层将胃滞留剂型通过胃肠道而完全不展开的风险降至最低。在每种可能的情况下,所述治疗剂都没有按预期递送给患者。

[0008] 如上所述,胃滞留系统通常设计为以胶囊施用给患者。所述胶囊可通过吞咽、喂饲管、胃管等运送至胃。然而,衣层、尤其是提供密封的衣层与胶囊不同,具有防篡改的优点。因此,包覆在衣层中以形成包覆的胃滞留剂型的胃滞留系统可防止患者(或另一人)篡改所述的胃滞留系统。

[0009] 本文所提供的包覆的胃滞留剂型可包括套筒或带,以折叠或折叠构造捆绑所述胃滞留系统。在一些实施方案中,绑定的胃滞留系统可用衣层包覆以形成包覆的胃滞留剂型。

[0010] 类似地,如本文所提供的用于制备包覆的胃滞留剂型的方法可包括用套筒捆绑折叠的胃滞留系统。在一些实施方案中,方法可包括用衣层包覆捆绑的胃滞留系统以形成包覆的胃滞留剂型。在一些实施方案中,用于制备胃滞留剂型的方法还可包括用反向肠溶衣层包衣所述包覆的胃滞留剂型,以促进所述包覆衣层的溶出和所述胃滞留系统在患者胃内的释放。

[0011] 在一些实施方案中,提供了一种包覆的胃滞留剂型,所述包覆的胃滞留剂型包括:折叠构造的胃滞留系统;以及包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层,其中所述包覆的胃滞留剂型被构造为在患者胃中释放所述胃滞留系统,从而允许所述胃滞留系统呈现展开的

构造。

[0012] 在包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层厚度为50-250微米。

[0013] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,使用旋转模具胶囊化工艺将包覆折叠构造的所述胃滞留系统的衣层涂布于折叠构造中的胃滞留系统中。

[0014] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层包含软凝胶型壳材料。

[0015] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层提供气密封。

[0016] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层包含水、增塑剂和胶凝剂。

[0017] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层包含5-10%重量的水。

[0018] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述增塑剂包含一种或多种甘油或山梨醇。

[0019] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层包含20-60%重量的增塑剂。

[0020] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述胶凝剂为明胶、普鲁兰多糖、羟丙基甲基纤维素或马铃薯淀粉中的一种或多种。

[0021] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层包含3-75%重量的胶凝剂。

[0022] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,包覆折叠构造的胃滞留系统的衣层包含聚合物。

[0023] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述聚合物包含基于聚甲基丙烯酸酯的聚合物。

[0024] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层包含10-50%重量的聚合物。

[0025] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述包覆的胃滞留剂型包含套筒,其中所述套筒包围所述折叠构造的胃滞留系统的至少一部分。

[0026] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述套筒包含明胶、羟丙基甲基纤维素或普鲁兰多糖中的至少一种。

[0027] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述包覆的胃滞留剂型包含胶囊化折叠构造的胃滞留系统的胶囊。

[0028] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述胶囊包含明胶、羟丙基甲基纤维素或普鲁兰多糖中的至少一种。

[0029] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述包覆的胃滞留剂型包含包覆折叠构造的胃滞留系统的衣层。

[0030] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,包覆所述胃滞留系统的衣层上的衣层包含反向肠溶聚合物。

[0031] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述反向肠溶聚合物包含基于聚甲基丙烯酸酯的聚合物。

[0032] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,包覆所述胃滞留系统衣层上的衣层包含抗粘剂。

[0033] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述抗粘剂包含滑石粉或硬脂酸镁中的至少一种。

[0034] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,包覆所述胃滞留系统的衣层上的衣层包含增塑剂。

[0035] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述增塑剂包含邻苯二甲酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、己二酸盐、癸二酸盐、磺酰胺、琥珀酸盐、乙醇酸盐、甘油酸盐、苯甲酸盐、肉豆蔻酸盐、卤化苯基或泊洛沙姆中的至少一种。

[0036] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述增塑剂包括三醋酸甘油酯或癸二酸二丁酯中的至少一种。

[0037] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,包覆所述胃滞留系统的衣层上的衣层包含水合助剂。

[0038] 在所述包覆胃滞留剂型的一些实施方案中,所述水合助剂包括聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物、聚乙二醇、甘露醇或羟丙基甲基纤维素中的至少一种。

[0039] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,当暴露于pH值7.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许所述处于折叠构造的胃滞留系统在至少20分钟内呈现展开的构造。

[0040] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,当暴露于pH值7.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许处于折叠构造的胃滞留系统在至少30分钟内呈现展开的构造。

[0041] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,当暴露于pH值3.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许所述处于折叠构造的胃滞留系统在不到20分钟内呈现展开的构造。

[0042] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,当暴露于pH值3.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许所述处于折叠构造的胃滞留系统在不到15分钟内呈现展开的构造。

[0043] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述包覆的胃滞留剂型用于治疗患者。

[0044] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述患者是人。

[0045] 在一些实施方案中,提供了用于包覆胃滞留系统的衣层,所述衣层包含:5-10%重量的水;20-60%重量的增塑剂;和35-75%重量的胶凝剂。

[0046] 在所述衣层的一些实施方案中,所述衣层被构造成包覆折叠构造的胃滞留系统以形成包覆的胃滞留剂型,并且所述包覆的胃滞留剂型被构造成在患者的胃中释放折叠构造的胃滞留系统,允许所述折叠构造中的胃滞留系统呈现展开的构造。

[0047] 在所述衣层的一些实施方案中,所述包覆的胃滞留剂型的衣层厚度为50-250微米。

- [0048] 在所述衣层的一些实施方案中,使用旋转模具胶囊化工艺,将所述包覆的胃滞留剂型的衣层涂布折叠构造的胃滞留系统。
- [0049] 在所述衣层的一些实施方案中,所述包覆的胃滞留剂型的衣层包含软凝胶型壳材料。
- [0050] 在所述衣层的一些实施方案中,所述包覆的胃滞留剂型的衣层提供气密密封。
- [0051] 在所述衣层的一些实施方案中,当暴露于pH值7.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许处于折叠构造的胃滞留系统在至少20分钟内呈现展开的构造。
- [0052] 在所述衣层的一些实施方案中,当暴露于pH值7.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许处于折叠构造的胃滞留系统在至少30分钟内呈现展开的构造。
- [0053] 在所述衣层的一些实施方案中,当暴露于pH值3.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许处于折叠构造的胃滞留系统在不到20分钟内呈现展开的构造。
- [0054] 在所述衣层的一些实施方案中,当暴露于pH值3.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许处于折叠构造的胃滞留系统在不到15分钟内呈现展开的构造。
- [0055] 在所述衣层的一些实施方案中,所述增塑剂包括甘油或山梨醇中的至少一种。
- [0056] 在所述衣层的一些实施方案中,所述胶凝剂为明胶、普鲁兰多糖、羟丙基甲基纤维素或马铃薯淀粉中的一种或多种。
- [0057] 在所述衣层的一些实施方案中,所述衣层包含聚合物。
- [0058] 在所述衣层的一些实施方案中,所述聚合物包含基于聚甲基丙烯酸酯的聚合物。
- [0059] 在所述衣层的一些实施方案中,所述衣层包含10-50%重量的聚合物。
- [0060] 在一些实施方案中,提供了包含用于包覆本文提供的任何实施方案的胃滞留系统的衣层的包覆的胃滞留剂型,其中所述包覆的胃滞留剂型用于治疗患者。
- [0061] 在所述包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述患者是人。
- [0062] 在一些实施方案中,提供了制备包覆的胃滞留剂型的方法,所述方法包括:用衣层包覆折叠构造的胃滞留系统,以形成包覆的胃滞留剂型。
- [0063] 在所述方法的一些实施方案中,所述包覆的胃滞留剂型被构造为在患者胃中释放所述折叠构造的胃滞留系统,从而允许所述折叠构造的胃滞留系统呈现展开的构造。
- [0064] 在所述方法的一些实施方案中,所述包覆的胃滞留剂型上的衣层厚度为50-250微米。
- [0065] 在所述方法的一些实施方案中,用衣层包覆折叠构造的胃滞留系统以形成包覆的胃滞留剂型包括旋转模具胶囊化工艺。
- [0066] 在所述方法的一些实施方案中,所述衣层包含软凝胶型外壳材料。
- [0067] 在所述方法的一些实施方案中,所述衣层提供了气密密封。
- [0068] 在所述方法的一些实施方案中,所述方法包括在包覆前用套筒包覆所述折叠构造中的胃滞留系统。
- [0069] 在所述方法的一些实施方案中,所述套管包含明胶、羟丙基甲基纤维素或普鲁兰多糖中的至少一种。
- [0070] 在所述方法的一些实施方案中,所述方法包括在包覆前用胶囊将折叠构造的胃滞留系统胶囊化。
- [0071] 在所述方法的一些实施方案中,所述胶囊包含明胶、羟丙基甲基纤维素或普鲁兰

多糖中的至少一种。

[0072] 在所述方法的一些实施方案中,所述衣层包含水、增塑剂和胶凝剂。

[0073] 在所述方法的一些实施方案中,所述衣层包含5-10%重量的水。

[0074] 在所述方法的一些实施方案中,所述增塑剂包含甘油或山梨醇的一种或多种。

[0075] 在所述方法的一些实施方案中,所述衣层包含20-60%重量的增塑剂。

[0076] 在所述方法的一些实施方案中,所述胶凝剂为明胶、普鲁兰多糖、羟丙基甲基纤维素或马铃薯淀粉中的一种或多种。

[0077] 在所述方法的一些实施方案中,所述衣层包含35-75%重量的胶凝剂。

[0078] 在所述方法的一些实施方案中,所述衣层包含聚合物。

[0079] 在所述方法的一些实施方案中,所述聚合物包含基于聚甲基丙烯酸酯的聚合物。

[0080] 在所述方法的一些实施方案中,所述衣层包含10-50%重量的聚合物。

[0081] 在所述方法的一些实施方案中,所述方法包括用反向肠溶衣层对所述包覆的胃滞留剂型进行包衣。

[0082] 在所述方法的一些实施方案中,所述反向肠溶衣层包含反向肠溶聚合物、抗粘剂和增塑剂。

[0083] 在所述方法的一些实施方案中,所述抗粘剂包含滑石粉或硬脂酸镁中的至少一种。

[0084] 在所述方法的一些实施方案中,所述增塑剂包含邻苯二甲酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、己二酸盐、癸二酸盐、磺酰胺、琥珀酸盐、乙醇酸盐、甘油酸盐、苯甲酸盐、肉豆蔻酸盐、卤化苯基或泊洛沙姆中的至少一种。

[0085] 在所述方法的一些实施方案中,所述增塑剂包括三醋酸甘油酯或癸二酸二丁酯中的至少一种。

[0086] 在所述方法的一些实施方案中,所述反向肠溶衣层包含水合助剂。

[0087] 在所述方法的一些实施方案中,所述水合助剂包含聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物、聚乙二醇、甘露醇或羟丙基甲基纤维素中的至少一种。

[0088] 在所述方法的一些实施方案中,当暴露于pH值7.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许所述处于折叠构造的胃滞留系统在至少20分钟内呈现展开的构造。

[0089] 在所述方法的一些实施方案中,当暴露于pH值7.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许所述处于折叠构造的胃滞留系统在至少30分钟内呈现展开的构造。

[0090] 在所述方法的一些实施方案中,当暴露于pH值3.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许所述处于折叠构造的胃滞留系统在不到20分钟内呈现展开的构造。

[0091] 在所述方法的一些实施方案中,当暴露于pH值3.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许所述处于折叠构造的胃滞留系统在不到15分钟内呈现展开的构造。

[0092] 在一些实施方案中,提供使用本文提供的任何实施方案的方法制备的包覆的胃滞留剂型,其中所述包覆的胃滞留剂型用于治疗患者。

[0093] 在所述包覆胃滞留剂型的一些实施方案中,其中所述患者为人。

[0094] 在一些实施方案中,提供了包衣的包覆的胃滞留剂型,所述包衣的包覆的胃滞留剂型包含:包覆的胃滞留系统;以及包含包衣所述包覆的胃滞留系统的反向肠溶聚合物衣

层,其中  $\frac{\text{包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}} \leq 0.8$ 。

[0095] 在所述包衣的包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数小于0.3。

[0096] 在所述包衣的包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数小于0.2。

[0097] 在所述包衣的包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数小于0.1。

[0098] 在所述包衣的包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中

$\frac{\text{包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}} \leq 0.5$ 。

[0099] 在所述包衣的包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数至少比未包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数小0.08。

[0100] 在所述包衣的包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数至少比未包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数小0.15。

[0101] 在所述包衣的包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数至少比未包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数小0.2。

[0102] 在所述包衣的包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述反向肠溶聚合物包含聚甲基丙烯酸酯。

[0103] 在所述包衣的包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述包衣包含10-50%重量的反向肠溶聚合物。

[0104] 在所述包衣的包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述衣层包含抗粘剂。

[0105] 在所述包衣的包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述抗粘剂包含滑石粉或硬脂酸镁中的至少一种。

[0106] 在所述包衣的包覆的胃滞留剂型的一些实施方案中,所述衣层包含5-30%重量的抗粘剂。

[0107] 附图简述

[0108] 现在将参考附图仅以示例的方式描述本发明,其中:

[0109] 图1A显示了根据一些实施方案的展开构造的胃滞留系统;

[0110] 图1B显示了根据一些实施方案的展开构造的胃滞留系统;

[0111] 图1C显示了根据一些实施方案的展开构造的胃滞留系统;

[0112] 图2显示了根据一些实施方案的折叠构造的胃滞留系统;

[0113] 图3A显示了根据一些实施方案的折叠的胃滞留系统和套筒;

[0114] 图3B显示了根据一些实施方案的套筒式胃滞留系统;

[0115] 图3C显示了根据一些实施方案的套筒式胃滞留系统和两片式胶囊的主体部分;

[0116] 图3D显示了根据一些实施方案,放置在两片式胶囊的主体部分和两片式胶囊的帽部分内的套筒式胃滞留系统;

[0117] 图4A显示了根据一些实施方案的折叠的胃滞留系统和套筒;

- [0118] 图4B显示了根据一些实施方案的套筒式胃滞留系统；
- [0119] 图4C显示了根据一些实施方案的套筒式胃滞留系统和两片式胶囊的主体部分；
- [0120] 图4D显示了根据一些实施方案，放置在两片式胶囊的主体部分和两片式胶囊的帽部分内的套筒式胃滞留系统；
- [0121] 图5A显示了根据一些实施方案的包覆的胃滞留剂型；
- [0122] 图5B显示了根据一些实施方案的包覆的胃滞留剂型；
- [0123] 图5C显示了根据一些实施方案的包覆的胃滞留剂型的侧视图；
- [0124] 图6A显示了根据一些实施方案的包覆的胃滞留剂型；
- [0125] 图6B显示了根据一些实施方案的包覆的胃滞留剂型；
- [0126] 图6C显示了根据一些实施方案的包覆的胃滞留剂型的侧视图；
- [0127] 图7显示了根据一些实施方案的制备包覆的胃滞留剂型的方法；
- [0128] 图8提供了根据一些实施方案的包覆的胃滞留剂型中不同类型的套筒和胶囊的展开时间数据；
- [0129] 图9显示了根据一些实施方案的套筒化、胶囊化、包覆和包衣的工艺流程图；
- [0130] 图10显示了未包衣和包衣的包覆的星形的展开时间；
- [0131] 图11显示了两种包覆制剂的未包衣展开时间；
- [0132] 图12显示了图9所示的所述两种包覆的制剂在pH 3和pH 7下的展开时间；和
- [0133] 图13A显示了根据一些实施方案的包衣后开裂的包覆的胃滞留系统；
- [0134] 图13B显示了根据一些实施方案的未用胶囊胶囊化的包覆的胃滞留系统；
- [0135] 图13C显示了根据一些实施方案的用胶囊胶囊化的包覆的胃滞留系统；
- [0136] 图14显示了根据一些实施方案的不同衣层制剂的静态摩擦系数数据；
- [0137] 图15显示了根据一些实施方案的未包衣和包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数测试数据；
- [0138] 图16A显示了根据一些实施方案用于测试展开时间的Instron测试工具；
- [0139] 图16B显示了根据一些实施方案用于测试静态摩擦系数的定制滑板的视图；和
- [0140] 图16C显示了根据一些实施方案用于测试静态摩擦系数的定制滑板的视图。
- [0141] 发明详述
- [0142] 本文描述的是胃滞留剂型衣层。还提供了制备具有所公开的衣层的胃滞留剂型的方法。如上所述，胃滞留系统被设计为在所述胃滞留系统处于折叠状态时被患者吞咽（即，使所述胃滞留系统能够吞咽并容易通过以到达患者的胃）。当所述胃滞留系统进入患者的胃时，该装置展开。所述胃滞留系统的物理打开导致剂型过大无法通过患者的幽门瓣膜（即，胃和大肠之间的开口）。展开或扩展的胃滞留系统可在患者胃内停留预定时间（例如24小时、48小时、7天、10天等）。
- [0143] 然而，胃滞留系统的一个特别挑战是控制其打开/展开。胃滞留系统过早展开（例如，在患者食管中）或太晚展开（例如，在患者肠道中）是不可取的。完全无法展开的胃滞留系统可能会完全以折叠构造通过患者的胃肠道。在上述每种假设情况下，所述胃滞留系统都无法将其治疗剂（如活性药物成分）适当递送至患者的胃。
- [0144] 此外，如上所述，胃滞留系统通常在胶囊中给患者施用。然而，传统胶囊的两片可能容易分离以暴露所述胶囊化的治疗剂，或者在这种情况下，暴露所述有治疗剂的胃滞留

系统。因此,胶囊允许轻易篡改所述胃滞留系统。

[0145] 因此,本文提供的用于包覆胃滞留剂型的衣层被设计用于更好地控制胃滞留系统的展开,从而使得包覆胃滞留剂型有效地将治疗剂输送到所述患者的胃。具体而言,根据本文提供的实施方案的包覆的胃滞留剂型更可能释放并允许胃滞留系统展开,并在患者体内在所需位置和所需时间呈现展开的构造。因此,可专门配制用于制备所述包覆的胃滞留剂型的所述特定衣层以确保所述胃滞留系统不会太早(例如,在患者食道中)、太晚(例如,在患者肠道中)展开或根本不展开。

