



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 119033720 A

(43) 申请公布日 2024. 11. 29

(21) 申请号 202411107403.6

(22) 申请日 2020.03.19

(30) 优先权数据

62/821,352 2019.03.20 US

(62) 分案原申请数据

202080034334.4 2020.03.19

(71) 申请人 林德拉治疗公司

地址 美国

(72) 发明人 N·比海斯 D·阿尔特雷特尔

E·皮克 M·施瓦兹 M·比肖夫

S·霍拉尔

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 张建 黄草生

(51) Int.Cl.

A61K 9/48 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61J 3/07 (2006.01)

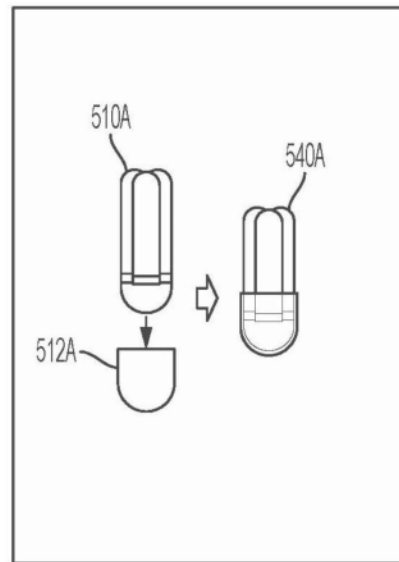
权利要求书4页 说明书34页 附图20页

(54) 发明名称

用于胃滞留剂型的胶囊和胶囊衣层

(57) 摘要

本发明提供了胃滞留剂型,其包含:折叠构造的胃滞留系统;以折叠构造胶囊化所述胃滞留系统的胶囊;以及胶囊上的衣层,其中所述胃滞留剂型被构造为将在患者胃中释放所述胃滞留系统,允许所述胃滞留系统呈现展开构造。所述胶囊上的所述衣层包括聚合物、抗粘剂和/或水合助剂。



1. 胃滞留剂型,其包含:

折叠构造的胃滞留系统;

以折叠构造胶囊化胃滞留系统的胶囊;和

胶囊上的衣层,

其中,所述胃滞留剂型被构造成在患者胃中释放胃滞留系统,允许所述胃滞留系统呈现展开构造,

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,其中所述的套筒被构造成减少折叠构造的胃滞留系统对胶囊内部施加的向外的力。

2. 权利要求1的胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境中的第一时间量内呈现展开构造,并且对于所述的胃滞留剂型,所述第一时间量大于第二时间量,以允许当暴露于pH 3.0的水性环境时胃滞留系统呈现展开构造。

3. 权利要求2的胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境中时在至少20分钟内呈现展开构造。

4. 权利要求2或3的胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境中时在至少30分钟内呈现展开构造。

5. 权利要求2的胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值3.0的水性环境时在不到30分钟内呈现展开构造。

6. 权利要求2的胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值3.0的水性环境时在不到15分钟内呈现展开构造。

7. 权利要求1-6中任一项的胃滞留剂型,其中所述衣层包含反向肠溶聚合物。

8. 权利要求7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。

9. 权利要求1-8中任一项的胃滞留剂型,其中所述衣层包含抗粘剂。

10. 权利要求9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。

11. 权利要求1-10中任一项的胃滞留剂型,其中所述衣层包含增塑剂。

12. 权利要求11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、琥珀酸盐、乙醇酸盐、甘油酸盐、苯甲酸盐、肉豆蔻酸盐、聚乙二醇、卤化苯基或泊洛沙姆中的至少一种。

13. 权利要求11或12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。

14. 权利要求1-13中任一项的胃滞留剂型,其中所述衣层包含水合助剂。

15. 权利要求14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。

16. 权利要求1-15中任一项的胃滞留剂型,其中所述衣层包含50-95%重量的反向肠溶聚合物。

17. 权利要求1-16中任一项的胃滞留剂型,其中所述衣层包含3-25%重量的抗粘剂。

18. 权利要求1-17中任一项的胃滞留剂型,其中所述衣层包含1-20%重量的增塑剂。

19. 权利要求1-18中任一项的胃滞留剂型,其中所述衣层包含3-35%重量的水合助剂。

20. 权利要求6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。

21. 权利要求1-20中任一项的胃滞留剂型,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。

22. 权利要求1-21中任一项的胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型用于治疗患者。

23. 权利要求22的胃滞留剂型,其中所述患者是人。

24. 用于所述的胶囊化的根据权利要求1-23的任意一项的胃滞留系统的衣层,所述衣层包含:

50-95%重量反向肠溶聚合物;

3-25%重量的抗粘剂;和

1-20%重量的增塑剂;

其中胶囊用静态摩擦系数小于0.3的衣层进行包衣。

25. 权利要求24的衣层,其中所述衣层在胶囊的表面,形成包衣的胶囊。

26. 权利要求25的衣层,其中所述包衣的胶囊胶囊化胃滞留系统以形成胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型被构造成在患者胃中释放胃滞留系统,使所述胃滞留系统呈现展开构造。

27. 权利要求24-26中任一项的衣层,其包含5-35%重量的水合助剂。

28. 权利要求27的衣层,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24-28中任一项的衣层,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。

30. 权利要求24-29中任一项的衣层,其中所述抗粘剂包含滑石粉或硬脂酸镁中的至少一种。

31. 权利要求24至30中任一项的衣层,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、聚乙二醇、卤化苯基或泊洛沙姆。

32. 权利要求24-31中任一项的衣层,其中所述增塑剂包含三醋酸甘油酯和癸二酸二丁酯中的至少一种。

33. 权利要求24-32中任一项的衣层,其中所述衣层可溶于水性溶液。

34. 权利要求24-33中任一项的衣层,其中所述衣层可溶于有机溶液。

35. 权利要求26-34中任一项的衣层,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境中的第一时间量内呈现展开构造,并且对于所述的胃滞留剂型,所述第一时间量长于第二时间量,以允许当暴露于pH 3.0的水性环境时胃滞留系统呈现展开构造。

36. 权利要求35的衣层,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境中时在至少20分钟内呈现展开构造。

37. 权利要求35的衣层,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境中时在至少30分钟内呈现展开构造。

38. 权利要求35的衣层,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值3.0的水性环境时在不到30分钟内呈现展开构造。

39. 权利要求35的衣层,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值3.0的水性环境中时在不到15分钟内呈现展开构造。

40. 胃滞留剂型,其包含权利要求26-39中任一项的衣层,其中所述胃滞留剂型被用于治疗患者。

41. 权利要求40的胃滞留剂型,其中所述患者是人。

42. 制备胃滞留剂型的方法,其包括:

用胶囊胶囊化折叠构造的胃滞留系统;和

用反向肠溶衣层包衣所述胶囊以形成胃滞留剂型,

其中所述方法包括在胶囊化之前将套筒与折叠构造的所述胃滞留系统绑定,其中所述的套筒被构造成减少折叠构造的胃滞留系统对胶囊内部施加的向外的力。

43. 权利要求42的方法,其中用反向肠溶衣层包衣所述胶囊包含锅包衣所述胶囊。

44. 权利要求42-43中任一项的方法,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。

45. 权利要求44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。

46. 权利要求44或45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、聚乙二醇、卤化苯基或泊洛沙姆中的至少一种。

47. 权利要求44-46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。

48. 权利要求42-47中任一项的方法,其中所述反向肠溶衣层包含水合助剂。

49. 权利要求48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。

50. 权利要求42-49中任一项的方法,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。

51. 权利要求42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。

52. 权利要求42-51中任一项的方法,其中所述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构造。

53. 权利要求52中任一项的方法,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境中的第一时间量内呈现展开构造,并且对于包含未包衣胶囊的未包衣胃滞留剂型,所述第一时间量长于第二时间量,以允许当未包衣胃滞留剂型暴露于pH7.0的水性环境时胃滞留系统呈现展开构造。

54. 权利要求53的方法,其中所述第一时间量比所述第二时间量至少长1分钟。

55. 权利要求52或53的方法,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境时在至少20分钟内呈现展开构造。

56. 权利要求52-55中任一项的方法,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境中时在至少30分钟内呈现展开构造。

57. 权利要求52-56中任一项的方法,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值3.0的水性环境时在第三时间量内呈现展开构造,并且对于包含未包衣胶囊的未包

衣胃滞留剂型,所述第三时间量长于第四时间量,以允许当所述未包衣胃滞留剂型暴露于pH 3.0的水性环境时胃滞留系统呈现展开构造。

58. 权利要求57的方法,其中所述第三时间量比所述第四时间量至少长15秒。

59. 权利要求57或58的方法,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值3.0的水性环境时在不到30分钟内呈现展开构造。

60. 权利要求57-59中任一项的方法,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值3.0的水性环境时在不到15分钟内呈现展开构造。

61. 包衣剂型,其包含:

根据权利要求1-23的任意一项的剂型;和
衣层,所述的衣层包含包衣所述剂型的反向肠溶聚合物,

其中 $\frac{\text{包衣剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣剂型的静态摩擦系数}} \leq 0.8$ 。

62. 权利要求61的包衣剂型,其中所述衣层包含硬脂酸镁。

63. 权利要求61或62的包衣剂型,其中所述剂型包含片剂、胶囊或包覆的胃滞留系统之一。

64. 权利要求63的包衣剂型,其中所述剂型包含胶囊。

65. 权利要求64的包衣剂型,其中所述胶囊胶囊化胃滞留系统。

66. 权利要求61-65中任一项的包衣剂型,其中所述包衣剂型的静态摩擦系数小于0.3。

67. 权利要求61-66中任一项的包衣剂型,其中所述包衣剂型的静态摩擦系数小于0.2。

68. 权利要求61-67中任一项的包衣剂型,其中所述包衣剂型的静态摩擦系数小于0.1。

69. 权利要求61-68中任一项的包衣剂型,其中:

$\frac{\text{包衣剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣剂型的静态摩擦系数}} \leq 0.5$ 。