[0146] 如本文所用,“胃滞留系统”是包含治疗剂的装置,其构造为以折叠构造递送至患者胃中,并在到达患者胃后展开或打开。“胃滞留剂型”或“包覆的胃滞留剂型”包含折叠的胃滞留系统,并构造为以折叠构造保持所述胃滞留系统直到展开(即,在患者的胃中)。胃滞留剂型或包覆胃滞留剂型可包含根据本文所述实施方案的衣层。此外,“展开时间”被定义为系统呈现展开的构造所需的时间量。

[0147] 在一些实施方案中,包覆的胃滞留剂型可包括构造成以折叠构造保持胃滞留系统的套筒或带。可将折叠并保持在具有套筒或带的折叠构造的胃滞留系统包覆在衣层中,以形成包覆的胃滞留剂型。

[0148] 下文描述了胃滞留系统的一般原理,以及可用于包覆折叠的胃滞留系统以形成包覆的胃滞留剂型的衣层组合物。

[0149] 胃滞留系统的一般原理

[0150] 下面提供了胃滞留系统的说明,以及它们如何向患者递送治疗剂。具体而言,讨论包括胃滞留系统如何设计以在较长时间内向患者递送治疗剂,胃滞留系统如何构造以供施用,所述胃滞留系统如何构造以展开并将治疗剂递送至患者的胃,胃滞留系统的治疗剂如何从装置中被洗脱以使治疗剂递送至患者,胃滞留系统如何通过胃,以及如何设计胃滞留系统以考虑一些特定的安全性措施。

[0151] 胃滞留系统可被设计为通过吞食、喂饲管、胃管等方式向患者胃内施用。一旦胃滞留系统在胃内就位后,可在胃内停留所需的滞留时间(例如,三天、七天、两周等)。在胃中适当位置的胃滞留系统将阻止通过幽门瓣膜,幽门瓣膜将胃与小肠分开。胃滞留系统可在滞留期间释放治疗剂(即API或药物),且突释最小。在胃内滞留时,所述系统可能不会干扰食物或其他胃内容物的正常通过。一旦所需的滞留时间到期,所述系统就会从胃中排出(即通过幽门瓣膜),并很容易从患者体内消除。

[0152] 为了给患者施用胃滞留系统,可将所述胃滞留系统折叠成足够小的形状,以便吞咽或以其他方式施用。在一些实施方案中,所述折叠的胃滞留系统保留在胶囊或其他容器中,被患者吞咽。在某些情况下,所述胃滞留系统可通过胃造口管、喂饲管、胃管或其他胃施用途径递送给患者。下面将进一步详细介绍折叠和胶囊化胃滞留系统的实例。

[0153] 图1A-1C提供了可折叠或可压缩胃滞留系统的实施方案。具体而言,图1A-1C中所示的每个可折叠或可压缩胃滞留系统均以未折叠构造提供。

[0154] 例如,图1A中所示的环形设计胃滞留系统100可以扭曲成双螺旋。具体而言,胃滞留系统100包括载体聚合物活性剂组件102和接头104。在一些实施方案中,接头104可包含偶联聚合物。在一些实施方案中,胃滞留系统100可在一个或多个偶联聚合物接头104处折叠、或扭曲成螺旋,以便以折叠构造包装到胶囊中。一旦胶囊在胃中溶解,胃滞留系统100展

开为其打开或展开构造的圆形,阻止其通过幽门瓣膜。

[0155] 如图1B所示,根据一些实施方案,胃滞留系统100也可以是星形(星状)的。在一些实施方案中,围绕中心弹性体106构造星形胃滞留系统100。中心弹性体106可包括一个或多个径向突出的细长构件108或“臂”。所述臂可由载体聚合物活性剂组件102和包含偶联聚合物的接头104形成。一个或多个聚合物活性剂组件102和接头104一起构成该“星形”构造的“臂”。弹性体106使得胃滞留系统100能够折叠以包装到胶囊中。

[0156] 图1C显示了根据一些实施方案的包含三个“臂”的胃滞留系统100。该构造还可包括中心弹性体106,三个“臂”从其径向延伸。三个臂中的每一个也包括聚合物活性剂组件102和接头104。

[0157] 图2显示了根据一些实施方案的折叠胃滞留系统200。如图所示,所述装置可在中心弹性体206处折叠,将每个“臂”的端部结合在一起。该图还显示了每个臂的载体聚合物活性剂组件102和接头104如何以折叠构造定向。

[0158] 所述胃滞留系统100的折叠构造可以用套筒或带捆绑(即,保持折叠构造)。在一些实施方案中,折叠构造(具有或不具有套筒或带)的胃滞留系统可以用胶囊进行胶囊化以形成胃滞留剂型。在一些实施方案中,所述胃滞留剂型可用反向肠溶衣层包衣,以确保所述胃滞留系统在患者胃中展开。

[0159] 一旦所述胃滞留剂型到达患者胃内,所述胃滞留剂型的任何衣层和/或胶囊都可能溶解/打开并释放折叠的胃滞留系统。一旦释放,所述胃滞留系统展开呈现展开的构造,如图1A-1C所示的环形或星形。展开的胃滞留系统的尺寸适合防止装置在胃滞留期间通过幽门瓣膜。在一些实施方案中,所述折叠的胃滞留系统还可由可溶解的束带或套筒固定,所述的束带或套筒可防止所述胃滞留系统过早展开。

[0160] 在胃中,所述胃滞留系统与胃或胃肠道的消化和其他正常功能兼容。所述胃滞留系统不会干扰或阻碍食糜(部分消化的食物)或其他胃内容物通过幽门瓣膜进入十二指肠的通过。

[0161] 一旦释放到胃中,所述胃滞留系统的治疗剂开始起效。在一些实施方案中,所述胃滞留系统包含多个载体聚合物-活性剂组件。所述载体聚合物-活性剂组件可包含载体聚合物、分散剂和治疗剂(或其盐)。多个载体聚合物-活性剂组件通过一个或多个偶联聚合物组件连接在一起。所述治疗剂可在系统所需滞留时间内从载体聚合物-活性剂组件洗脱到患者胃液中。所述治疗剂的释放由载体聚合物-活性剂组件的适当制剂控制。

[0162] 此外,衣层可涂布于所述胃滞留系统的外表面。所述衣层可包括额外的治疗剂或可影响治疗剂释放或所述胃滞留系统滞留时间的成分。

[0163] 一旦所需的滞留时间到期,所述胃滞留系统就会从胃中排出。为此,所述胃滞留系统的各种组件被设计为可降解。还考虑了所述系统的具体尺寸。以其完整、打开的构造中,所述胃滞留系统被设计为阻止其通过幽门瓣膜。然而,选择所述胃滞留系统的偶联聚合物组分,使其在胃内的指定滞留期内逐渐降解。当所述偶联聚合物组分因降解而被充分削弱时,所述胃滞留系统会破裂成更小的碎片。设计这些较小的碎片以通过幽门瓣膜。然后,所述系统通过肠道,并从患者体内消除。

[0164] 在所述胃滞留系统和所述胃滞留剂型的设计和施用过程中,需要考虑一些安全因素。尤其重要的是,所述胃滞留系统在到达胃之前保持折叠构造。如果所述胃滞留系统在到

达患者胃之前打开或展开,患者有食管阻塞的风险。相似地,如果完整的胃滞留剂型在未打开的情况下通过幽门瓣膜,并且所述胃滞留系统扩展成其展开构造,则有可能在患者的肠道内造成肠梗阻的风险。因此,根据本文所述实施方案的衣层被设计用于控制胃滞留系统的展开,以提高患者安全性。

[0165] 胃滞留系统的实例可在PCT/US2018/051816、WO 2015/191920、WO 2017/070612、WO 2017/100367、WO 2018/064630、WO 2017/205844、WO 2018/227147中找到,每一个都完整地并入本文。

[0166] 用于包覆折叠的胃滞留系统的衣层组合物

[0167] 以下是包覆折叠的胃滞留系统用衣层组合物的说明。在一些实施方案中,衣层组合物可包含聚合物、增塑剂、胶凝剂和/或溶剂。

[0168] 如本文所用,术语“衣层”可指“包覆”。“包覆”包括用软凝胶型外壳材料包围折叠的胃滞留系统,以形成“包覆的胃滞留系统”。“衣层”也可指涂布于胃滞留装置外部的衣层。

[0169] 已根据本文提供的实施方案开发了用于包覆胃滞留系统的衣层组合物,以增强胃滞留系统的展开性能。具体地说,已经开发了用于包覆胃滞留系统的衣层组合物,以在施用时间和到达胃之间将胃滞留系统保持为压紧构造。一旦所述胃滞留剂型到达胃,所述衣层被设计为快速溶解。快速溶解的衣层可确保所述胃滞留系统在通过幽门瓣膜之前在胃内释放。

[0170] 与在传统胶囊中胶囊化的胃滞留系统相比,包覆的胃滞留剂型能够具有多种优势。如上所述,根据本文提供的实施方案的用于包覆折叠胃滞留系统的衣层可保护所述治疗剂(在这种情况下,所述胃滞留系统)免受篡改。此外,与仅在常规胶囊中胶囊化的胃滞留系统相比,包覆的胃滞留剂型更易于吞咽,这有助于减少在食管中的转运时间,并将所述胃滞留系统在食管中释放和展开的任何机会降至最低。

[0171] 此外,使用根据本文提供的实施方案的衣层组合物包覆胃滞留系统允许光滑、非粘附表面以便于吞咽(防止食道滞留),以及非粘性和无缺陷的处理、储存和装运阶段。

[0172] 如上所述,根据本文提供的实施方案的衣层组合物被设计用于保护患者不会在食道中展开。例如,在pH值7.0的水性环境(即,食道的近似pH值)中,包覆的胃滞留剂型的展开时间可为15-120分钟、20-60分钟或20-30分钟。在一些实施方案中,在pH值7.0的水性环境中,包覆的胃滞留剂型的展开时间可短于120分钟、短于100分钟、短于80分钟、短于60分钟、短于50分钟、短于40分钟、短于30分钟、短于25分钟或短于20分钟。在一些实施方案中,在pH值7.0的含水性环境中,包覆的胃滞留剂型的展开时间可为超过15分钟、超过20分钟、超过25分钟、超过30分钟、超过40分钟、超过50分钟、超过60分钟、超过80分上或超过100分钟。

[0173] 根据本文提供的实施方案的衣层组合物也可被设计为在胃环境中快速溶解。如上所述,一旦胃滞留剂型到达胃,其应迅速溶解以允许所述胃滞留系统展开在胃中。如果所述衣层材料不能迅速溶解,则所述胃滞留剂型在释放所述胃滞留系统之前有通过幽门阀的风险。因此,根据本文提供的实施方案的衣层组合物被设计为快速且一致地溶解。在一些实施方案中,所述衣层材料的溶出很少或不依赖于低pH值。

[0174] 例如,在pH值3.0的水性环境中滞留1-60分钟、5-45分钟或10-30分钟后,可展开包覆的胃滞留剂型。在一些实施方案中,在pH值3.0的水性环境中滞留超过1分钟、超过2分钟、超过3分钟、超过4分钟、超过5分钟、超过10分钟、超过15分钟、超过20分钟、超过25分钟、超

过30分钟后,超过35分钟、超过40分钟、超过45分钟、超过50分钟或超过55分钟,展开包覆的胃滞留剂型。在一些实施方案中,包覆的胃滞留剂型可在pH值3.0的水性环境中短于60分钟、短于55分钟、短于50分钟、短于45分钟、短于40分钟、短于35分钟、短于30分钟、短于25分钟、短于20分钟、短于15分钟,短于10分钟、短于5分钟、短于4分钟、短于3分钟或短于2分钟展开。

[0175] 折叠构造的包覆的胃滞留装置的衣层厚度可根据所述包覆的胃滞留剂型的所需性质(例如,展开时间)而变化。在一些实施方案中,包覆所述折叠的胃滞留系统的衣层厚度可为50-700微米或150-350微米。在一些实施方案中,包覆所述折叠胃滞留系统的所述衣层厚度可超过50微米、超过100微米、超过150微米、超过200微米、超过250微米、超过300微米、超过350微米、超过400微米、超过450微米、超过500微米、超过550微米、超过600微米或650微米厚。在一些实施方案中,包覆所述折叠胃滞留系统的所述衣层厚度可小于700微米、小于650微米、小于600微米、小于550微米、小于500微米、小于450微米、小于400微米、小于350微米、小于300微米、小于250微米,小于200微米、小于150微米或小于100微米。在一些实施方案中,用于包覆所述折叠的胃滞留系统的衣层可提供气密密封。例如,所述衣层可气密密封所述折叠的胃滞留系统以形成包覆的胃滞留剂型。在一些实施方案中,用于包覆折叠的胃滞留系统的衣层可包括软凝胶型外壳材料。

[0176] 根据本文提供的实施方案的衣层组合物可包含聚合物、增塑剂、胶凝剂和/或水。

[0177] 在一些实施方案中,所述聚合物可为pH响应性聚合物,例如水基聚合物分散液或反向肠溶聚合物。合适的水基聚合物分散液包括 **Kollocoat®Smartseal**。反向肠溶聚合物可促进所述衣层在胃环境中的溶解,并可为所述胃滞留系统提供防潮层。所述反向肠溶聚合物还可具有理想的物理化学溶解特性、良好的成膜能力,并且可适用于药物包衣方法(例如,锅包衣)。在一些实施方案中,聚甲基丙烯酸酯是合适的反向肠溶聚合物。例如, **Eudragit®** 聚合物可适用于某些实施方案。**Eudragit®** 聚合物包括多种基于聚甲基丙烯酸酯的共聚物,专门配制用于帮助靶向药物释放。在一些实施方案中, **Eudragit®E**, 一种特定类型的聚甲基丙烯酸酯,可以是合适的反向肠溶聚合物。特别是, **Eudragit®E** 在pH值低于5.0的环境中通过叔胺基成盐溶于胃液。因此, **Eudragit®E** 可在中性pH环境下(即口腔和食道)提供合适的防潮层。其他材料也可适合作为反向肠溶聚合物,例如那些在酸性环境中离子化和/或溶剂化以提供增强的水分渗透速率(即,接近底层胶囊或衣层)的材料。然而,pH依赖性不是聚合物本身的要求,但可通过在衣层配方中添加其他赋形剂来实现。例如,所述衣层配方可包括在降低pH下具有增强溶解度的小分子添加剂(例如,叔胺、含咪唑的化学实体等)。在一些实施方案中,所述衣层组合物可包括10-70%重量、20-60%重量或30-50%重量的聚合物。在一些实施方案中,所述衣层组合物可包括小于70%重量、小于65%重量、小于60%重量、小于55%重量、小于50%重量、小于45%重量、小于40%重量、小于35%重量、小于30%重量、小于25%重量、小于20%重量或小于15%重量的聚合物。在一些实施方案中,所述衣层组合物可包括超过10%重量、超过15%重量、超过20%重量、超过25%重量、超过30%重量、超过35%重量、超过40%重量、超过45%重量、超过50%重量、超过55%重量、超过60%重量、超过65%重量、超过70%重量、超过75%重量、超过80%重

量、或超过85%重量的聚合物。

[0178] 所述衣层组合物中的增塑剂可通过增强所述包覆的胃滞留剂型的柔韧性和弹性来降低脆性。合适的增塑剂可包括邻苯二甲酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、己二酸盐、癸二酸盐、磺酰胺类、琥珀酸盐、乙醇酸盐、甘油酸盐、苯甲酸盐、肉豆蔻酸盐、多元醇、卤化苯基和泊洛沙姆。可在所述衣层配方中用作增塑剂的特定化合物可包括三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、聚乙二醇和癸二酸二丁酯、甘油或山梨醇。在一些实施方案中，衣层组合物可包括10-70%重量、20-60%重量、或30-50%重量增塑剂。在一些实施方案中，所述衣层组合物可包括小于70%重量、小于65%重量、小于60%重量、小于55%重量、小于50%重量、小于45%重量、小于40%重量、小于35%重量、小于30%重量、小于25%重量、小于20%重量或小于15%重量的增塑剂。在一些实施方案中，所述衣层组合物可包括超过10%重量、超过15%重量、超过20%重量、超过25%重量、超过30%重量、超过35%重量、超过40%重量、超过45%重量、超过50%重量、超过55%重量、超过60%重量、超过65%重量、超过70%重量、超过75%重量、超过80%重量、超过85%重量的增塑剂。

[0179] 根据本文提供的实施方案的衣层组合物包括胶凝剂。例如，合适的胶凝剂可包括明胶、普鲁兰多糖、羟丙基甲基纤维素和/或马铃薯淀粉。如果使用明胶作为胶凝剂，则明胶的坯强度(bloom strength)可为100-300或150-250。在一些实施方案中，明胶的坯强度可大于100、大于150、大于200或大于250。在一些实施方案中，明胶的坯强度可小于300、小于250、小于200或小于150。

[0180] 在一些实施方案中，所述衣层组合物可包含30-80%重量、40-70%重量或50-60%重量的胶凝剂。在一些实施方案中，所述衣层组合物可包含小于80%重量、小于75%重量、小于70%重量、小于65%重量、小于60%重量、小于55%重量、小于50%重量、小于45%重量、小于40%重量或小于35%重量的胶凝剂。在一些实施方案中，所述衣层组合物可包含超过30%重量、超过35%重量、超过40%重量、超过45%重量、超过50%重量、超过55%重量、超过60%重量、超过65%重量、超过70%重量或超过75%重量的胶凝剂。

[0181] 根据本文提供的实施方案的衣层组合物可另外包括水。所述衣层组合物可包含1-30%重量、5-25%重量或10-20%重量的水。在一些实施方案中，所述衣层组合物可包含小于30%重量、小于25%重量、小于20%重量、小于15%重量、小于10%重量或小于5%重量的水。在一些实施方案中，所述衣层组合物可包含超过1%重量、超过5%重量、超过10%重量、超过15%重量、超过20%重量或超过25%重量的水。

[0182] 根据本文提供的实施方案的衣层组合物可包括除上述已描述的组分之外的附加组分。例如，遮光剂、着色剂、矫味剂和/或防腐剂也可用于本文所述的衣层组合物中。合适的遮光剂可包括二氧化钛。合适的着色剂可包括FDA批准的染料和色淀。合适的矫味剂包括乙基香兰素和蔗糖。合适的防腐剂包括对羟基苯甲酸酯，如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯。