70. 权利要求61-69中任一项的包衣剂型,其中所述静态摩擦系数至少比未包衣剂型的静态摩擦系数小0.08。

71. 权利要求61-70中任一项的包衣剂型,其中所述包衣剂型的静态摩擦系数至少比未包衣剂型的静态摩擦系数小0.15。

72. 权利要求61-71中任一项的包衣剂型,其中所述包衣剂型的静态摩擦系数至少比未包衣剂型的静态摩擦系数小0.2。

73. 权利要求61-72中任一项的包衣剂型,其中所述反向肠溶聚合物包含聚甲基丙烯酸酯。

74. 权利要求61-73中任一项的包衣剂型,所述衣层包含10-50%重量的反向肠溶聚合物。

75. 权利要求61-74中任一项的包衣剂型,其中所述衣层包含抗粘剂。

76. 权利要求61-75中任一项的包衣剂型,其中所述抗粘剂包含滑石粉。

77. 权利要求75或76的包衣剂型,所述衣层包含5-30%重量的抗粘剂。

用于胃滞留剂型的胶囊和胶囊衣层

[0001] 本申请是中国专利申请202080034334.4的分案申请,原申请的申请日是2020年3月19日,名称是“用于胃滞留剂型的胶囊和胶囊衣层”。

[0002] 相关应用的交叉引用

[0003] 本申请要求2019年3月20日提交的第62/821352号美国临时专利申请的优先权。将该申请的全部内容通过引用并入本文作为参考。

发明领域

[0004] 本发明涉及胶囊和胶囊衣层,更具体地说,涉及胃滞留剂型的胶囊和胶囊衣层。

[0005] 发明背景

[0006] 胃滞留系统是可在胃内滞留数天至数周、甚至更长时间治疗剂的输送系统,在滞留期间,所述治疗剂可从所述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在胶囊中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(例如喂食管或胃管)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。一旦所需滞留时间到期,膨胀或未折叠剂型可分离或以降低的有效尺寸为特征(例如,通过软化和崩溃至较小尺寸的提高的能力),从而通过所述的幽门瓣膜并从所述患者体内排出。

发明概述

[0008] 提供了用于胃滞留系统的胶囊和胶囊衣层。还提供了使用本文提供的胶囊和/或胶囊衣层制备胃滞留剂型的方法。具体而言,本文所述胶囊和胶囊衣层可确保胃滞留系统在胃肠道内(即胃内)在预定时间和位置展开。例如,所提供的胶囊和胶囊衣层可将胃滞留系统过早展开(例如在食道中)并导致阻塞的风险降至最低。本文所述的胶囊和胶囊衣层还可使胃滞留系统穿过胃并随后在胃肠道(即,肠)中展开的可能性降至最低。此外,本文提供的胶囊和胶囊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。在以上每种可能的情形下,所述治疗剂都没有按预期递送给患者。

[0009] 本文提供的胶囊和胶囊衣层可包括用于以折叠构造结合胃滞留系统的套筒或带。在一些实施例中,结合的胃滞留系统可以用胶囊进行胶囊化以形成胃滞留剂型。一些胃滞留剂型可包括反向肠溶衣层,以确保胶囊在胃环境中溶解,而不是在胃环境之前溶解,从而胃滞留系统按照预期在胃内展开并呈现展开构造。

[0010] 相似地,制备本文所述胃滞留剂型的方法可包括用套筒捆绑折叠的胃滞留系统,并用胶囊胶囊化捆绑的胃滞留系统。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胶囊化的胃滞留系统,以确保胶囊的溶出和胃滞留系统在患者胃内的递送。

[0011] 在一些实施方案中,提供胃滞留剂型,胃滞留剂型包含:折叠构造的胃滞留系统;以折叠构造胶囊化胃滞留系统的胶囊;以及胶囊上的衣层,其中所述胃滞留剂型被构造为在患者胃中释放胃滞留系统,允许所述胃滞留系统呈现展开构造。

[0012] 在胃滞留剂型的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境中的第一时间量内呈现展开构造,并且对于包含未包衣胶囊的未包衣胃滞留剂型,第一时间量大于第二时间量,以允许当所述未包衣胃滞留剂型暴露于所述pH 7.0的水性环境时胃滞留系统呈现展开构造。

[0013] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,第一时间量比第二时间量至少长1分钟。

[0014] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许胃滞留系统在暴露于pH值为7.0的水性环境中至少20分钟内呈现展开构造。

[0015] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许胃滞留系统在暴露于pH值为7.0的水性环境中至少30分钟内呈现展开构造。

[0016] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值为3.0的水性环境中的第三时间量内呈现展开构造,并且对于包含未包衣胶囊的未包衣胃滞留剂型,所述第三时间量长于第四时间量,以允许当未包衣胃滞留剂型暴露于pH 3.0的水性环境时胃滞留系统呈现展开构造。

[0017] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述第三时间量比所述第四时间量至少长15秒。

[0018] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值为3.0的水性环境时在不到30分钟内呈现展开构造。

[0019] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值为3.0的水性环境中时在不到15分钟内呈现展开构造。

[0020] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述胃滞留剂型包括套筒,其中所述套筒以折叠构造包围所述胃滞留系统的至少一部分。

[0021] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述衣层包含反向肠溶聚合物。

[0022] 在所述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。

[0023] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述衣层包含抗粘剂。

[0024] 在所述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。

[0025] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述衣层包含增塑剂。

[0026] 在所述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、聚乙二醇、卤化苯基或泊洛沙姆中的至少一种。

[0027] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述增塑剂包含三醋酸甘油酯或癸二酸二丁酯中的至少一种。

[0028] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述衣层包含水合助剂。

[0029] 在所述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。

[0030] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述衣层包含50-95%重量的反向肠溶聚合物。