[0183] 用于折叠胃滞留系统的胶囊和套筒

[0184] 以下是用于胃滞留系统的胶囊和套筒的说明。具体而言，如下所述的套筒/带可用于将胃滞留系统保持折叠构造。胶囊可用于胶囊化所述胃滞留系统(具有或不具有套筒)并控制何时所述胃滞留系统在患者胃中释放。一旦胶囊化(使用套筒和/或带)，所述胃滞留系统可用衣层材料包覆以形成包覆的胃滞留剂型。

[0185] 除所述衣层外,还可使用套筒或带和/或胶囊来容纳用于施用的所述压缩的胃滞留系统。例如,如下所述的套筒/带可用于以折叠构造保持胃滞留系统,并且可使用衣层覆盖所述胃滞留系统(具有或不具有套筒)。

[0186] 用于机械保持折叠构造的胃滞留系统的套筒

[0187] 在一些实施方案中,本文所述的胃滞留剂型可包括“套筒”或“带”。套筒或带可将胃滞留系统捆绑成折叠构造。当与如上所述的衣层一起使用时,套筒可减少壳体上的向外压力。这可以降低衣层失效和所述胃滞留系统过早展开的风险。此外,套筒为胃肠道提供第二保持层(与衣层一起使用时)。因此,在衣层失效的情况下,所述套筒提供第二层保护,防止所述胃滞留系统过早展开。

[0188] 图3B显示了根据一些实施方案,由套筒312绑定的压缩/折叠胃滞留系统310。如图所示,折叠构造的胃滞留系统302的一端被套筒312封盖。

[0189] 图4B显示了根据一些实施方案由套筒412绑定的压缩/折叠胃滞留系统410。与图3B的套筒312不同,图4B的套筒412包括两个开口端。因此,压缩/折叠胃滞留系统410穿过套筒412,使得所述胃滞留系统410暴露在套筒412的两个开口端。

[0190] 在一些实施方案中,套筒可以是基于明胶的。在一些实施方案中,套筒可以是基于羟丙基甲基纤维素(HPMC)或普鲁兰多糖的。其他合适的材料(如卡拉胶、淀粉、纤维素等)也可包括在套筒中。例如,合适的套筒可以包括 **VCaps®**HPMC、**VCaps®**Plus HPMC、**Plantcaps®** 或 **ConiSnap®**。

[0191] 在一些实施方案中,可优化所述套筒尺寸和/或厚度,以控制胃滞留系统的展开时间。例如,具有较薄外壳厚度的套筒可用于更快地释放胃滞留系统。在一些实施方案中,具有较厚外壳厚度的套筒可用于较慢地释放胃滞留系统。在一些实施方案中,具有较小长度和/或宽度的套筒可用于控制胃滞留系统从所述胃滞留剂型的释放。在一些实施方案中,具有较长长度和/或宽度的套筒可用于控制胃滞留系统从胃滞留剂型的释放。例如,具有较长长度/宽度的套筒可能有助于延迟胃滞留系统的释放。在一些实施方案中,具有较短长度/宽度的套筒可用于加速胃滞留系统的释放。

[0192] 此外,一些实施方案可包括所述套筒和折叠胃滞留系统之间的芯吸材料。芯吸材料可以帮助胃滞留系统更快地展开。在一些实施方案中,所述芯吸材料可包含亲水性聚合物、吸湿性聚合物、吸湿性润湿剂和/或保湿剂。聚合物实例可包括基于多糖的聚合物,例如羟丙基甲基纤维素、羧甲基纤维素、淀粉、果胶、壳聚糖、海藻酸钠、其他天然或半合成聚合物,例如明胶胶原、丝素蛋白和/或非纤维素合成聚合物,例如聚乙二醇、聚乙二醇-聚丙二醇二嵌段和三嵌段共聚物、聚乙烯吡咯烷酮及其衍生物。非聚合物芯吸材料可包括润湿剂和保湿剂,包括聚山梨酯、甘油、丙二醇,糖类诸如蔗糖、葡萄糖、甘露醇、麦芽糖醇、甘露糖和各种盐等。

[0193] 用于折叠的胃滞留剂型的胶囊

[0194] 除了如上所述以及图3A-C和4A-C(详细描述如下)中提供的“套筒”或“带”,还可以使用胶囊将所述胃滞留系统保持折叠构造,直到所述剂型到达胃。胶囊可作为套筒的补充或替代。一旦胃滞留系统被胶囊化,可将其包覆在衣层中以形成包覆的胃滞留剂型。下面提供根据一些实施方案的胶囊的讨论。

[0195] 根据本文提供的实施方案的胶囊可设计为在胃环境中快速溶解和/或打开。如上所述,一旦包覆的胃滞留剂型到达胃,其应迅速溶解和/或打开,以允许所述胃滞留系统在胃中释放和展开。如果所述胶囊未能迅速溶解/打开,则在释放所述胃滞留系统之前,所述包覆的胃滞留剂型有通过幽门瓣膜的风险。因此,根据本文提供的实施方案的胶囊被设计成快速且一致地溶解/打开。在一些实施方案中,所述胶囊和/或套筒的溶出/打开对低pH值很少或没有依赖性。

[0196] 在一些实施方案中,所述胶囊可以是基于明胶的。在一些实施方案中,所述胶囊和/或套筒可以是基于羟丙基甲基纤维素(HPMC)或普鲁兰多糖的。所述胶囊和/或套筒中还可包括其他合适的材料(例如卡拉胶、淀粉、纤维素等)。例如,合适的胶囊可以包括 **VCaps®**HPMC、**VCaps®**Plus HPMC、**Plantcaps®**或**Coni Snap®**。

[0197] 在一些实施方案中,可优化所述胶囊尺寸和/或厚度,以进一步控制胃滞留系统的所述展开时间。例如,具有较薄外壳厚度的胶囊可用于更快地释放胃滞留系统。在一些实施方案中,具有较厚外壳厚度的胶囊可用于较慢地释放所述胃滞留系统。在一些实施方案中,具有较小长度和/或宽度的胶囊可被用于控制胃滞留系统从所述胃滞留剂型的释放。在一些实施方案中,具有较长长度和/或宽度的胶囊可被用于控制胃滞留系统从所述胃滞留剂型的释放。例如,具有较长长度/宽度的胶囊可能有助于延迟胃滞留系统的释放。在一些实施方案中,具有较短长度/宽度的胶囊可用于加速胃滞留系统的释放。

[0198] 折叠的胃滞留系统(用套筒绑定或未绑定)可使用任何合适的胶囊化技术插入两片式胶囊中。例如,胃滞留系统可以手动折叠和胶囊化。在一些实施方案中,所述套筒可以是尺寸为0或0EL号的胶囊帽。一旦被套筒绑定,所述胃滞留系统可与所述胃滞留系统的套筒端一起胶囊化在两片式胶囊的主体中。例如,如果使用0或0EL号胶囊帽套住所述胃滞留系统,则可使用稍大的胶囊(例如,尺寸为00EL号的胶囊)来胶囊化套筒式胃滞留系统。在一些实施方案中,折叠的胃滞留系统可在没有套筒的情况下被胶囊化。

[0199] 图3A-3D和图4A-4D显示了根据一些实施方案的胶囊化步骤。图3A-3D的套筒312是完整的帽,其安装在折叠系统310的一端。图4A-4D中的套筒412具有顶部和底部开口的圆柱形。具体而言,图3A显示了带有套筒312的折叠胃滞留系统310。图3B显示了绑定折叠构造的胃滞留系统310的套筒312。图3C显示了包括套筒312的胃滞留系统310,所述套筒插入到两片式胶囊主体314中。图3D显示了主体314,包括套筒312和胃滞留系统,其被两片式胶囊的帽316封住。可使用根据本文提供的实施方案的衣层包覆图3D的胶囊化胃滞留系统,以形成包覆的胃滞留剂型。

[0200] 相似地,图4A显示了具有套筒412的折叠的胃滞留系统410。图4B显示了套筒412绑定折叠构造的胃滞留系统410。图4C显示了包括套筒412的胃滞留系统410,所述412系统插入两片式胶囊主体414中。图4D显示了主体414,其包括用两件式胶囊的帽416封盖的套筒式胃滞留系统410。然后,图4D的所述胶囊化胃滞留系统可包覆有根据本文提供的实施方案的衣层,以形成包覆的胃滞留剂型。

[0201] 此外,图5A-C和图6A-C显示了根据一些实施方案的包覆的胃滞留剂型的实例。具体而言,图5A-5C显示了包覆的胃滞留剂型的视图,所述剂型包含将所述胃滞留系统保持折叠构造的套筒。由于图5A-5C所示的所述包覆的衣层是半透明的,因此在所述衣层下方也显示出所述折叠的胃滞留系统。

[0202] 图6A-6C所示了根据一些实施方案的包含套筒和胶囊的包覆的胃滞留剂型的视图。具体而言,图6A-6C所示的所述包覆的胃滞留剂型包括将所述折叠胃滞留系统保持其折叠构造的套筒和胶囊化折叠的胃滞留系统的胶囊。与图5A-5C所示的所述包覆的胃滞留剂型相比,图6A-6C所示衣层材料的厚度更一致。因此,包括在包覆前将所述折叠的胃滞留系统胶囊化在胶囊中可提供更一致的衣层和更可预测的展开行为(在下面的示例中描述)。

[0203] 用于包覆胃滞留剂型的反向肠溶衣层

[0204] 以下是对包覆的胃滞留剂型的反向肠溶衣层的说明。除了上述用于包覆折叠的胃滞留系统的衣层外,还可将反向肠溶衣层包衣到包覆胃滞留剂型上,以帮助控制所述折叠的胃滞留系统的展开。具体而言,当所述胃滞留剂型位于食管中时,可使用下文所述的反向肠溶衣层来延迟所述被包覆的胃滞留剂型的溶出/打开。在一些实施方案中,当包覆的胃滞留剂型在胃中时,下文所述的反向肠溶衣层可加速打开。如下所述,反向肠溶衣层可提供保护性防潮层,促进胃溶出,促进通过食管,并为患者提供更愉快的施用体验。

[0205] 如上所述,本文提供的反向肠溶衣层组合物可延迟经包覆的胃滞留剂型释放胃滞留系统的时间,并允许其呈现展开的构造以有助于防止在患者食管中(即pH 7.0)过早展开。例如,包含反向肠溶包衣的包覆的胃滞留剂型可释放折叠胃滞留系统,并允许其在pH7.0的水性环境中停留滞留20-120分钟、30-90分钟或40-60分钟后呈现展开的构造。在一些实施方案中,包含反向肠溶衣层的包覆的胃滞留剂型可释放折叠的胃滞留系统,并允许其在pH7.0的水性环境中滞留短于120分钟、短于100分钟、短于80分钟、短于60分钟、短于50分钟、短于40分钟或短于30分钟后呈现展开的构造。在一些实施方案中,包含反向肠溶衣层的包覆的胃滞留剂型可释放胃滞留系统,并允许其在pH7.0的水性环境中滞留长于20分钟、长于30分钟、长于40分钟、长于50分钟、长于60分钟、长于80分钟,或者长于100分钟后呈现展开的构造。其在食管中打开包含反向肠溶衣层的包覆的胃滞留剂型的时间可能长于其从患者口腔通过患者食管并到达患者的胃的时间量。

[0206] 还开发了如本文所述的反向肠溶衣层,以促进快速溶解/打开所述包覆的胃滞留剂型,从而释放胶囊化在其中的所述折叠胃滞留系统。如上所述,快速打开所述包覆的胃滞留剂型并在胃中释放所述折叠的胃滞留系统(例如,pH3.0)有助于防止包覆的胃滞留剂型过早通过幽门瓣膜。在没有根据本文提供的实施方案的反向肠溶包衣的情况下,所述包覆的胃滞留剂型在患者胃中打开和释放可能需要显著更长的时间。然而,在一些实施方案中,包含反向肠溶衣层的包覆的胃滞留剂型可释放折叠的胃滞留系统,并允许其在pH3.0水性环境中滞留10秒-30分钟、30秒-20分钟或1分钟-10分钟后呈现展开的构造。在一些实施方案中,包含反向肠溶衣层的包覆的胃滞留剂型可释放折叠的胃滞留系统,并允许其在pH3.0水性环境中滞留长于10秒、长于20秒、长于30秒、长于40秒、长于50秒、长于1分钟、长于2分钟、长于3分钟、长于4分钟、长于5分钟、长于10分钟、长于15分钟、长于20分钟、长于25分钟后呈现展开的构造。在一些实施方案中,包含反向肠溶衣层的包覆的胃滞留剂型可释放折叠的胃滞留系统,并允许其在pH3.0水性环境中滞留短于30分钟、短于25分钟、短于20分钟、短于15分钟、短于10分钟、短于5分钟、短于4分钟、短于3分钟、短于2分钟、短于1分钟、短于50秒、短于40秒、短于30秒或短于20秒后呈现展开的构造。

[0207] 反向肠溶衣层的厚度可能会根据所述包覆的胃滞留剂型的所需特性(例如,展开时间)而变化。在一些实施方案中,所述反向肠溶衣层的厚度可为5-200微米或5-100微米。

在一些实施方案中,反向肠溶衣层的厚度可大于5微米、大于25微米、大于50微米、大于75微米、大于100微米、大于125微米、大于150微米、大于175微米、大于200微米、大于225微米、大于150微米或大于175微米。在一些实施方案中,所述反向肠溶衣层的厚度可小于200微米、小于175微米、小于150微米、小于125微米、小于100微米、小于75微米、小于50微米或小于25微米。

[0208] 在一些实施方案中,用反向肠溶低静态摩擦系数聚合物衣层的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数可小于未包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数。在一些实施方案中,包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数可为0.02-0.3或0.05-0.2。在一些实施方案中,包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数可小于0.3、小于0.25、小于0.2、小于0.15、小于0.1或小于0.05。在一些实施方案中,包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数可大于0.02、大于0.05、大于0.1、大于0.15、大于0.2或大于0.25。

[0209] 在一些实施方案中,  $\frac{\text{包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}}$  可以是0.2-0.8。在一些

实施方案中,  $\frac{\text{包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}}$  可小于0.8、小于0.7、小于0.6、小于0.5、

小于0.4或小于0.3。在一些实施方案中,  $\frac{\text{包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}}$  可大于0.2、大

于0.3、大于0.4、大于0.5、大于0.6或大于0.7。

[0210] 在一些实施方案中,包衣的包覆的胃滞留剂型的所述静态摩擦系数可为未包衣的包覆的胃滞留剂型的5-80%、20-80%或50-80%。在一些实施方案中,包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数可小于未包衣剂型的80%、小于70%、小于60%、小于50%、小于40%、小于30%、小于20%或小于10%。在一些实施方案中,与未包衣的包覆的胃滞留剂型相比,包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数可大于5%、大于10%、大于20%、大于30%、大于40%、大于50%、大于60%或大于70%。在一些实施方案中,与未包衣的包覆的胃滞留剂型相比,包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数可低于其0.05-0.35,或0.1-0.2。在一些实施方案中,与未包衣的包覆的胃滞留剂型相比,包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数可小于0.35、小于0.3、小于0.25、小于0.2、小于0.15或小于0.1或小于0.08。在一些实施方案中,与未包衣的包覆的胃滞留剂型相比,包衣的包覆的胃滞留剂型的静摩擦系数可能大于0.05、大于0.08、大于0.1、大于0.15、大于0.2、大于0.25或大于0.3。

[0211] 根据本文提供的实施方案的反向肠溶衣层可包含聚合物、增塑剂、抗粘剂和/或水合助剂。

[0212] 在一些实施方案中,所述聚合物可以是反向肠溶聚合物。反向肠溶聚合物可促进所述包覆的胃滞留剂型在胃环境(例如pH值3.0)中的溶出。合适的反向肠溶聚合物可以具有理想的物理化学溶解特性,具有良好的成膜能力,并且适合于药物包衣方法(例如,锅包衣)。在一些实施方案中,聚甲基丙烯酸酯是合适的反向肠溶聚合物。例如, **Eudragit®** 聚合物可适用于某些实施方案。 **Eudragit®** 聚合物包括多种基于聚甲基丙烯酸酯的共聚物,专门配制用于帮助靶向药物释放。在一些实施方案中, **Eudragit®E** 可以是合适的反

向肠溶聚合物。特别是, **Eudragit®E**在pH值低于5.0的环境中通过叔胺基成盐溶于胃液。因此, **Eudragit®E**可在中性pH环境下(即口腔和食道)提供合适的防潮层。**Eudragit®**聚合物的另一个可能适用的例子是**Eudragit®E P0**,其在胃中易于溶解。然而,其他材料也可适于作为反向肠溶聚合物,例如那些在酸性环境中离子化和/或溶解以提供增强的水分渗透速率(即,接近所述底层胶囊或衣层)的材料。然而,pH依赖性不是所述聚合物本身的要求,但可通过在所述衣层配方中添加其他赋形剂来实现。例如,所述衣层配方可包括在降低pH下具有改善溶解度的小分子添加剂(例如,叔胺、含咪唑的化学实体等)。在一些实施方案中,包覆的胃滞留剂型上的干燥反向肠溶衣层组合物可包含占总固体的40-95%重量、50-80%重量或60-70%重量的聚合物。在一些实施方案中,在包覆的胃滞留剂型上的干燥反向肠溶衣层组合物可包含小于总的固体重量的95%重量、小于90%重量、小于85%重量、小于80%重量、小于75%重量、小于70%重量、小于65%重量、小于60%重量、小于55%重量、小于50%重量、或小于45%重量的聚合物。在一些实施方案中,包覆的胃滞留剂型上的干燥反向肠溶衣层组合物可包含总固体的超过40%重量、超过45%重量、超过50%重量、超过55%重量、超过60%重量、超过65%重量、超过70%重量、超过75%重量、超过80%重量、超过85%重量、或超过90%的聚合物。

[0213] 在一些实施方案中,液体反向肠溶衣层组合物(即,在溶液中,在包覆的胃滞留剂型表面干燥之前)可包含3-30%重量聚合物、5-25%重量聚合物或5-20%重量聚合物。在一些实施方案中,液体反向肠溶衣层组合物可包含超过3%重量、超过5%重量、超过8%重量、超过10%重量、超过12%重量、超过15%重量、超过18%重量、超过20%重量或超过25%重量的聚合物。在一些实施方案中,液体反向肠溶衣层组合物可包含小于30%重量、小于28%重量、小于25%重量、小于23%重量、小于20%重量、小于18%重量、小于15%重量、小于12%重量、小于10%重量、小于8%重量或小于5%重量的聚合物。