[0031] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述衣层包含3-25%重量的抗粘剂。

- [0032] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述衣层包含1至20%重量的增塑剂。
- [0033] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述衣层包含3-35%重量的水合助剂。
- [0034] 在所述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。
- [0035] 在所述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。
- [0036] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述胃滞留剂型用于治疗患者。
- [0037] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述患者是人。
- [0038] 在一些实施方案中,提供了用于胶囊化胃滞留系统的衣层,所述衣层包含:50-95%重量的反向肠溶聚合物;3-25%重量的抗粘剂;和1-20%重量的增塑剂。
- [0039] 在所述衣层的一些实施方案中,所述衣层位于胶囊表面,形成包衣的胶囊。
- [0040] 在所述衣层的一些实施方案中,所述包衣的胶囊对胃滞留系统进行胶囊化以形成胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型配置为在患者胃中释放胃滞留系统,允许所述胃滞留系统呈现展开构造。
- [0041] 在所述衣层的一些实施方案中,所述衣层包含5-35%重量的水合助剂。
- [0042] 在所述衣层的一些实施方案中,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的至少一种。
- [0043] 在所述衣层的一些实施方案中,所述反向肠溶聚合物包含基于聚甲基丙烯酸酯的聚合物。
- [0044] 在所述衣层的一些实施方案中,所述抗粘剂包含滑石粉或硬脂酸镁中的至少一种。
- [0045] 在所述衣层的一些实施方案中,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、聚乙二醇、卤化苯基或泊洛沙姆。
- [0046] 在所述衣层的一些实施方案中,所述增塑剂包括三醋酸甘油酯和癸二酸二丁酯中的至少一种。
- [0047] 在所述衣层的一些实施方案中,所述衣层可溶于水溶液中。
- [0048] 在所述衣层的一些实施方案中,所述衣层可溶于有机溶液。
- [0049] 在所述衣层的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值为7.0的水性环境中的第一时间量内呈现展开构造,并且对于包含未包衣胶囊的未包衣胃滞留剂型,第一时间量长于第二时间量,以允许当所述未包衣胃滞留剂型暴露于所述pH 7.0的水性环境时所述胃滞留系统呈现展开构造。
- [0050] 在所述衣层的一些实施方案中,所述第一时间量至少比所述第二时间量长1分钟。
- [0051] 在所述衣层的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于所述pH值为7.0的水性环境中至少20分钟内呈现展开构造。
- [0052] 在所述衣层的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于所述pH值7.0的水性环境中至少30分钟内呈现展开构造。
- [0053] 在所述衣层的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许胃滞留系统在暴露于所述pH值为3.0的水性环境中的第三时间量内呈现展开构造,并且对于包含未包衣胶囊的未包衣

胃滞留剂型,所述第三时间量长于第四时间量,以允许当所述未包衣胃滞留剂型暴露于所述pH 3.0的水性环境时胃滞留系统呈现展开构造。

[0054] 在所述衣层的一些实施方案中,所述第三时间量至少比第四时间量长15秒。

[0055] 在所述衣层的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许胃滞留系统在暴露于pH值为3.0的水性环境中时在不到30分钟内呈现展开构造。

[0056] 在所述衣层的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于所述pH值为3.0的水性环境中时在不到15分钟内呈现展开构造。

[0057] 在一些实施方案中,提供了胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型包含根据本文提供的一个或多个实施方案的衣层,并且所述胃滞留剂型用于治疗患者。

[0058] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述患者是人。

[0059] 在一些实施方案中,提供了制备胃滞留剂型的方法,所述方法包含:用胶囊以折叠构造胶囊化胃滞留系统;以及用反向肠溶衣层包衣胶囊以形成胃滞留剂型。

[0060] 在所述方法的一些实施方案中,所述方法包含在胶囊化之前用套筒以折叠构造绑定胃滞留系统。

[0061] 在所述方法的一些实施方案中,用反向肠溶衣层对所述胶囊的包衣包括对所述胶囊进行锅包衣。

[0062] 在所述方法的一些实施方案中,反向肠溶衣层包含反向肠溶聚合物、抗粘剂和增塑剂。

[0063] 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。

[0064] 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、聚乙二醇、卤化苯基或泊洛沙姆中的至少一种。

[0065] 在所述方法的一些实施方案中,所述增塑剂包含三醋酸甘油酯或癸二酸二丁酯中的至少一种。

[0066] 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。

[0067] 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。

[0068] 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。

[0069] 在所述方法的一些实施方案中,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。

[0070] 在所述方法的一些实施方案中,所述将胃滞留剂型构造为将胃滞留系统释放在患者胃中,允许所述胃滞留系统呈现展开构造。

[0071] 在所述方法的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值为7.0的水性环境中的第一时间量内呈现展开构造,并且对于包含未包衣胶囊的未包衣胃滞留剂型,第一时间量长于第二时间量,以允许当未包衣胃滞留剂型暴露于pH 7.0的水性环境时所述胃滞留系统呈现展开构造。

[0072] 在所述方法的一些实施方案中,所述第一时间量至少比所述第二时间量长1分钟。

[0073] 在所述方法的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值为7.0的水性环境中至少20分钟内呈现展开构造。

[0074] 在所述方法的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许胃滞留系统在暴露于pH值为7.0的水性环境中时在至少30分钟内呈现展开构造。

[0075] 在所述方法的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值为3.0的水性环境时在第三时间量内呈现展开构造,并且对于包含未包衣胶囊的未包衣胃滞留剂型,所述第三时间量长于第四时间量,以允许当所述未包衣胃滞留剂型暴露于pH 3.0的水性环境时胃滞留系统呈现展开构造。

[0076] 在所述方法的一些实施方案中,所述第三时间量比所述第四时间量至少长15秒。

[0077] 在所述方法的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许胃滞留系统在暴露于pH值为3.0的水性环境时在不到30分钟内呈现展开构造。

[0078] 在所述方法的一些实施方案中,所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值为3.0的水性环境时在不到15分钟内呈现展开构造。

[0079] 在一些实施方案中,使用本文提供的任何实施方案的方法制备的胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型用于治疗患者。

[0080] 在所述胃滞留剂型的一些实施方案中,所述患者是人。

[0081] 在一些实施方案中,提供了一种包衣剂型,所述包衣剂型包括:剂型;以及衣层,所述衣层包含对所述剂型包衣的反向肠溶聚合物,其中 $\frac{\text{包衣剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣剂型的静态摩擦系数}} \leq 0.8$ 。

[0082] 在所述包衣剂型的一些实施方案中,所述衣层包含硬脂酸镁。

[0083] 在所述包衣剂型的一些实施方案中,所述剂型包括片剂、胶囊或包衣的胃滞留系统中的一种。

[0084] 在所述包衣剂型的一些实施方案中,所述剂型包含胶囊。

[0085] 在所述包衣剂型的一些实施方案中,所述胶囊胶囊化胃滞留系统。

[0086] 在所述包衣剂型的一些实施方案中,所述包衣剂型的静态摩擦系数小于0.3。

[0087] 在所述包衣剂型的一些实施方案中,所述包衣剂型的静态摩擦系数小于0.2。

[0088] 在所述包衣剂型的一些实施方案中,所述包衣剂型的静态摩擦系数小于0.1。

[0089] 在所述包衣剂型的一些实施方案中, $\frac{\text{包衣剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣剂型的静态摩擦系数}} \leq 0.5$ 。

[0090] 在所述包衣剂型的一些实施方案中,所述包衣剂型的静态摩擦系数比未包衣剂型的静态摩擦系数至少小0.08。

[0091] 在所述包衣剂型的一些实施方案中,所述包衣剂型的静态摩擦系数至少比未包衣剂型的静态摩擦系数小0.15。

[0092] 在所述包衣剂型的一些实施方案中,所述包衣剂型的静态摩擦系数至少比未包衣剂型的静态摩擦系数小0.2。

[0093] 在所述包衣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。

[0094] 在所述包衣剂型的一些实施方案中,所述衣层包含10-50%重量的反向肠溶聚合物。

[0095] 在所述包衣剂型的一些实施方案中,所述衣层包含抗粘剂。

- [0096] 在所述包衣剂型的一些实施方案中,所述抗粘剂包含滑石粉。
- [0097] 在所述包衣剂型的一些实施方案中,所述衣层包含5-30%重量的抗粘剂。

附图简述

- [0099] 现在将参考附图,仅以示例的方式描述本发明,其中:
- [0100] 图1A显示了根据一些实施方案的展开构造的胃滞留系统;
- [0101] 图1B显示了根据一些实施方案的展开构造的胃滞留系统;
- [0102] 图1C显示了根据一些实施方案的展开构造的胃滞留系统;
- [0103] 图2显示了根据一些实施方案的折叠构造的胃滞留系统;
- [0104] 图3A显示了根据一些实施方案的折叠胃滞留系统和套筒;
- [0105] 图3B显示了根据一些实施方案的套筒式胃滞留系统;
- [0106] 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胶囊的主体部分;
- [0107] 图3D显示了根据一些实施方案,置于两片胶囊的主体部分内套筒式胃滞留系统和两片胶囊的盖部分;
- [0108] 图4A根据一些实施方案的折叠胃滞留系统和套筒;
- [0109] 图4B显示了根据一些实施方案的套筒式胃滞留系统;
- [0110] 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胶囊的主体部分;
- [0111] 图4D显示了根据一些实施方案的置于两片胶囊的主体部分内套筒式胃滞留系统和两片胶囊的盖部分;
- [0112] 图5A显示了根据一些实施方案的套在核芯侧的折叠的胃滞留系统;
- [0113] 图5B显示了根据一些实施方案的胶囊化和套筒式折叠胃滞留系统;
- [0114] 图5C显示了根据一些实施方案的胶囊化和套筒式折叠胃滞留系统;
- [0115] 图6A显示了根据一些实施方案的折叠式胃滞留系统;
- [0116] 图6B显示了根据一些实施方案的套筒式胃滞留系统;
- [0117] 图6C显示了根据一些实施方案的胶囊化胃滞留系统;
- [0118] 图6D显示了根据一些实施方案的包衣的胶囊化胃滞留系统;
- [0119] 图7显示了根据一些实施方案的制备胃滞留剂型的方法;
- [0120] 图8A显示了根据一些实施方案的压缩/折叠的胃滞留系统,所述系统包括在臂侧套接的细丝;
- [0121] 图8B显示了根据一些实施方案的包含细丝的套筒压缩/折叠的胃滞留系统;
- [0122] 图8C显示了根据一些实施方案的压缩/折叠的胃滞留系统,所述系统包括在核芯侧套接的细丝;
- [0123] 图8D显示了根据一些实施方案的包含细丝的套筒式压缩/折叠式胃滞留系统;
- [0124] 图8E显示了根据一些实施方案的压缩/折叠式胃滞留系统,所述系统包括用两片式胶囊胶囊化的细丝,并套在臂侧;
- [0125] 图8F显示了根据一些实施方案的压缩/折叠胃滞留系统,所述系统包括用两片式胶囊胶囊化的细丝,并套在臂侧;
- [0126] 图8G显示了根据一些实施方案的胶囊化压缩/折叠胃滞留系统;
- [0127] 图9显示了根据一些实施方案的不同包衣制剂的静态摩擦系数数据;

- [0128] 图10A和10B显示了根据一些实施方案的各种衣层重量的胃滞留剂型展开时间的数据;
- [0129] 图11显示了比较根据一些实施方案的包衣胃滞留剂型和未经包衣胃滞留剂型的数据;
- [0130] 图12显示了两种包覆制剂的未包衣展开时间;
- [0131] 图13显示了图12所示的两种包覆制剂在pH 3和pH 7下的展开时间;
- [0132] 图14A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;
- [0133] 图14B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
- [0134] 图14C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。

发明详述

[0136] 本文描述了胃滞留系统用胶囊和胶囊衣层。还提供了使用本文提供的胶囊和胶囊衣层制备胃滞留剂型的方法。如上所述,将胃滞留系统设计为给施用患者,所述胃滞留系统处于折叠构造(即,使药物递送装置能够吞咽并容易通过患者的胃)。当所述胃滞留系统进入患者的胃时,它展开呈现展开构造。所述胃滞留系统的物理打开或展开导致剂型具有有效尺寸(即,胃滞留系统处于展开构造)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)。