[0214] 所述衣层配方中的增塑剂可通过增强衣层的柔韧性、弹性和与底层胃滞留剂型表面的附着力来降低脆性。合适的增塑剂可包括邻苯二甲酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、己二酸盐、癸二酸盐、磺酰胺类、琥珀酸盐、乙醇酸盐、甘油酸盐、苯甲酸盐、肉豆蔻酸盐、卤化苯基和泊洛沙姆。可在所述衣层配方中用作增塑剂的具体化合物可包括三醋酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、聚乙二醇和癸二酸二丁酯。在一些实施方案中,包覆的胃滞留剂型上的干燥反向肠溶衣层组合物可包含占总固体的1-30%重量、1-20%重量或1-10%重量的增塑剂。在一些实施方案中,包覆的胃滞留剂型上的干燥反向肠溶衣层组合物可包含占总固体的小于30%重量、小于25%重量、小于20%重量、小于15%重量、小于10%重量、小于9%重量、小于8%重量、小于7%重量、小于6%重量、小于5%重量、小于4%重量、小于3%、或小于2%的增塑剂。在一些实施方案中,包覆的胃滞留剂型上的干燥反向肠溶衣层组合物可包含占总固体的大于1%重量、大于2%重量、大于3%重量、大于4%重量、大于5%重量、大于6%重量、大于7%重量、大于8%重量、大于9%重量、大于10%重量、大于15%重量、大于20%重量、或大于25%重量的增塑剂。

[0215] 在一些实施方案中,液体反向肠溶衣层组合物(即,在溶液中,在包覆的胃滞留剂型表面上干燥之前)可包含0.1-5.0%重量、0.2-3.0%重量、或0.3-1.0%重量的增塑剂。在一些实施方案中,液体反向肠溶衣层组合物可包含超过0.1%重量、超过0.2%重量、超过

0.3%重量、超过0.4%重量、超过0.5%重量、超过0.6%重量、超过0.7%重量、超过0.8%重量、超过0.9%重量、超过1.0%重量、超过1.5%重量、超过2.0%重量、超过2.5%重量、超过3.0%，或超过4.0%重量的增塑剂。在一些实施方案中，液体反向肠溶衣层组合物可包含小于5.0%重量、小于4.0%重量、小于3.5%重量、小于3.0%重量、小于2.5%重量、小于2.0%重量、1.5%重量、小于1.0%重量、小于0.9%重量、小于0.8%重量、小于0.7%重量、小于0.6%重量、小于0.5%重量、小于0.4%重量、小于0.3%重量或小于0.2%重量的增塑剂。

[0216] 所述反向肠溶衣层配方中的抗粘剂可有助于防止加工和储存过程中的粘性。此外，某些抗粘剂可改善所述包覆的胃滞留剂型的润滑性，并提供有光泽和光滑的表面光洁度。合适的抗粘剂可包括本体作用剂（例如滑石粉）和表面作用剂（例如硬脂酸镁）。在一些实施方案中，硬脂酸镁尤其可有助于降低包衣的胶囊化胃滞留系统的静态摩擦系数。在一些实施方案中，包含硬脂酸镁的衣层可将静态摩擦系数降低到小于0.1，或使

**包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数**

**未包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数** 小于或等于0.4。在一些实施方案中，在包覆胃滞留剂

型上的干燥反向肠溶衣层组合物可包含占总固体的1-40%重量、1-25%重量或1-10%重量的抗粘剂。在一些实施方案中，包覆的胃滞留剂型上的干燥反向肠溶衣层组合物可包含占总固体的小于40%重量、小于35%重量、小于30%重量、小于25%重量、小于20%重量、小于15%重量、小于10%重量、小于9%重量、小于8%重量、小于7%重量、小于6%、小于5%、小于4%、小于3%或小于2%重量的抗粘剂。在一些实施方案中，包覆的胃滞留剂型上的干燥反向肠溶衣层组合物可包含占总固体的大于1%重量、大于2%重量、大于3%重量、大于4%重量、大于5%重量、大于6%重量、大于7%重量、大于8%重量、大于9%重量、大于10%重量、大于15%重量、大于20%重量、大于25%、大于30%或大于35%的抗粘剂。

[0217] 在一些实施方案中，液体反向肠溶衣层组合物（即，在溶液中，在包覆的胃滞留剂型表面干燥之前）可包含0.1-5.0%重量、0.2-3.0%重量或0.3-1.0%重量的抗粘剂。在一些实施方案中，液体反向肠溶衣层组合物可包含超过0.1%重量、超过0.2%重量、超过0.3%重量、超过0.4%重量、超过0.5%重量、超过0.6%重量、超过0.7%重量、超过0.8%重量、超过0.9%重量、超过1.0%重量、超过1.5%重量、超过2.0%重量、超过2.5%重量，超过3.0%重量，或超过4.0%重量的抗粘剂。在一些实施方案中，液体反向肠溶衣层组合物可包含小于5.0%重量、小于4.0%重量、小于3.5%重量、小于3.0%重量、小于2.5%重量、小于2.0%重量、1.5%重量、小于1.0%重量、小于0.9%重量、小于0.8%重量、小于0.7%重量、小于0.6%重量、小于0.5%重量、小于0.4%重量、小于0.3%重量或小于0.2%重量的抗粘剂。

[0218] 根据本文提供的实施方案的反向肠溶衣层组合物可包含水合助剂。水合助剂可通过加速水合作用，帮助所述包覆的胃滞留剂型在胃环境中更快地溶出。合适的水合助剂可包括Kollidon PVP12、Kollidon VA64、PEG 1000、低粘度羟丙基甲基纤维素和结晶甘露醇。在一些实施方案中，包覆的胃滞留剂型上的干燥反向肠溶衣层组合物可包含占总固体的2-50%重量、5-40%重量或10-30%重量的水合助剂。在一些实施方案中，包覆的胃滞留剂型上的干燥反向肠溶衣层组合物可包含占总固体小于50%重量、小于45%重量、小于40%重量、小于35%重量、小于30%重量、小于25%重量、小于20%重量、小于15%重量、小于10%重量、或小于5%重量。在一些实施方案中，包覆的胃滞留剂型上的干燥反向肠溶衣层组合

物可包含占总固体超过2%重量、超过5%重量、超过10%重量、超过15%重量、超过20%重量、超过25%重量、超过30%重量、超过35%重量、超过40%重量,或超过45%重量的水合助剂。

[0219] 在一些实施方案中,液体反向肠溶衣层组合物(即,在溶液中,在包覆的胃滞留剂型表面干燥之前)可包含0.1-5.0%重量、0.2-3.0%重量或0.3-1.0%重量的水合助剂。在一些实施方案中,液体反向肠溶衣层组合物可包含超过0.1%重量、超过0.2%重量、超过0.3%重量、超过0.4%重量、超过0.5%重量、超过0.6%重量、超过0.7%重量、超过0.8%重量、超过0.9%重量、超过1.0%重量、超过1.5%重量、超过2.0%重量、超过2.5%重量、超过3.0%重量,或超过4.0%重量的水合助剂。在一些实施方案中,液体反向肠溶衣层组合物可包含小于5.0%重量、小于4.0%重量、小于3.5%重量、小于3.0%重量、小于2.5%重量、小于2.0%重量、1.5%重量、小于1.0%重量、小于0.9%重量、小于0.8%重量、小于0.7%重量、小于0.6%重量、小于0.5%重量,小于0.4%重量、小于0.3%重量或小于0.2%重量的水合助剂。

[0220] 根据本文提供的实施方案的反向肠溶衣层组合物可溶于多种溶剂。例如,反向肠溶衣层组合物可溶于水性溶剂和/或有机溶剂。合适溶剂的实例包括异丙醇、丙酮和乙酸乙酯。在一些实施方案中,溶液中的液体反向肠溶衣层组合物可包括55-97%重量的溶剂。在一些实施方案中,溶液中的液体反向肠溶衣层组合物可包含超过55%重量、超过60%重量、超过65%重量、超过70%重量、超过75%重量、超过80%重量、超过85%重量、超过90%重量、或超过95%重量的溶剂。在一些实施方案中,溶液中的液体反向肠溶衣层组合物可包含小于97%重量、小于95%重量、小于90%重量、小于85%重量、小于80%重量、小于75%重量、小于70%重量、小于65%重量或小于60%重量的溶剂。

[0221] 根据本文提供的实施方案的反向肠溶衣层组合物可包括除上述已描述的组分之外的附加组分。例如,pH调节缓冲液可用于帮助加速反向肠溶衣层在弱酸(即,在胃环境中)中的溶解。可包括在反向肠溶衣层组合物中的其他组分包括但不限于着色剂、矫味剂、遮光剂和防腐剂。

[0222] 包覆和包衣方法

[0223] 下面提供了根据一些实施方案的包覆方法和包衣方法的讨论。可使用任何合适的包覆和/或包衣方法,所提供的说明仅为此类合适方法的实例。

[0224] 包覆方法

[0225] 可使用任何合适的包覆技术用包衣组合物包覆胃滞留系统。下文提供的是根据一些实施方案的包衣组合物制备和包覆的方法。

[0226] 图7提供了一个示意图,显示了根据一些实施方案的包覆的胃滞留剂型的制备方法700。

[0227] 方法700可包括折叠所述折叠胃滞留系统并将所述折叠的胃滞留系统插入容器中。可以手动或机械方式进行折叠。折叠所述胃滞留系统可包括将所述胃滞留系统压实或压缩成其折叠构造。将所述胃滞留系统插入容器可包括将所述压实的胃滞留系统插入套筒、胶囊或其他适当尺寸的容器中。

[0228] 在一些实施方案中,制备包覆的胃滞留剂型的方法可包括接收未折叠形式的所述可折叠胃滞留系统。例如,所述可折叠的胃滞留系统可在振动碗型给料机或拾取和放置输

送机处接收。在一些实施方案中,用于制备包覆的胃滞留剂型的方法可包括将所述胃滞留系统定向到折叠位置。方法还可包括将所述胃滞留系统折叠成折叠构造。一旦所述胃滞留剂型处于折叠构造,可将所述折叠的胃滞留剂型插入容器的开口中。在PCT/US2018/051816申请中进一步详细提供了胶囊化胃滞留系统的方法,其全部内容包含在本文中。

[0229] 在制备包覆的胃滞留剂型的方法的702步骤中,胃滞留系统可用衣层包覆。例如,可使用旋转模具胶囊化工艺(如下文所述)用衣层包覆折叠的胃滞留系统。

[0230] 具体而言,为了制备所述衣层组合物,可将明胶加至水中并溶解以形成明胶溶液。然后可将增塑剂加至明胶溶液中。任选地,也可添加少量的遮光剂、着色剂、矫味剂和/或防腐剂。所述衣组合物的每种组分可按以上公开的量添加。

[0231] 所述溶液可在60-100°C或70-90°C的温度下混合。在一些实施方案中,所述溶液可在超过60°C、超过65°C、超过70°C、超过75°C、超过80°C、超过85°C、超过90°C或超过95°C的温度下混合。在一些实施方案中,所述溶液可在低于100°C、低于95°C、低于90°C、低于85°C、低于80°C、低于75°C、低于70°C或低于65°C的温度下混合。

[0232] 一旦所述溶液混合后,可将其冷却。在一些实施方案中,所述溶液可在40-70°C或50-60°C的温度下冷却。在一些实施方案中,所述溶液可在超过40°C、超过45°C、超过50°C、超过55°C、超过60°C或超过65°C的温度下冷却。在一些实施方案中,所述溶液可在低于70°C、低于65°C、低于60°C、低于55°C、低于50°C或低于45°C的温度下冷却。

[0233] 一旦所述溶液冷却后,可被铸成带状。特别是,所述冷却后的溶液可以通过铺展到旋转鼓上铸成带状。随着所述条带进一步冷却,它们可通过辊(例如,油辊)并被送入旋转模包覆方法(详细描述如下)。

[0234] 一旦所述条带准备好后,即可用于包覆折叠的胃滞留系统。在一些实施方案中,基于明胶配方的条带(例如,如上所述的明胶-水-增塑剂溶液的条带)可通过反向旋转模具给料。所述反向旋转模具的空腔可代表包覆产品的形状。胃滞留系统,以其折叠构造(有或没有套筒和/或胶囊),可从位于模具上方的楔块给料所述包覆方法。当所述折叠的胃滞留系统被送入模具腔体中时,所述模具旋转以形成包裹在所述折叠的胃滞留系统周围的明胶。在一些实施方案中,所述旋转模具可施加压力并加热以连接两条明胶条带(即,每个反向旋转模具一条),以便在所述折叠的胃滞留系统周围形成密封,并去除任何多余的明胶。然后,可将所述包覆的胃滞留系统从模具底部落下,并送入滚筒式干燥器。所述包覆的胃滞留系统可能在滚筒式干燥器中放置几分钟到几个小时。在滚筒式干燥器中干燥后,所述包覆的胃滞留系统可在环境条件下干燥数小时至数天。例如,所述包覆的胃滞留系统可在环境条件下干燥,直到达到所需的明胶硬度或平衡水分含量。一旦干燥后,可对明胶表面进行抛光。在一些实施方案中,可使用润滑剂(例如卵磷脂)抛光所述明胶表面。

[0235] 在所述包覆方法中,可能会指定几种加工条件。加工条件至少包括条带厚度、楔块温度、铺展箱温度、模具压力、机器速度、滚筒式干燥机中的时间、干燥机温度和干燥机相对湿度。

[0236] 根据所述胃滞留系统的尺寸、所需衣层厚度、所述模具腔体尺寸等,所述明胶条带的厚度可根据需要变化。在一些实施方案中,条带的厚度可为0.01-0.03或0.015-0.025英寸。在一些实施方案中,所述条带的厚度可超过0.01英寸、超过0.0125英寸、超过0.015英寸、超过0.0175英寸、超过0.02英寸、超过0.0225英寸、超过0.025英寸或超过0.0275英寸。

在一些实施方案中,所述条带的厚度可以小于0.03英寸、小于0.0275英寸、小于0.025英寸、小于0.0225英寸、小于0.02英寸、小于0.0175英寸、小于0.015英寸或小于0.125英寸。

[0237] 楔块的温度可以是85-100°F。在一些实施方案中,所述楔块的温度可以超过85°F、超过88°F、超过90°F、超过93°F、超过95°F或超过98°F。在一些实施方案中,所述楔块的温度可以低于100°F、低于98°F、低于95°F、低于93°F,低于90°F或低于88°F。

[0238] 在一些实施方案中,所述铺展箱的温度可在120-150°F之间。在一些实施方案中,所述铺展箱的温度可超过120°F、超过125°F、超过130°F、超过135°F、超过140°F或超过145°F。在一些实施方案中,所述铺展箱的温度可低于150°F、低于145°F、低于140°F、低于135°F、低于130°F或低于125°F。

[0239] 在一些实施方案中,所述旋转模具的模具压力可为60-100磅/平方英寸(psi)。在一些实施方案中,所述模具压力可超过60psi、超过65psi、超过70psi、超过75psi、超过80psi、超过85psi、超过90psi或超过95psi。

[0240] 可优化包覆机(如,旋转模具胶囊化机)的速度。在一些实施方案中,所述速度可为0.5-5.0rpm或1.0-4.0rpm。在一些实施方案中,所述速度可以大于0.5rpm、大于1.0rpm、大于1.5rpm、大于2.0rpm、大于2.5rpm、大于3.0rpm、大于3.5rpm、大于4.0rpm或大于4.5rpm。在一些实施方案中,所述速度可以小于5.0rpm、小于4.5rpm、小于4.0rpm、小于3.5rpm、小于3.0rpm、小于2.5rpm、小于2.0rpm、小于1.5rpm或小于1.0rpm。

[0241] 如上所述,所述包覆的胃滞留系统可在滚筒干燥器中停留一段时间,该时间量可取决于所述衣层配方、衣层材料的量、所述包覆的胃滞留剂型的大小等。在一些实施方案中,所述包覆的胃滞留剂型可在滚筒干燥器中停留5-60分钟或10-30分钟。在一些实施方案中,所述包覆的胃滞留剂型可在滚筒干燥器中停留超过5分钟、超过10分钟、超过15分钟、超过20分钟、超过25分钟、超过30分钟、超过40分钟或超过50分钟。在一些实施方案中,所述包覆的胃滞留剂型可在滚筒干燥器中停留少于60分钟、少于50分钟、少于40分钟、少于30分钟、少于25分钟、少于20分钟、少于15分钟或少于10分钟。

[0242] 所述干燥器温度可以是15°C-50°C。在一些实施方案中,所述干燥器温度可超过15°C、超过20°C、超过25°C、超过30°C、超过35°C、超过40°C或超过45°C。在一些实施方案中,干燥器温度可低于50°C、低于45°C、低于40°C、低于35°C、低于30°C、低于25°C或低于20°C。

[0243] 所述干燥器的相对湿度可为5%-40%或10%-30%。在一些实施方案中,所述干燥器相对湿度可大于5%、大于10%、大于15%、大于20%、大于25%、大于30%或大于35%。在一些实施方案中,所述干燥器相对湿度可小于40%、小于35%、小于30%、小于25%、小于20%、小于15%或小于10%。

[0244] 包衣方法

[0245] 在一些实施方案中,可使用反向肠溶衣层进行包覆的胃滞留剂型的包衣,所述衣层设计用于修改包覆的胃滞留系统的展开行为和所述包覆的胃滞留剂型的表面性质。

[0246] 例如,可使用锅包衣工艺进行所述包覆的胃滞留剂型的包衣。在一些实施方案中,LDC48098/Freund载体锅包衣机可与1.5L锅尺寸、SCHLICK ABC LDCS-FP HCC-6869-3喷枪和过氧化物固化硅酮泵管一起使用,以进行胶囊化的胃滞留系统的包衣。

[0247] 在锅包衣过程中,可规定几种加工条件。加工条件至少包括入口温度、出口温度、包衣机气流、锅转速、泵速、雾化压力、模式压力、喷液速度、干燥锅速和锅内干燥时间。例