[0137] 然而,特别是胃滞留系统的一个挑战是控制其打开/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)都是不可取的。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。

[0138] 因此,本文提供的胶囊和胶囊衣层旨在更好地控制胃滞留系统的展开,从而有效地将治疗剂递送到患者的胃。具体地说,根据本文提供的实施方案,包含胶囊和/或胶囊衣层的胃滞留剂型更可能在患者体内的期望位置和期望时间展开并呈现展开构造。例如,胃滞留剂型可用于向患者胃递送治疗剂。因此,可专门配制用于制备胃滞留剂型的特定胶囊和/或胶囊衣层,以确保所述胃滞留系统不会过早(例如,在患者食道中)、过晚(例如,在患者肠道中)展开或根本不展开。

[0139] 如本文所用,“胃滞留系统”是包含治疗剂的剂型,并配置为以折叠构造给患者施用。“胃滞留剂型”或“包覆胃滞留剂型”包括折叠的胃滞留系统,并构造为将胃滞留系统保持折叠构造直至展开。胃滞留剂型可包含根据本文所述实施方案的胶囊和/或胶囊衣层。此外,“展开时间”被定义为系统呈现展开构造所需的时间量。

[0140] 在一些实施方案中,胶囊可包括套筒或带,被构造以折叠构造保持胃滞留系统。折叠的并用套筒或带保持折叠构造的胃滞留系统可由胶囊胶囊化。

[0141] 在一些实施方案中,胶囊化的胃滞留系统可用配制的胶囊衣层包衣,以控制所述胃滞留系统的释放。例如,胶囊化的胃滞留系统可用反向肠溶衣层包衣。反向肠溶衣层可促进胶囊在患者胃内的溶出,确保所述胶囊和胶囊衣层在胃内溶解,从而可释放胃滞留系统以呈现展开构造。反向肠溶衣层还可阻止所述胶囊在患者食管和/或肠道中的溶解,防止胃滞留系统过早和/或过迟释放。在一些实施方案中,所述衣层可包括聚合物。在一些实施方

案中,所述衣层可包括增塑剂。在一些实施方案中,所述衣层可包括抗粘剂。在一些实施方案中,所述衣层可包括水合剂。

[0142] 下文介绍了胃滞留系统的一般原理,以及可控制胃滞留系统释放的胶囊和胶囊衣层。

[0143] 胃滞留系统的一般原理

[0144] 下面是胃滞留系统的介绍,以及它们是如何向患者递送治疗剂的。具体地说,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用于施用,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来考虑一些具体的安全性措施。

[0145] 胃滞留剂型可设计为通过吞咽、喂食管、胃管等方式施用至患者的胃。一旦胃滞留剂型在胃内就位,它可以在胃内停留所需的滞留时间(例如,三天、七天、两周等)。胃滞留剂型在胃内适当就位,将阻止通过将胃与小肠分开的幽门瓣膜。胃滞留剂型可在滞留期间以控制释放形式释放治疗剂(即API或药物)。在胃内停留时,所述剂型不得干扰食物或其他胃内容物的正常通过。一旦所需滞留时间到期,所述剂型就会从胃中排出(即,通过幽门瓣膜),并很容易从患者体内排出。

[0146] 为了将胃滞留系统给施用患者,所述胃滞留系统可以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,折叠的胃滞留系统保留在胶囊或其他容器中,由患者吞咽。在某些情况下,所述胃滞留系统可通过胃造口管、喂食管、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施例。

[0147] 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中所示的可折叠或可压缩胃滞留系统以展开构造提供。

[0148] 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可包括偶联聚合物。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展开为其开放或展开构造的圆形,阻止其通过幽门瓣膜。

[0149] 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分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。

[0150] 图1C显示了根据一些实施方案的包括三个“臂”的胃滞留系统100。该构造还可包括三个“臂”径向延伸的中心弹性体106。三个臂中的每一个也包括聚合物活性剂组件102和接头104。

[0151] 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。

[0152] 胃滞留系统100的折叠构造可以用套筒或带捆绑(即,保持在折叠构造中)。在一些

实施方案中,折叠构造(具有或具有套筒或带)的胃滞留系统可以用胶囊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。

[0153] 一旦所述胃滞留剂型到达患者胃内,所述胃滞留剂型的胶囊和/或胶囊衣层可溶解/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在胶囊发生故障时过早展开。

[0154] 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道。

[0155] 一旦从胶囊释放到胃中,所述胃滞留系统的治疗剂开始起效。在一些实施方案中,所述胃滞留系统包括多个载体聚合物-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,包括在载体聚合物-活性剂组件的制剂中使用分散剂,将治疗剂研磨成所需大小的颗粒,之后再将治疗剂与载体聚合物和分散剂混合。

[0156] 在一些实施方案中,胃滞留系统可包括胃滞留系统臂之间的细丝(或“织带”)。有细丝的胃滞留系统可帮助改善胃滞留系统的胃滞留。具体而言,细丝有助于提供更一致的胃滞留时间和/或更长的胃滞留时间。因此,包括细丝的胃滞留系统可提供更可预测和/或可控的胃滞留时间。具有可预测和/或可控的胃滞留时间的胃滞留系统可将胃滞留系统穿过胃并随后在胃肠道(即肠道)中展开或穿过胃肠道而根本不展开的可能性降至最低。在这些可能的情况中,所述胃滞留剂型的治疗剂未按预期递送给患者。

[0157] 在一些实施方案中,例如,在胃滞留系统周围包裹并连接胃滞留系统臂的细丝可例如帮助防止过早通过患者的胃幽门。

[0158] 此外,衣层可被包衣在所述胃滞留系统的外表面。所述衣层可包括附加的治疗剂或成分,其可影响治疗剂释放或所述胃滞留系统滞留时长。

[0159] 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。为了做到这一点,所述胃递送系统的各种组件被设计成变弱和降解。还考虑了系统的具体尺寸。在其完整、展开构造中,所述胃滞留系统被设计为阻止通过幽门瓣膜。然而,选择所述胃滞留系统的偶联聚合物组件,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件因降解而充分变弱时,胃滞留系统失去了对压缩或尺寸减小的临界弹性,并可能解体成更小的碎片。设计缩小的剂型和任何更小的碎片以通过幽门瓣膜。然后,所述系统通过肠道,从患者体内消除。在一些实施方案中,胃滞留系统可由软材料制成,使得所述胃滞留系统可在滞留时间结束后完整地通过幽门瓣膜,而不会降解为许多较小的碎片。

[0160] 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,需要考虑一些安全性因素。尤其重要的是,所述胃滞留系统在到达胃之前必须保持折叠状态。如果所述胃滞留系统在到达患者胃之前打开或展开,则患者有食管阻塞的风险。类似地,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到其展开构造,则有可能在患者的肠道内发生同样情况,从而导致肠梗阻。因此,根据本文所述实施方案设计胶囊和胶囊衣层用于控制胃滞留系统的展开,以提高患者安全性。

[0161] 胃滞留系统的实施例可在PCT/US2018/051816、WO 2015/191920、WO 2017/070612、WO 2017/100367、WO 2018/064630、WO 2017/205844、WO 2018/227147和US 62/933211中找到,每一篇均完整地并入本文。

[0162] 胃滞留系统用胶囊

[0163] 以下是胃滞留系统胶囊的说明,包括套筒(或带)和胶囊(如,硬壳胶囊)。具体而言,如下所述的套筒/带可被用于将胃滞留系统保持为折叠构造。胶囊可被用于胶囊化所述胃滞留系统(具有或不具有套筒)并控制所述胃滞留系统何时在患者胃中释放。

[0164] 已根据本文提供的实施方案开发胶囊,以增强胃滞留系统性能。具体地说,已经开发出胶囊,胃滞留系统在施用和到达胃的时间之间保留折叠构造。一旦所述胃滞留剂型到达胃,所述胶囊被构造成快速打开和/或溶解。快速打开或快速溶解的胶囊可确保所述胃滞留系统在通过幽门瓣膜之前在胃内释放。

[0165] 用于以折叠构造机械固定所述的胃装置的套筒

[0166] 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。当与胶囊一起使用时,套筒可减少胶囊上的向外压力。这可以降低胶囊失效和胃滞留系统过早展开的风险。此外,套筒提供第二保持层(当与胶囊一起使用时),该保持层还必须失去将剂型保持其折叠状态的能力,从而降低在施用时在胃定位之前过早破裂的可能性。因此,在胶囊失效的情况下,套筒提供第二层保护,防止所述胃滞留系统过早展开。

[0167] 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310在臂端由套筒312封盖。

[0168] 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,使得胃滞留系统410暴露在套筒412的两个开口端。如图3B所示,胃滞留系统410由位于胃滞留系统410臂端的套筒412绑定。

[0169] 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®**。

[0170] 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所述胃滞留剂型的释放。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。在一些实施方案中,也可优化在折

叠胃滞留系统上套筒的放置以控制展开时间。例如,所述套筒的位置可根据折叠力和/或胶囊主体和/或胶囊帽的位置进行优化。

[0171] 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、海藻酸盐、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-聚丙烯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、糖诸如蔗糖、葡萄糖、甘露醇、麦芽糖醇、甘露糖和各种盐等。

[0172] 用于胶囊化胃滞留系统的胶囊

[0173] 除上述以及图2和图3中提供的“套筒”或“带”外,还可使用胶囊将胃滞留系统保持其折叠构造,直到所述剂型到达胃。胶囊可作为套筒的补充或替代。

[0174] 胶囊可提供包括保护、设盲能力和良好的衣层附着力的各种优点。例如,胶囊可抵抗物理冲击和外部环境因素(如湿度)。该保护层可提高胃滞留剂型的保质期,并在运输期间对其进行保护。此外,胶囊不透明以允许设盲(即用于临床研究)。此外,所述胶囊为胶囊衣层提供合适的表面(详细描述如下)。根据本文提供的实施方案的胶囊衣层适当地粘附到胶囊的表面。

[0175] 如上所述,根据本文提供的实施方案,胶囊和/或套筒被设计用于保护患者不在食管展开。例如,胶囊和/或套筒在pH值7.0的环境(即食道的近似pH值)中的展开时间可为5-180分钟、20-120分钟或20-60分钟。在一些实施方案中,胶囊和/或套筒在pH值7.0的水性环境中的展开时间可短于180分钟、短于160分钟、短于140分钟、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,胶囊和/或套筒在pH值7.0的水性环境中的展开时间可为15分钟以上、20分钟以上、25分钟以上、30分钟以上、40分钟以上、50分钟以上、60分钟以上、80分钟以上、100分钟以上、120分钟以上,超过140分钟,或超过160分钟。