如,所述入口温度可为30-70℃、35-65℃或40-60℃。在一些实施方案中,所述入口温度可低于70℃、低于65℃、低于60℃、低于55℃、低于50℃或低于45℃。在一些实施方案中,所述入口温度可高于30℃、高于35℃、高于40℃、高于45℃或高于50℃。

[0248] 所述出口温度可以是20℃-60℃、25℃-50℃或30-40℃。在一些实施方案中,所述出口温度可低于60℃、低于50℃、低于40℃或低于30℃。在一些实施方案中,排气温度可高于20℃、高于30℃、高于40℃或高于50℃。

[0249] 所述包衣机气流可为20-80立方英尺/分钟(CFM)、30-70立方英尺/分钟或40-60立方英尺/分钟。在一些实施方案中,所述包衣机气流可小于80CFM、小于70CFM、小于60CFM、小于50CFM或小于40CFM。在一些实施方案中,所述包衣机气流可以大于20CFM、大于30CFM、大于40CFM、大于50CFM或大于60CFM。

[0250] 所述锅转速可以是10-50rpm、15-40rpm或20-30rpm。在一些实施方案中,所述锅转速可大于10rpm、大于10rpm、大于20rpm、大于30rpm或大于40rpm。在一些实施方案中,所述锅转速可小于50rpm、小于40rpm、小于30rpm、小于20rpm或小于15rpm。

[0251] 所述泵速可在2-15rpm、3-12rpm或5-10rpm之间。在一些实施方案中,所述泵速可大于2rpm、大于3rpm、大于5rpm或大于10rpm。在一些实施方案中,所述泵速可以小于15rpm、小于12rpm、小于10rpm或小于5rpm。

[0252] 所述雾化压力可为10-40磅/平方英寸(psi)、15-35psi或20-30psi。在一些实施方案中,所述雾化压力可大于10psi、大于15psi、大于20psi或大于25psi。在一些实施方案中,所述雾化压力可小于40psi、小于35psi、小于30psi、小于25psi或小于20psi。

[0253] 所述模式压力可为10-40psi、15-35psi或20-30psi。在一些实施方案中,所述模式压力可大于10psi、大于15psi、大于20psi或大于25psi。在一些实施方案中,所述模式压力可小于40psi、小于35psi、小于30psi、小于25psi或小于20psi。

[0254] 所述喷液速率可为1-10克/分钟(g/min)或3-8克/分钟。在一些实施方案中,所述喷液速度可大于1g/min、大于2g/min、大于3g/min、大于4g/min或大于5g/min。在一些实施方案中,所述喷液速度可小于10g/min、小于8g/min、小于6g/min、小于5g/min,或小于4g/min。

[0255] 所述干燥锅转速可为1-30rpm、3-20rpm或5-10rpm。在一些实施方案中,所述干燥锅转速可以大于1rpm、大于2rpm、大于3rpm、大于4rpm、大于5rpm、大于8rpm、大于10rpm或大于15rpm。在一些实施方案中,所述干燥锅转速可小于30rpm、小于25rpm、小于20rpm、小于15rpm、小于10rpm、小于8rpm或小于5rpm。

[0256] 锅中的总干燥时间可为15-120分钟、30-100分钟或45-80分钟。在一些实施方案中,锅中的总干燥时间可超过15分钟、超过30分钟、超过45分钟、超过60分钟或超过80分钟。在一些实施方案中,锅中的总干燥时间可少于120分钟、少于100分钟、少于80分钟、少于60分钟或少于45分钟。在一些实施方案中,所述干燥时间可以是连续的。在一些实施方案中,所述干燥时间可以是不连续的。

## 实施例

[0257] 实施例1:测试了各种类型套筒和胶囊的展开时间。所述具体的胶囊和套筒如下表1所示。所述数据见图8。如表中所示,测试了套筒和胶囊类型的四种不同组合。如图所示,A

组和C组在pH值7下进行测试，A组、B组、C组和D组在pH值3下进行测试。如图所示，C组和D组的展开时间不太一致。因此，使用胶囊（例如，如A组和B组）可有助于控制所述包覆的衣层的厚度，使其一致。一致的包覆衣层可得到更可预测的展开时间。

[0258] 使用锅包衣工艺，对B组（**Vcaps®**初级套筒和**Vcaps®**初级胶囊）的包覆的胃滞留系统进行反向肠溶包衣。所述衣层配方包含反向肠溶聚合物Eudragit E (90.7%w/w)、癸二酸二丁酯(4.65%w/w)和硬脂酸镁(4.65%w/w)。添加癸二酸二丁酯作为增塑剂，硬脂酸镁作为抗粘剂。衣重范围在31.5-34.5mg之间。图9中的示意图描述了套筒、胶囊化、包覆和包衣的工艺流程。

[0259] 在pH 7(模拟食道条件)和pH 3(模拟较弱的胃酸条件)下，使用下文详细描述展开试验，评估包衣的包覆的胃滞留系统的展开时间。图10显示了未包衣和包衣胶囊的展开时间。数据表明，所述包衣配方延迟了食道pH值下胶囊的打开，并使所述包覆的胃滞留系统对pH值具有响应性。

组别	A	B	C	D
[0260] 胶囊类型	00EL <b>VCaps®</b> 初级	00EL <b>VCaps®</b> 初级	无胶囊	无胶囊
套筒类型	0EL <b>VCaps®</b> Plus	0EL <b>VCaps®</b> 初级	0EL <b>VCaps®</b> Plus	0EL <b>VCaps®</b> 初级

[0261] 表1. 测试的胶囊和套筒组合

[0262] 此外，对未包衣和包衣的包覆的胃滞留系统进行水合胶原表面的静态摩擦系数(CoF)分析。有暴露明胶壳的未包衣的包覆胃滞留系统的CoF为 $0.7 \pm 0.1$ ，而表面无明胶暴露的包衣的包覆的胃滞留系统的CoF为 $0.09 \pm 0.02$ 。该数据表明，使用含有硬脂酸镁作为抗粘剂配方，结合Eudragit E和癸二酸二丁酯，所述包衣的包覆胃滞留系统对于降低摩擦是最适合的。

[0263] 实施例2:评估了两种类型的明胶壳配方用于包覆星状体。所述两种配方的成分见下表2。这两种配方的关键区别在于其坯强度和低分子量(3-6kD)明胶水解物的存在情况。所述低分子量明胶水解物可加快水合速度。在包覆之前，胃滞留系统被折叠/胶囊化在四种不同的胶囊和套筒构造中，如下表3所示。对两种明胶配方的每个折叠构造进行包覆。

试剂	配方 1 (APP073119)	配方 2 (APP072619)
150 Bloom Lime 骨明胶	存在	N/A
115 Bloom Lime 骨明胶 RXL R <sup>2</sup>	N/A	存在
明胶水解物	存在	N/A
甘油, USP	存在	存在
纯化水	存在	存在
预期坯强度(g)	150-170	92-138

[0265] 表2. 用于包覆的胃滞留系统的两种明胶壳配方

亚批	折叠的胃滞留系统构造(胶囊化)
A	1个套筒(臂侧), 有胶囊
B	无套筒, 有胶囊
C	1个套筒(臂侧), 无胶囊
D	2个套筒(臂侧和核心侧), 无胶囊

[0267] 表3. 折叠的胃滞留系统的构造。Sz 00EL VCapsPlus胶囊, Sz 0 VCapsPlus套筒

[0268] 在pH值3下评估所述包覆的胃滞留系统的外观、尺寸和展开时间(以模拟在较弱胃酸pH值条件下的展开)。图11显示了两种包覆配方的未包衣的展开时间。两种配方在外观和尺寸方面未观察到显著差异。亚批A和B在pH值3下的展开时间没有显著差异。但是, 与配方2相比, 具有水解物的配方1的亚批C和D在pH值3下的展开时间具有更高的变异性。亚批C包覆的胃滞留系统, 两种配方均呈现出最快的展开时间。除了配方1中的一个(亚批D)外, 所有未包衣的包覆的星状体在pH值3下的展开时间均不到60min。亚批D在pH值3下的展开时间为85min。

[0269] 还评估了在pH值7(模拟食道环境)的条件下, 亚批C包覆的胃滞留系统的展开时间, 以评估包覆制剂的pH响应性。对于这两种配方, pH值对展开时间没有显著影响。

[0270] 然后用基于Eudragit E的pH响应性衣层对两种配方包覆的胃滞留系统进行包衣。评估了包衣的包覆的胃滞留系统的可加工性、外观和展开时间(如图12和表4所示)。使用含有配方1的水解物包裹的胃滞留系统在锅包衣工艺后显示外壳出现裂纹。配方2包覆的胃滞留系统未显示任何开裂, 衣层增重略高, 表明衣层附着力更好。

[0271] 图12显示了两种包覆配方在pH3和pH7下的展开时间。配方1包覆的胃滞留系统对于亚批A、B和C包衣后未显示出pH响应行为。但是, 配方2的包衣的包覆胃滞留系统对所有亚批均表现出pH响应行为。

[0272] 例如, 在配方2亚批C的情况下, pH值3下的平均展开时间为 $36 \pm 11$ 分钟, pH值7下的平均展开时间为 $87 \pm 12$ 分钟。即: 这组胃滞留系统在pH值7下的展开时间与pH值3下的展开时间相差两倍。包衣的包覆胃滞留系统的这种pH响应行为可以在食管pH值下提供足够的延迟, 同时允许在胃环境中快速展开。

[0273]	包覆配方	1 (APP07319)				2 (APP072619)			
	亚批	A	B	C	D	A	B	C	D
	衣层增重(mg)	33.5	32.5	26.8	25.3	35.6	36.8	29.3	30
	包衣后外观	好	好	壳裂纹	壳裂纹	好	好	好	好

[0274] 表4. 包覆的胃滞留系统的锅包衣可加工性观察

[0275] 图13A-C显示了本次试验中的包覆的胃滞留系统的各种照片。具体地说,图13A显示了包衣后开裂的包覆的胃滞留系统。图13B显示了未用胶囊进行胶囊化的包覆的胃滞留系统。图13C显示了用胶囊进行胶囊化的包覆的胃滞留系统。

[0276] 实施例3:测试了两种不同抗粘剂-滑石粉和硬脂酸镁的静态摩擦系数和展开时间。滑石粉占总固体重量的22%,硬脂酸镁占总固体重量的4.6%。测试的反向肠溶、低静态摩擦系数聚合物可能有助于增加剂型在用于胶囊包衣时的滑脱性。更滑的剂型有助于降低药丸性食管炎的风险。按照下文详细讨论的技术进行测试。

[0277] 此外,未包衣VCaps Plus HPMC胶囊在两分钟时的静态摩擦系数为 $0.35 \pm 0.04$ 。然而,用含有Eudragit E、癸二酸二丁酯和硬脂酸镁的配方包衣的VCaps®Plus HPMC胶囊的静态摩擦系数为 $0.06 \pm 0.01$ 。该数据表明,在硬脂酸镁和癸二酸二丁酯存在的情况下,Eudragit E的反向肠溶衣层可有效降低HPMC胶囊吞咽过程中的摩擦。

[0278] 如图14所示,具有滑石粉衣层的剂型和具有硬脂酸镁衣层的剂型的静态摩擦系数均低于未包衣剂型,表明滑石粉和硬脂酸镁都有助于使所述剂型更易于吞咽。下表5中的结果表明,含有滑石粉的衣层和含有硬脂酸镁的衣层在弱酸性胃环境(即pH值3.0)和食道环境(即pH值7.0)中均可产生可接受的展开时间。

[0279]	展开时间 (min)	pH 3.0	pH 7.0
	滑石粉衣层 (23mg)	$20.5 \pm 2.1$ min	$75 \pm 11$ min
	硬脂酸镁衣层 (13mg)	$16.9 \pm 2.6$ min	$58.7 \pm 11.3$ min

[0280] 表5. 包衣的胃滞留剂型(包括滑石粉或硬脂酸镁)的展开时间

[0281] 实施例4:测试未包衣和包衣的包覆的胃滞留系统的静态摩擦系数。如图15所示,所述包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数和未包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数之间的差异是显著的。这两种剂型包括根据本文所述实施方案的包覆的胃滞留剂型。然而,所述包衣的包覆的胃滞留剂型包括围绕所述包覆的胃滞留剂型的包衣层。所述包衣的包覆的胃滞留剂型的衣层配方包含Eudragit E (90.7%w/w)、癸二酸二丁酯(4.65%w/w)和硬脂酸镁(4.65%w/w)。如结果所示,该衣层可将包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数降低

85%或更多(即 $\frac{\text{包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}}$ 小于或等于0.15)。

[0282] 测试方法

[0283] 展开试验:为了测定展开时间,可将包覆的胃滞留剂型放置到35mL所述特定介质在实验室振荡器上。具体地说,使用了一个450mL的罐,包含直径80毫米、高度94毫米聚四氟乙烯内衬的盖子。一旦将所述包覆胃滞留剂型放入装有35mL介质的罐中,将罐密封、倒置,

并立即放置在实验室振荡器上。将所述实验室振荡器设置为每分钟30次循环。

[0284] 使用了各种介质,具体取决于所需的测试条件。在一些试验中,使用了pH值7.0(复制人食道pH值条件)或pH值3.0(复制人胃弱酸性pH值条件)的磷酸盐缓冲盐水溶液。将1.36克无水磷酸二氢钾和8.41克氯化钠溶解在水中,并用氢氧化钠调节pH值至7.0,然后用水稀释至最终体积1.0升,制备pH值7.0的溶液。将1.36克无水磷酸二氢钾和8.41克氯化钠溶解在水中,并用盐酸调节pH值至3.0,然后用水稀释至最终体积1.0升,

[0285] 使用盐酸(pH值1.5)和氯化钠介质进行展开试验,以复制人胃强酸性pH条件。该溶液通过将9.00克氯化钠溶解在pH值为1.5的盐酸溶液中制备,最终体积为1.0升。

[0286] 摩擦试验:从香肠肠衣(LEM产品烟熏透明可食用胶原蛋白肠衣)上切下大约3英寸乘3英寸的正方形,并在去离子水中浸泡至少30分钟。每个待测样品切割一个正方形。图16A所示的Instron拉伸试验机(3342型)与静态摩擦系数夹具(标准附件)和10N传感负荷器一起使用。一个定制滑板用于固定两个水平定向的胶囊,与外壳表面直接接触。图16B和16C显示了所述定制滑板。

[0287] 对于每粒胶囊样品,在测试表面上放置一个水合的方形外壳,并用橡胶刮刀从中心到每个边缘进行擦拭,以去除外壳和测试表面之间的任何气泡和多余液体。将两个胶囊样品插入定制机加工滑板上的槽中。滑板系在尼龙绳上。绳索穿过夹具皮带轮,直至连接到Instron十字头的10N负荷传感器上的挂钩。将滑板放在外壳上,只有两个胶囊接触外壳,其方向应确保相对于胶囊的运动方向为轴向。让滑板在规定的时间内静止。通常,让滑板在原位静止2到10分钟,以反映不同的吞咽时间。

[0288] 在保持时间结束时,十字头以150mm/min的速度向上移动,在试验表面上向前拉动滑板,直到达到15mm的移动距离。测量了使滑板运动的峰值力。通过将峰值力除以重力作用于滑板和胶囊上的法向力(重力作用于滑板和胶囊上的法向力取决于滑板和胶囊重量而定),计算每对胶囊的静态摩擦系数。对每个胶囊组的静态摩擦系数取平均值并进行比较。

[0289] 实施方案

[0290] 本发明通过以下实施方案进一步描述。在适当和实际的情况下,每个实施方案的特征可与任何其他实施方案组合。

[0291] 实施方案1. 包覆的胃滞留剂型,其包含:折叠构造的胃滞留系统;以及所述折叠构造的包覆所述胃滞留系统的衣层,其中所述包覆的胃滞留剂型被构造为在患者的胃中释放所述胃滞留系统,从而允许所述胃滞留系统呈现展开的构造。

[0292] 实施方案2. 实施方案1的包覆的胃滞留剂型,其中包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层厚度为50-250微米。

[0293] 实施方案3. 实施方案1或2的包覆的胃滞留剂型,其中使用旋转模具胶囊化工艺将包覆所述折叠构造的胃滞留系统的衣层涂布于所述折叠构造的胃滞留系统。

[0294] 实施方案4. 实施方案1-3中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆折叠构造的胃滞留系统的衣层包含软凝胶型壳材料。

[0295] 实施方案5. 实施方案1-4中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆折叠构造的胃滞留系统的衣层提供了气密封。

[0296] 实施方案6. 实施方案1-5中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆折叠构造的胃滞留系统的衣层包含水、增塑剂和胶凝剂。

- [0297] 实施方案7.实施方案6的包覆的胃滞留剂型,其中包覆折叠构造的胃滞留系统的衣层包含5-10%重量的水。
- [0298] 实施方案8.实施方案6或7的包覆的胃滞留剂型,其中所述增塑剂包含甘油或山梨醇中的一种或多种。
- [0299] 实施方案9.实施方案6-8中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆折叠构造的胃滞留系统的衣层包含20-60%重量的增塑剂。
- [0300] 实施方案10.实施方案6-9中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中所述胶凝剂为明胶、普鲁兰多糖、羟丙基甲基纤维素或马铃薯淀粉中的一种或多种。
- [0301] 实施方案11.实施方案6-10中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆折叠构造的胃滞留系统的衣层包含35-75%重量的胶凝剂。
- [0302] 实施方案12.实施方案1-11中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆折叠构造的胃滞留系统的衣层包含聚合物。
- [0303] 实施方案13.实施方案12的包覆的胃滞留剂型,其中所述聚合物包含基于聚甲基丙烯酸酯的聚合物。
- [0304] 实施方案14.实施方案12或13的包覆的胃滞留剂型,其中包覆折叠构造的胃滞留系统的衣层包含10-50%重量的聚合物。
- [0305] 实施方案15.实施方案1-14中任一项的包覆的胃滞留剂型,其包含套筒,其中所述套筒包围折叠构造的胃滞留系统的至少一部分。
- [0306] 实施方案16.实施方案15的包覆的胃滞留剂型,其中所述套筒包含明胶、羟丙基甲基纤维素或普鲁兰多糖中的至少一种。
- [0307] 实施方案17.实施方案1-16中任一项的包覆的胃滞留剂型,其包含将折叠构造的胃滞留系统胶囊化的胶囊。
- [0308] 实施方案18.实施方案17的包覆的胃滞留剂型,其中所述胶囊包含明胶、羟丙基甲基纤维素或普鲁兰多糖中的至少一种。
- [0309] 实施方案19.实施方案1-18中任一项的包覆的胃滞留剂型,其包含在包覆所述折叠构造的胃滞留系统衣层上的衣层。
- [0310] 实施方案20.实施方案19的包覆的胃滞留剂型,其中在包覆所述胃滞留系统衣层上的衣层包含反向肠溶聚合物。
- [0311] 实施方案21.实施方案20的包覆的胃滞留剂型,其中所述反向肠溶聚合物包含基于聚甲基丙烯酸酯的聚合物。
- [0312] 实施方案22.实施方案19-21中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆所述胃滞留系统衣层上的衣层包含抗粘剂。
- [0313] 实施方案23.实施方案19的包覆的胃滞留剂型,其中所述抗粘剂包含滑石粉或硬脂酸镁中的至少一种。
- [0314] 实施方案24.根据实施方案19-23中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆胃滞留系统的衣层包含增塑剂。
- [0315] 实施方案25.实施方案24的包覆的胃滞留剂型,其中所述增塑剂包括邻苯二甲酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、己二酸盐、癸二酸盐、磺酰胺、琥珀酸盐、乙醇酸盐、甘油酸盐、苯甲酸盐、肉豆蔻酸盐、卤化苯基或泊洛沙姆中的至少一种。

[0316] 实施方案26.根据实施方案24或25的包覆的胃滞留剂型,其中所述增塑剂包括三醋酸甘油酯或癸二酸二丁酯中的至少一种。

[0317] 实施方案27.实施方案19-26中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中包覆所述胃滞留系统的衣层上的衣层包含水合助剂。

[0318] 实施方案28.实施方案27的包覆的胃滞留剂型,其中所述水合助剂包含聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物、聚乙二醇、甘露醇或羟丙基甲基纤维素中的至少一种。

[0319] 实施方案29.实施方案1-28中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中所述包覆的胃滞留剂型允许折叠构造的胃滞留系统在暴露于pH 7.0的水性环境中时在至少20分钟内呈现展开的构造。

[0320] 实施方案30.实施方案1-29中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中所述包覆的胃滞留剂型允许所述折叠构造的胃滞留系统在暴露于pH 7.0的水性环境时在至少30分钟内呈现展开的构造。

[0321] 实施方案31.实施方案1-30中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中所述包覆的胃滞留剂型允许折叠构造的胃滞留系统在暴露于pH 3.0的水性环境时在不到20分钟内呈现展开的构造。

[0322] 实施方案32.实施方案1-31中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中所述包覆的胃滞留剂型允许折叠构造的胃滞留系统在暴露于pH 3.0的水性环境时在不到15分钟内呈现展开的构造。

[0323] 实施方案33.实施方案1-32中任一项的包覆的胃滞留剂型,其中所述包覆的胃滞留剂型用于治疗患者。

[0324] 实施方案34.实施方案33的包覆的胃滞留剂型,其中所述患者为人。

[0325] 实施方案35.用于包覆胃滞留系统的衣层,所述衣层包含:5-10%重量的水;20-60%重量的增塑剂;和35-75%重量的胶凝剂。

[0326] 实施方案36.实施方案35的衣层,其中所述衣层被构造成包覆折叠构造的胃滞留系统以形成包覆的胃滞留剂型,并且所述包覆的胃滞留剂型被构造成在患者的胃中释放折叠构造的胃滞留系统,允许折叠构造的胃滞留系统呈现展开的构造。

[0327] 实施方案37.实施方案36的衣层,其中所述包覆的胃滞留剂型的衣层厚度为50-250微米。

[0328] 实施方案38.实施方案36或37的衣层,其中,使用旋转模具胶囊化工艺将所述包覆的胃滞留剂型的衣层涂布到所述折叠构造的胃滞留系统上。

[0329] 实施方案39.实施方案36-38中任一项的衣层,其中所述包覆的胃滞留剂型的衣层包含软凝胶型壳材料。

[0330] 实施方案40.实施方案36-39中任一项的衣层,其中所述包覆的胃滞留剂型的衣层提供了气密密封。

[0331] 实施方案41.实施方案36-40的衣层,其中,当暴露于pH 7.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许折叠构造的胃滞留系统在至少20分钟内呈现展开的构造。

[0332] 实施方案42.实施方案36-41的衣层,其中,当暴露于pH 7.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许处于折叠构造的胃滞留系统在至少30分钟内呈现展开的构造。

- [0333] 实施方案43.实施方案36-42中任一项的衣层,其中,当暴露于pH 3.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许折叠构造的胃滞留系统在不到20分钟内呈现展开的构造。
- [0334] 实施方案44.实施方案36-43中任一项的衣层,其中,当暴露于pH 3.0的水性环境中时,所述包覆的胃滞留剂型允许折叠构造的胃滞留系统在不到15分钟内呈现展开的构造。
- [0335] 实施方案45.根据实施方案35-44中任一项的衣层,其中所述增塑剂包含甘油或山梨醇中的至少一种。
- [0336] 实施方案46.实施方案35-45中任一项的衣层,其中所述胶凝剂为明胶、普鲁兰多糖、羟丙基甲基纤维素或马铃薯淀粉中的一种或多种。
- [0337] 实施方案47.实施方案35-46中任一项的衣层,其包含聚合物。
- [0338] 实施方案48.根据实施方案47的衣层,其中所述聚合物包含基于聚甲基丙烯酸酯的聚合物。
- [0339] 实施方案49.实施方案47或48的衣层,其包含10-50%重量的聚合物。
- [0340] 实施方案50.包含权利要求35-47中任一项的用于包覆胃滞留系统的衣层的包覆的胃滞留剂型,其中所述包覆的胃滞留剂型用于治疗患者。
- [0341] 实施方案51.权利要求50的包覆的胃滞留剂型,其中所述患者是人。
- [0342] 实施方案52.制备包覆的胃滞留剂型的方法,包括:用衣层包覆折叠构造的胃滞留系统,以形成包覆的胃滞留剂型。
- [0343] 实施方案53.实施方案52的方法,其中所述包覆的胃滞留剂型被构造为在患者的胃中释放折叠构造的胃滞留系统,从而允许折叠构造的所述胃滞留系统呈现展开的构造。
- [0344] 实施方案54.实施方案52或53的方法,其中所述包覆的胃滞留剂型上的衣层厚度为50-250微米。
- [0345] 实施方案55.实施方案52-54中任一项的方法,其中用衣层包覆折叠构造的胃滞留系统以形成包覆的胃滞留剂型包括旋转模具胶囊化工艺。
- [0346] 实施方案56.实施方案52-55中任一项的方法,其中所述衣层包含软凝胶型外壳材料。
- [0347] 实施方案57.实施方案52-56中任一项的方法,其中所述衣层提供气密密封。
- [0348] 实施方案58.实施方案52-57中任一项的方法,包括在包覆前用套筒绑定折叠构造的所述胃滞留系统。
- [0349] 实施方案59.实施方案58的方法,其中所述套筒包含明胶、羟丙基甲基纤维素或普鲁兰多糖中的至少一种。
- [0350] 实施方案60.实施方案52-59中任一项的方法,包括在包覆前用胶囊将所述折叠构造的胃滞留系统胶囊化。
- [0351] 实施方案61.实施方案60的方法,其中所述胶囊包含明胶、羟丙基甲基纤维素或普鲁兰多糖中的至少一种。
- [0352] 实施方案62.实施方案52-61中任一项的方法,其中所述衣层包含水、增塑剂和胶凝剂。
- [0353] 实施方案63.实施方案62的方法,其中所述衣层包含5-10%重量的水。

- [0354] 实施方案64. 根据实施方案62或63所述的方法, 其中所述增塑剂包含甘油或山梨醇中的一种或多种。
- [0355] 实施方案65. 实施方案62-64中任一项的方法, 其中所述衣层包含20-60%重量的增塑剂。
- [0356] 实施方案66. 根据实施方案62-65中任一项的方法, 其中所述胶凝剂为明胶、普鲁兰多糖、羟丙基甲基纤维素或马铃薯淀粉中的一种或多种。
- [0357] 实施方案67. 实施方案62-66中任一项的方法, 其中所述衣层包含35-75%重量的胶凝剂。
- [0358] 实施方案68. 实施方案52-67中任一项的方法, 其中所述衣层包含聚合物。
- [0359] 实施方案69. 实施方案68的方法, 其中所述聚合物包括基于聚甲基丙烯酸酯的聚合物。
- [0360] 实施方案70. 实施方案68或69的方法, 其中所述衣层包含10-50%重量的聚合物。
- [0361] 实施方案71. 实施方案52-70中任一项的方法, 包括用反向肠溶衣层对所述包覆的胃滞留剂型进行包衣。
- [0362] 实施方案72. 实施方案71的方法, 其中所述反向肠溶衣层包含反向肠溶聚合物、抗粘剂和增塑剂。
- [0363] 实施方案73. 实施方案72的方法, 其中所述抗粘剂包含滑石粉或硬脂酸镁中的至少一种。
- [0364] 实施方案74. 实施方案72或73的方法, 其中所述增塑剂包含邻苯二甲酸盐、磷酸盐、柠檬酸盐、酒石酸盐、己二酸盐、癸二酸盐、磺酰胺、琥珀酸盐、乙醇酸盐、甘油酸盐、苯甲酸盐、肉豆蔻酸盐、卤化苯基或泊洛沙姆中的至少一种。
- [0365] 实施方案75. 实施方案72-74中任一项的方法, 其中所述增塑剂包含三乙酸甘油酯或癸二酸二丁酯中的至少一种。
- [0366] 实施方案76. 实施方案72-75中任一项的方法, 其中所述反向肠溶衣层包含水合助剂。
- [0367] 实施方案77. 实施方案76的方法, 其中所述水合助剂包含聚乙烯吡咯烷酮、乙烯基吡咯烷酮-醋酸乙烯酯共聚物、聚乙二醇、甘露醇或羟丙基甲基纤维素中的至少一种。
- [0368] 实施方案78. 实施方案53-77中任一项的方法, 其中, 当暴露于pH 7.0的水性环境中时, 所述包覆胃滞留剂型允许处于折叠构造的胃滞留系统在至少20分钟内呈现展开的构造。
- [0369] 实施方案79. 实施方案53-78中任一项的方法, 其中, 当暴露于pH 7.0的水性环境中时, 所述包覆的胃滞留剂型允许处于折叠构造的胃滞留系统在至少30分钟内呈现展开的构造。
- [0370] 实施方案80. 实施方案53-79中任一项的方法, 其中, 当暴露于pH 3.0的水性环境中时, 所述包覆的胃滞留剂型允许处于折叠构造的胃滞留系统在不到20分钟内呈现展开的构造。
- [0371] 实施方案81. 实施方案53-80中任一项的方法, 其中, 当暴露于pH 3.0的水性环境中时, 所述包覆的胃滞留剂型允许处于折叠构造的胃滞留系统在不到15分钟内呈现展开的构造。

[0372] 实施方案82.使用实施方案52-81中任一项的方法制备的包覆的胃滞留剂型,其中所述包覆的胃滞留剂型用于治疗患者。

[0373] 实施方案83.实施方案82的包覆的胃滞留剂型,其中所述患者为人。

[0374] 实施方案84.包衣的包覆的胃滞留剂型,包含:包衣的包覆的胃滞留系统;以及衣层,其包含包衣所述包覆的胃滞留系统的反向肠溶聚合物,其中

$$\frac{\text{包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}} \leq 0.8.$$

[0375] 实施方案85.实施方案84的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中所述包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数小于0.3。

[0376] 实施方案86.实施方案84或85的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中所述包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数小于0.2。

[0377] 实施方案87.实施方案84-86中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中所述包衣的包覆的胃滞留剂型的静态摩擦系数小于0.1。

[0378] 实施方案88.实施方案84-87中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中

$$\frac{\text{包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣包覆胃滞留剂型的静态摩擦系数}} \leq 0.5.$$

[0379] 实施方案89.实施方案84-88中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中包衣的包覆的胃滞留系统的所述静态摩擦系数比未包衣的包覆的胃滞留剂型低至少0.08。

[0380] 实施方案90.实施方案84-89中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中包衣的包覆的胃滞留系统的所述静态摩擦系数比未包衣的包覆的胃滞留剂型低至少0.15。

[0381] 实施方案91.实施方案84-90中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中包衣的包覆的胃滞留系统的所述静态摩擦系数比未包衣的包覆的胃滞留剂型低至少0.2。

[0382] 实施方案92.实施方案84-91中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中所述反向肠溶聚合物包含聚甲基丙烯酸酯。

[0383] 实施方案93.实施方案84-92中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其包含10-50%重量的反向肠溶聚合物。

[0384] 实施方案94.实施方案84-93中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中所述衣层包含抗粘剂。

[0385] 实施方案95.实施方案84-94中任一项的包衣的包覆的胃滞留剂型,其中所述抗粘剂包含滑石粉或硬脂酸镁中的至少一种。

[0386] 实施方案96.实施方案95或96的包衣的包覆的胃滞留剂型,其包含5-30%重量的抗粘剂。

[0387] 除非另有定义,否则本文使用的所有工艺术语、符号和其他技术和科学术语的含义与所主张的主题所属领域的普通技术人员通常理解的含义相同。在一些情况下,为了清晰和/或便于参考,本文定义了具有通常理解含义的术语,并且本文中包含的此类定义不一定表示与本领域中通常理解的内容有实质性差异。

[0388] 本文中“大约”值或参数的引用包括(并描述)针对该值或参数本身的变化。例如,提及“大约X”的描述包括对“X”的描述。

[0389] 如本文所用,单数形式“a”、“an”和“the”也包括复数形式,除非上下文另有明确指

示。还应理解,本文中使用的术语“和/或”是指并包括一个或多个相关列出项目的任何和所有可能组合。还应理解,术语“包括”(includes)、“包括”(including)、“包含”(comprises)和/或“包含”(comprising)当在本文中使用时,详细说明所述特征、整数、步骤、操作、元件、组件和/或单元的存在,但不排除一个或多个其他特征、整数、步骤、操作、元件、组件、单元和/或组的存在或加入。

[0390] 本申请在文本和图中公开了几个数字范围。所公开的数字范围固有地支持所公开的数字范围内的任何范围或值,包括端点,即使在说明书中没有逐字说明精确的范围限制,因为本说明书可以在所公开的数字范围内实施。

[0391] 为了解释的目的,已经参考具体实施方案描述了上述描述。然而,上述说明性讨论并非旨在穷尽或将本发明限制于所公开的精确形式。鉴于上述教导,许多修改和变化是可能的。选择和描述实施方案是为了最好地解释技术原理及其实际应用。因此,本领域的其他技术人员能够以适合于预期的特定用途的各种修改来最佳地利用技术和各种实施方案。

[0392] 尽管已参考附图对本发明和实施例进行了充分描述,但应注意,对本领域技术人员而言,各种变化和修改将变得显而易见。此类变更和修改应理解为包括在权利要求所定义的公开和实施例的范围内。

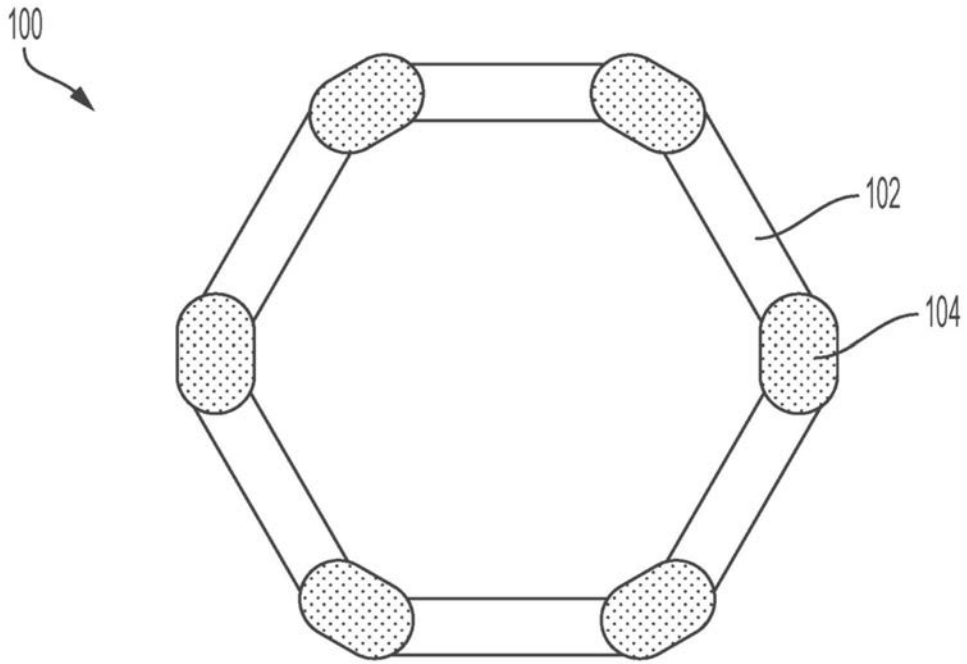


图1A

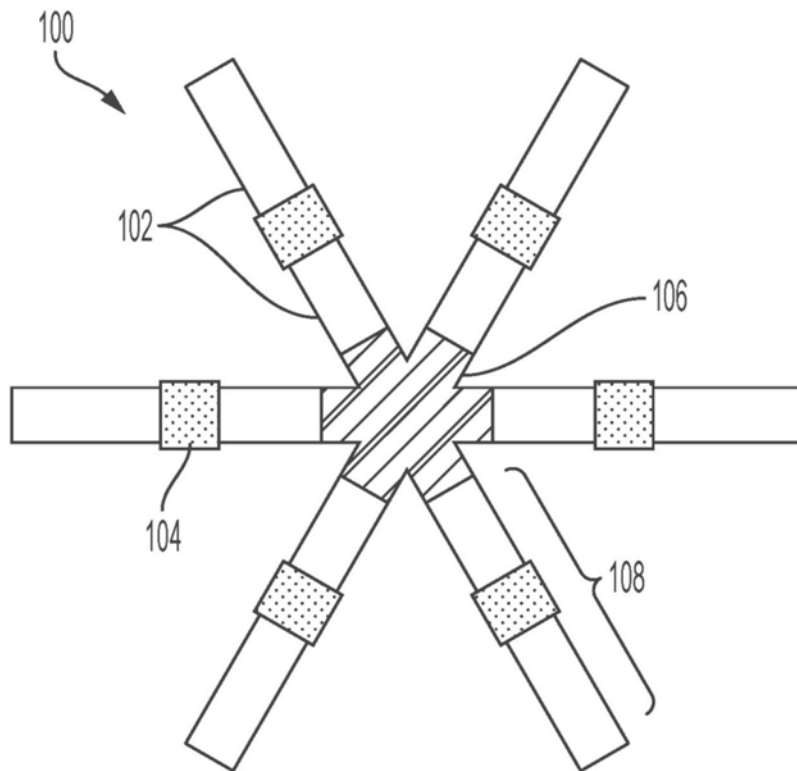


图1B

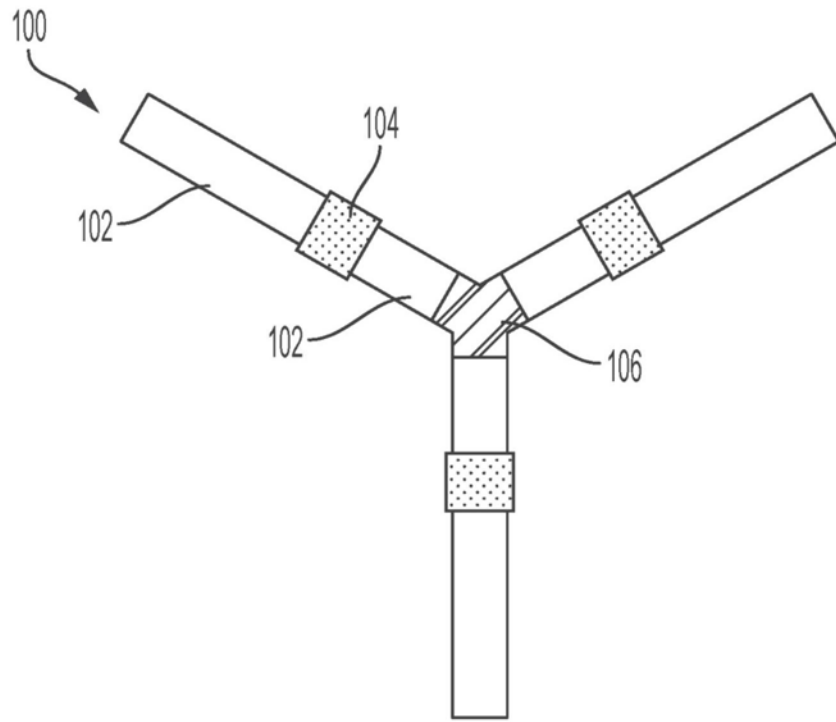


图1C

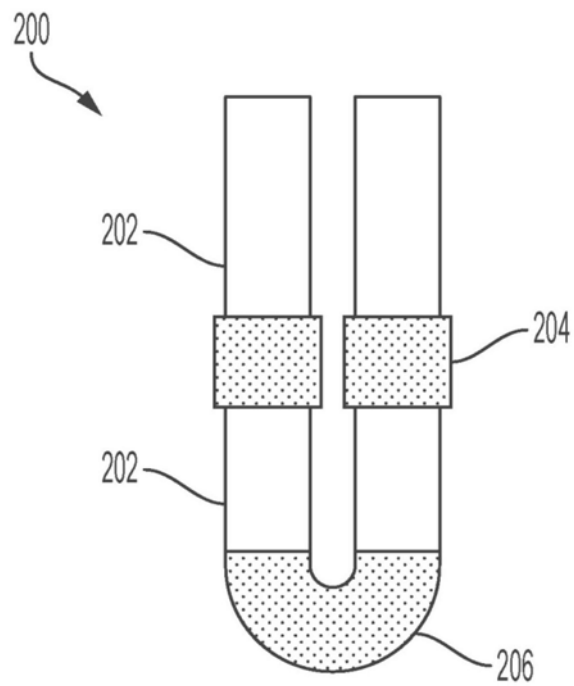


图2

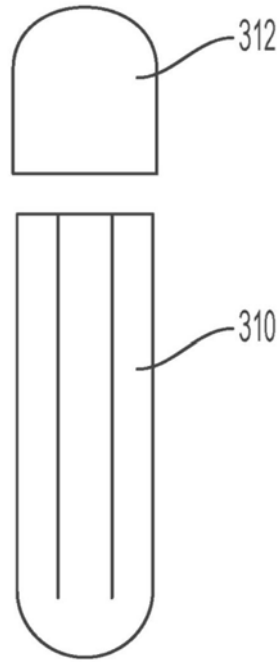


图3A

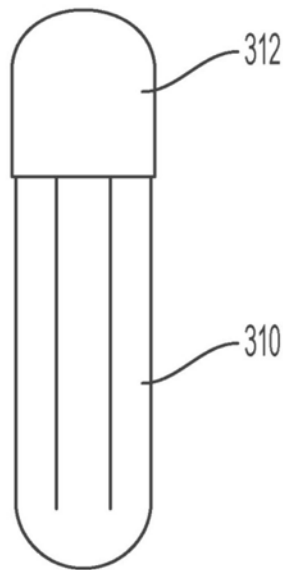


图3B

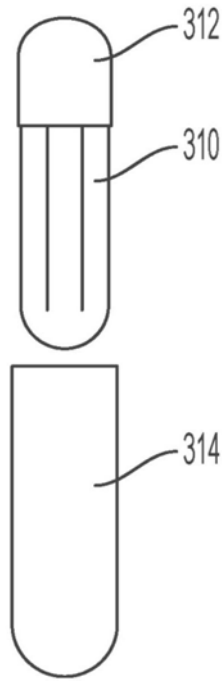


图3C

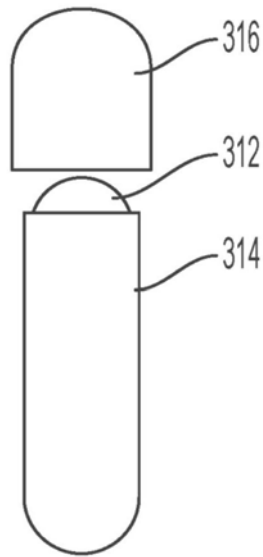


图3D

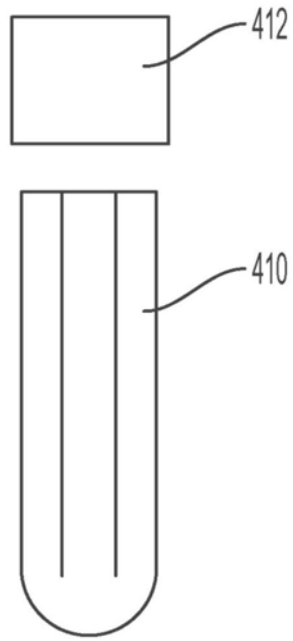


图4A

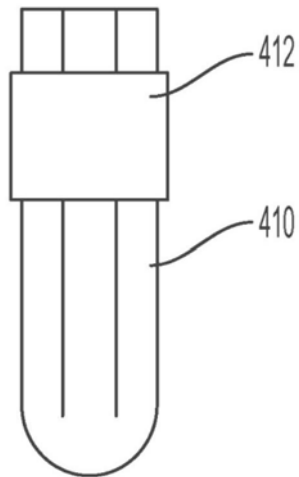


图4B

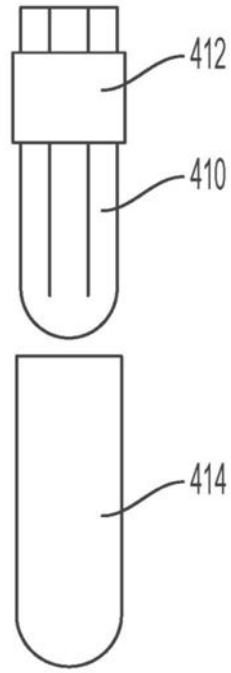


图4C

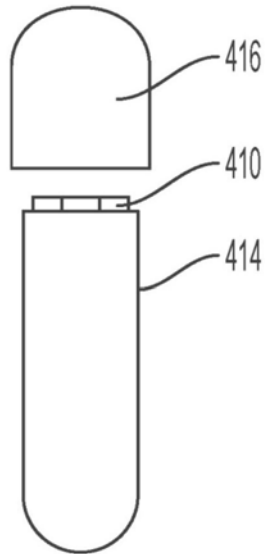


图4D

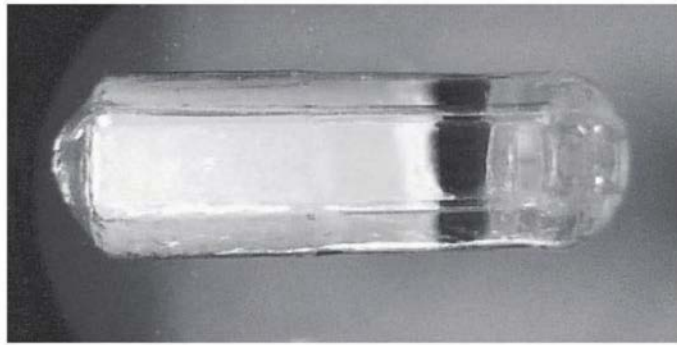


图5A

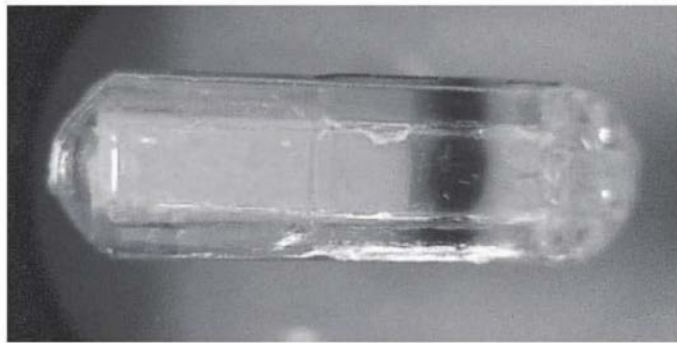


图5B



图5C

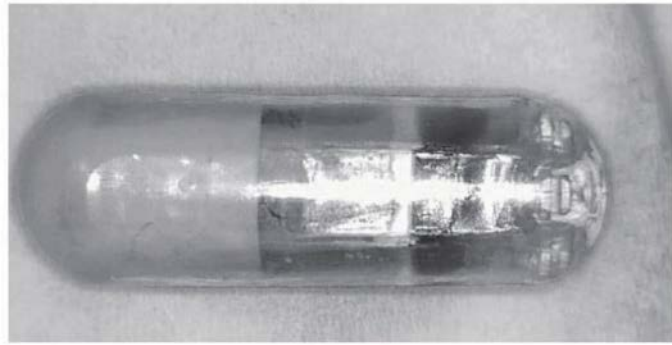


图6A



图6B



图6C

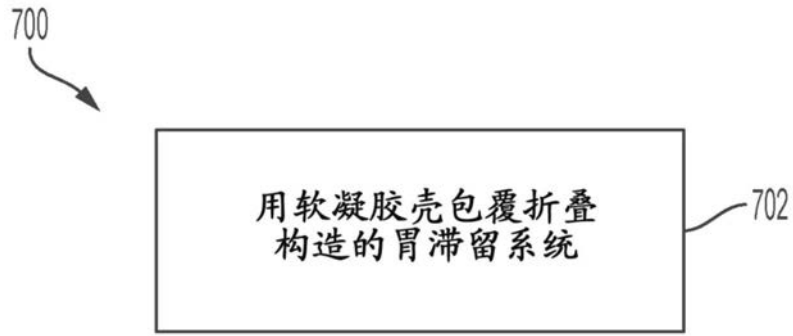


图7

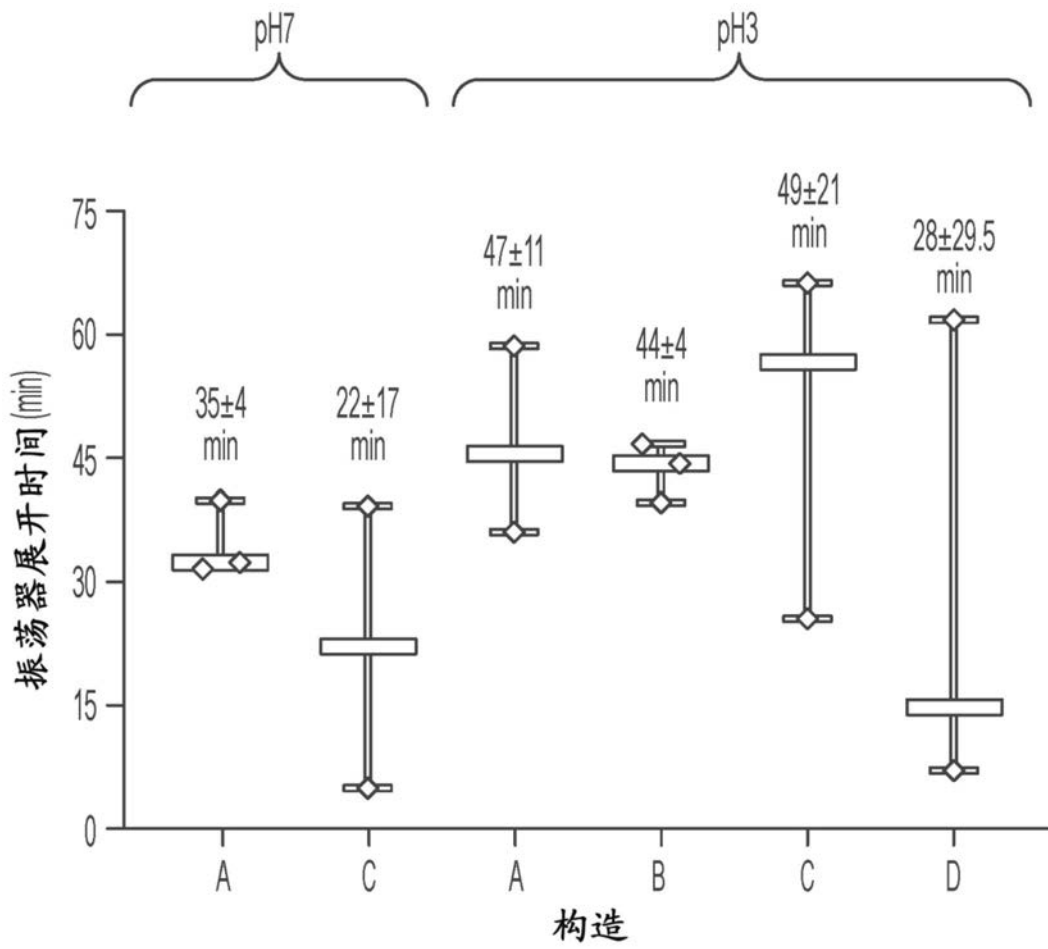


图8

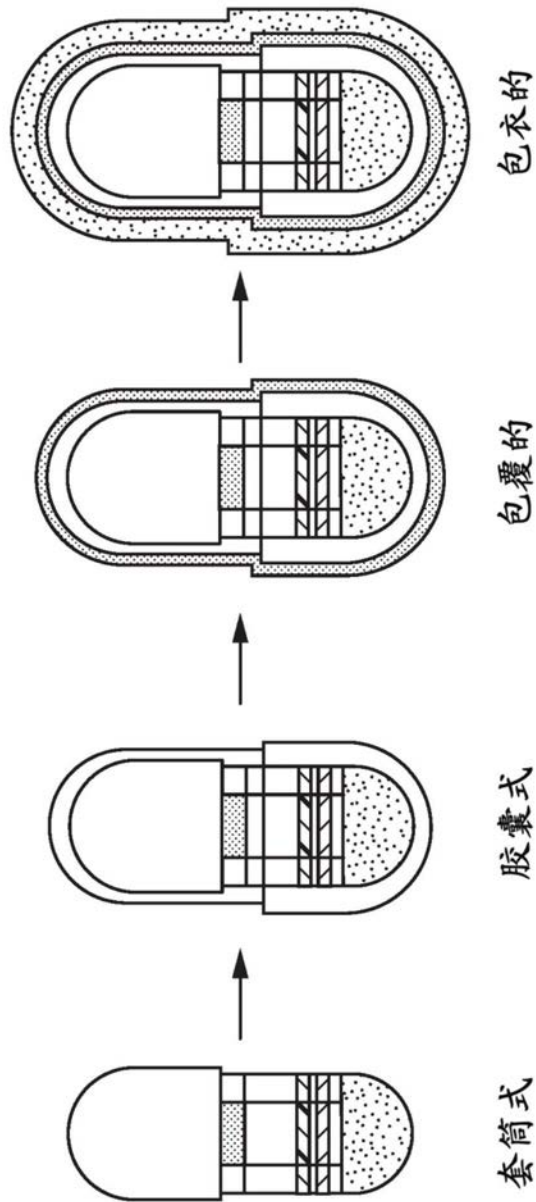


图9

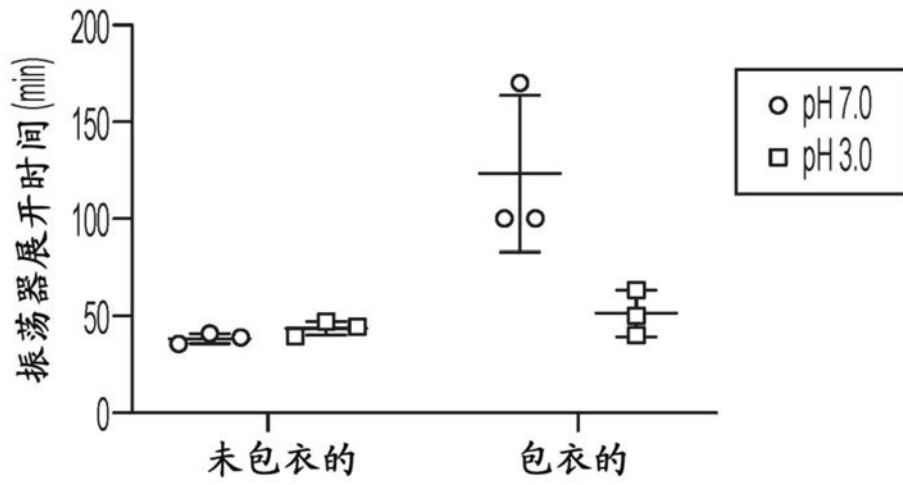


图10

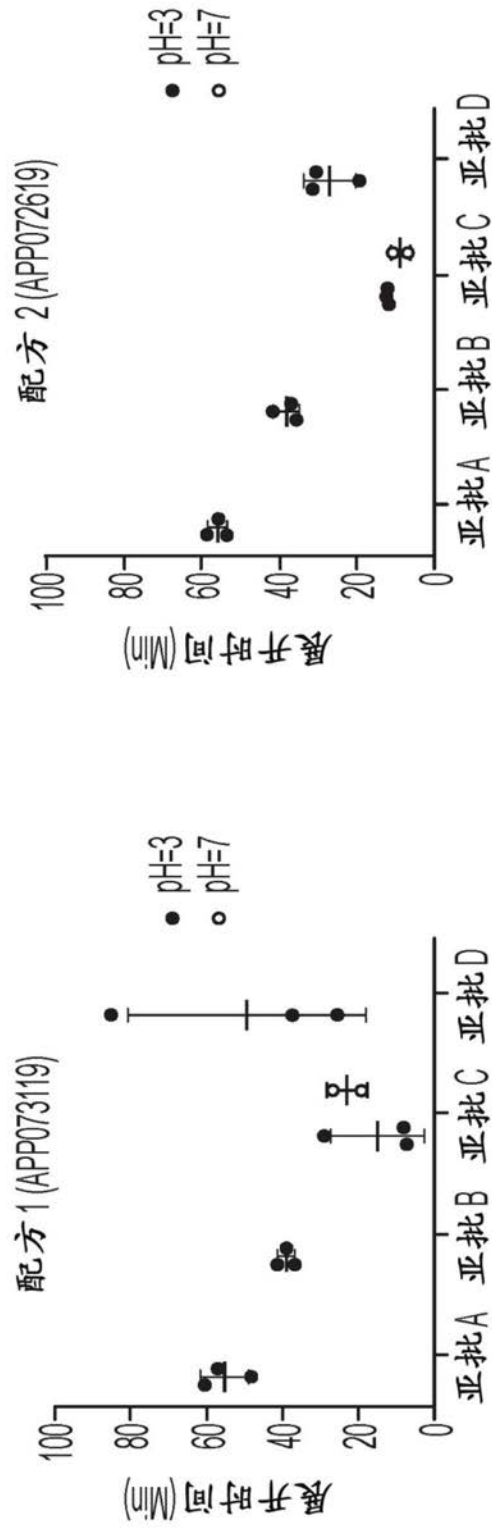


图11

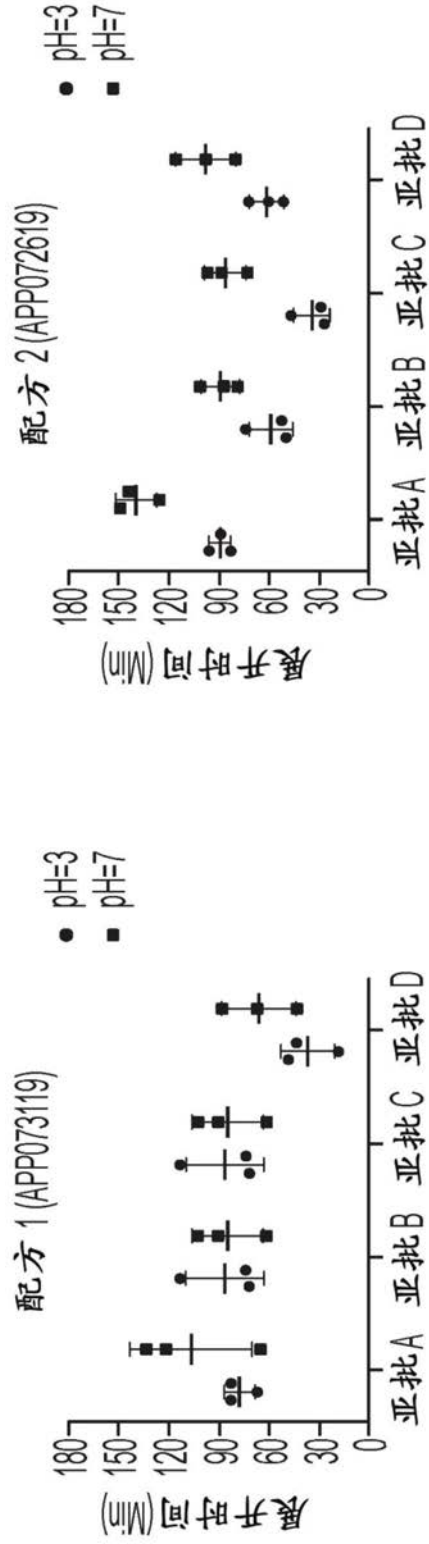


图12



图13A

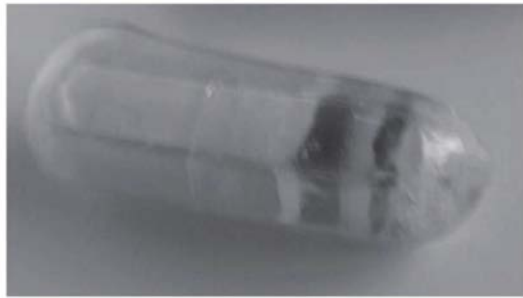


图13B



图13C

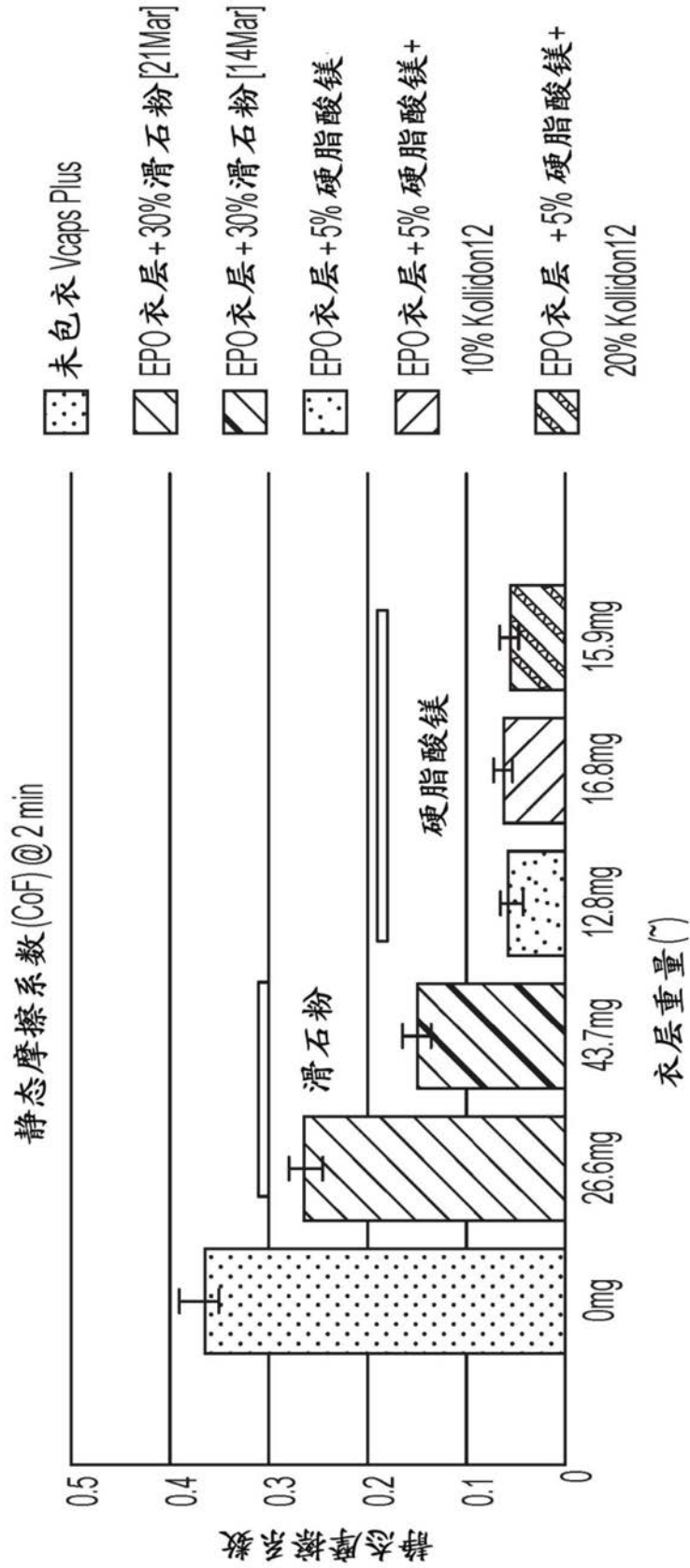


图14

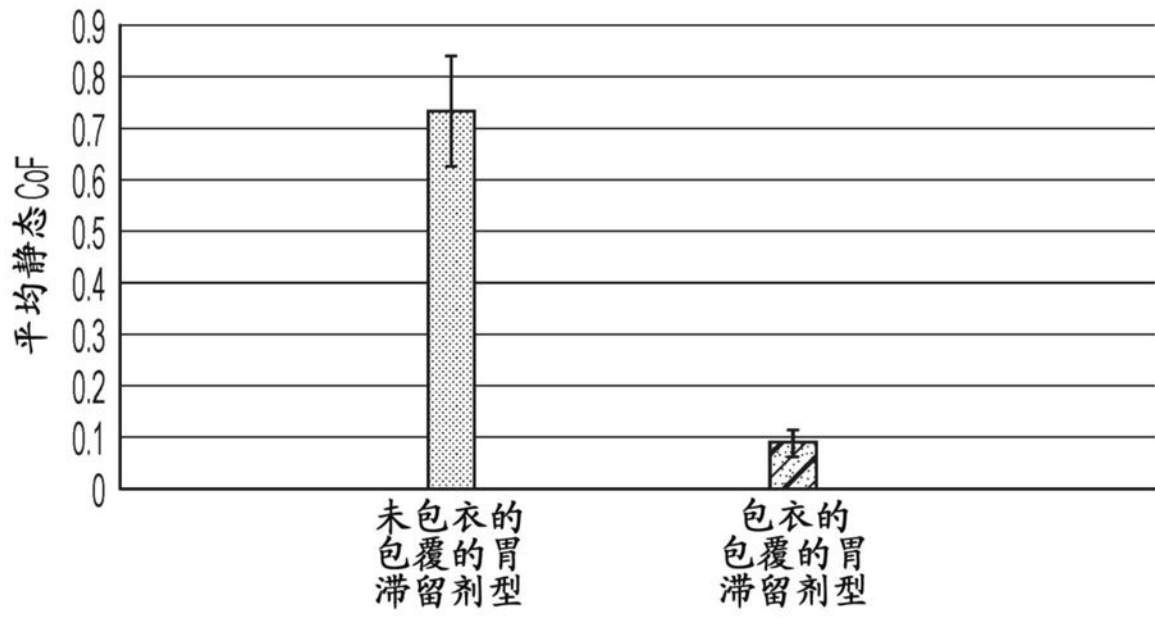


图15

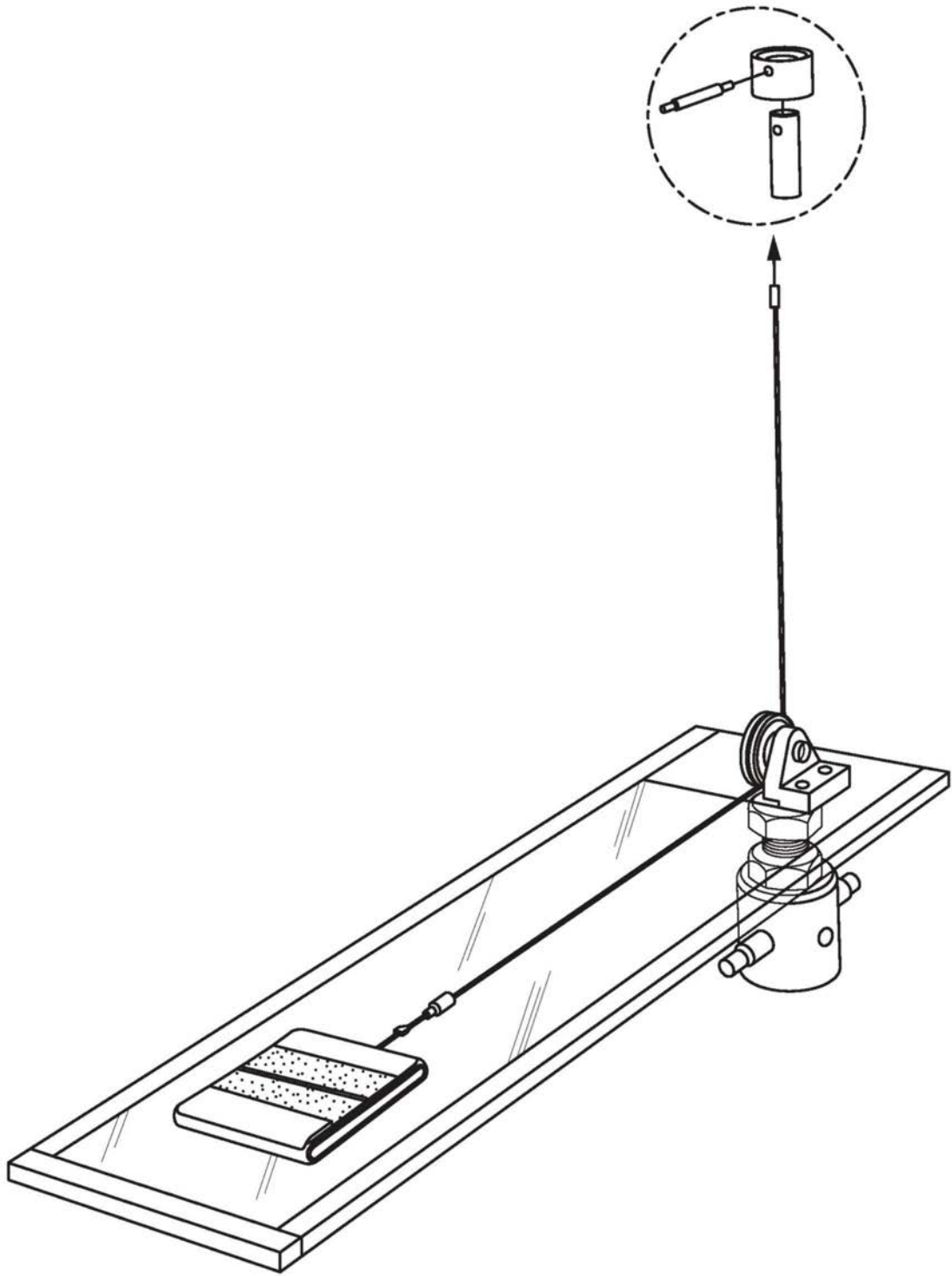


图16A

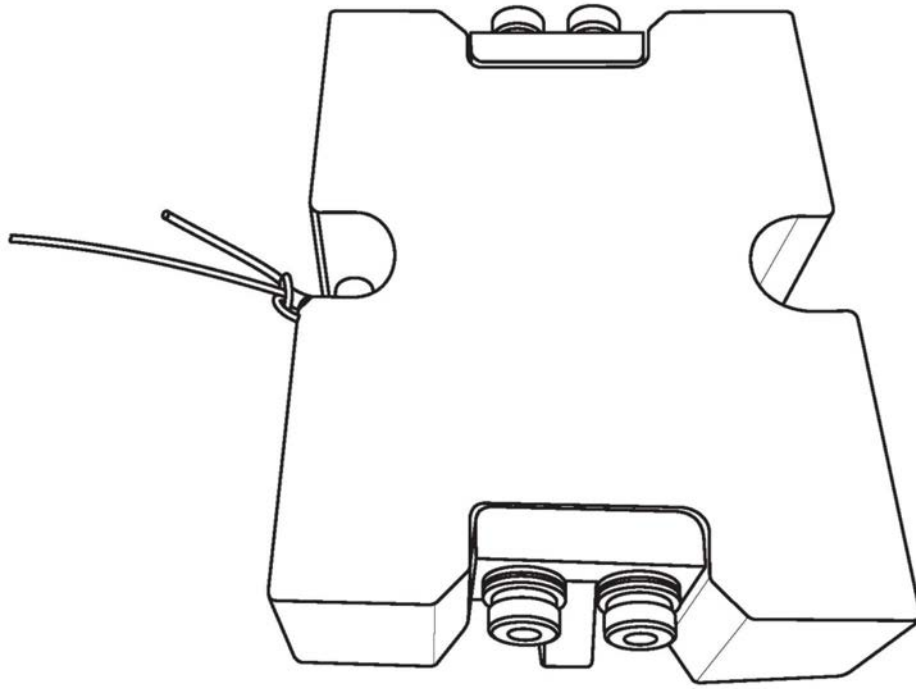


图16B

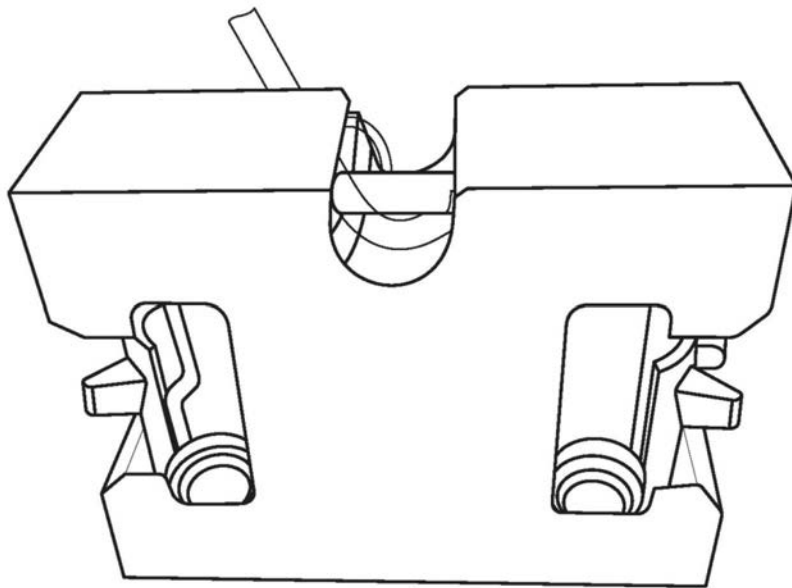


图16C