[0176] 根据本文提供的实施方案的胶囊和/或套筒也可设计为在胃环境中快速溶出和/或打开。如上所述,一旦胃滞留剂型到达胃,其应迅速溶出和/或展开,以允许胃滞留系统在胃中释放和展开。如果所述胶囊和/或套筒未能迅速溶出/打开,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瓣膜的风险。因此,根据本文提供的实施方案的胶囊和/或套筒被设计为快速且一致地溶出/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值几乎没有或无依赖性。

[0177] 此外,根据本文提供的实施方案,用胶囊胶囊化胃滞留系统允许表面光滑、无粘性,以便于吞咽(防止食道滞留),以及加工、储存和运输阶段非粘性和无缺陷。

[0178] 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,合适的胶囊可包括**VCaps®**、**HPMC**、**VCaps®Plus**、**HPMC**、**Plantcaps®**或**Coni Snap®**。

[0179] 在一些实施方案中,除了下文详细描述的内层外,还可以优化所述胶囊尺寸和/或厚度,以控制胃滞留系统的展开时间。例如,具有较薄壳厚度的胶囊可用于更快地释放所述胃滞留系统。在一些实施方案中,具有较厚壳厚度的胶囊可用于更慢地释放胃滞留系统。在一些实施方案中,具有较短长度和/或宽度的胶囊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/或宽度的胶囊可用于控制胃滞留系统从所述胃滞留剂型释放。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。

[0180] 可使用任何合适的胶囊化技术将折叠的胃滞留系统(用套筒捆绑或未捆绑)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。一旦通过套筒绑定,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。

[0181] 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是一个全帽,安装在折叠胃滞留系统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显示了在折叠构造中绑定胃滞留系统310的套筒312。图3C显示了胃滞留系统310,其包括插入两片式胶囊主体314的套筒312。图3D显示了主体314,其包括套筒312和被两片式胶囊的帽316胶囊化的胃滞留系统。

[0182] 相似地,图4A显示了带套筒412的折叠胃滞留系统410。图4B显示了在折叠构造中绑定胃滞留系统410的套筒412。图4C显示了胃滞留系统410,包括套筒412,其被插入两片式胶囊主体414中。图4D显示了主体414,包括套筒式胃滞留系统410,其用两片式胶囊的帽416封盖。

[0183] 此外,所述套筒和/或所述两片式胶囊的构造可因所述胃滞留剂型而异。在一些实施方案中,相对于所述胃滞留系统的核心侧和臂侧放置所述套筒和/或两片式胶囊可能对所述胃滞留系统的展开时间产生影响。

[0184] 图5A-5C显示了套筒和两片式胶囊放置的几种不同构造。具体而言,图5A显示了压缩/折叠的胃滞留系统510A。如图所示,胃滞留系统510A可由胶囊套筒512A套接。图5A显示了胃滞留系统510A,套在所述折叠胃滞留系统510A的核心侧。然而,在一些实施方案中,胃滞留系统510A可以套在臂侧。在图中,胃滞留系统510A的核心侧为阴影部分。压缩/折叠胃滞留系统510A的相对侧为臂侧,当胃滞留系统折叠时,各臂在此会合。一旦将套筒512A放置在压缩/折叠胃滞留系统510A上,则形成套筒压缩/折叠胃滞留系统540A。

[0185] 图5B显示了用两片式胶囊胶囊化的套筒式压缩/折叠胃滞留系统540B。在图中,套筒式压缩/折叠胃滞留系统540B套在所述胃滞留系统的核心侧,如图5A的套筒式压缩/折叠胃滞留系统540A。两片式胶囊的帽516B放置在套筒式压缩/折叠胃滞留系统540B的套筒上(即,所述胃滞留系统的核心侧)。两片式胶囊的主体514B放置在压缩/折叠胃滞留系统的臂侧。当将帽516B和主体514B(即两片式胶囊的两片)放置在套筒式压缩/折叠胃滞留系统540B上时,形成胶囊化的胃滞留剂型542。此外,帽516B和主体514B可重叠一定程度,以形成保护胶囊化的胃滞留剂型542B免受外部环境影响的密封部分。

[0186] 图5C还显示了用两片式胶囊胶囊化的套筒式压缩/折叠胃滞留系统540C。然而,与图5B的套筒式压缩/折叠胃滞留系统540B不同,套筒式压缩/折叠胃滞留系统540C用两片胶囊胶囊化,使得两片式胶囊的主体514C胶囊化套筒式压缩/折叠胃滞留系统540C的套筒。两片式胶囊的帽,即516C被放置在压缩/折叠的胃滞留系统的臂侧。帽516C和主体514C可重叠一定程度,以形成保护胶囊化的胃滞留剂型542B免受外部环境影响的密封部分。

[0187] 胃滞留剂型的胶囊衣层

[0188] 以下是胃滞留系统胶囊衣层的说明。特别是,当所述胃滞留剂型在食管中时,可使用下述胶囊衣层延迟胶囊溶出/打开。在一些实施方案中,当所述胃滞留剂型在胃中时,下述胶囊衣层可加速胶囊打开。如下所述,胶囊衣层可提供保护性防潮层,促进胃中溶解,促进通过食管,并为患者提供更愉快的施用体验。

[0189] 在一些实施方案中,本文所述胶囊可用低摩擦静态系数的反向肠溶聚合物包衣。低摩擦静态系数反向肠溶聚合物衣层可能有助于促进包衣胶囊通过食管,将药丸性食管炎的风险降至最低。具体而言,所述衣层中存在反向肠溶聚合物和/或硬脂酸镁可降低所述剂型的静态摩擦系数。某些特定药物/API特别具有引起食管炎的倾向,如多西环素、四环素、克林霉素、其他抗生素、氯化钾、双膦酸盐和非甾体抗炎药。如果这些活性药物成分引起食管炎,它们中的一些会对健康造成风险。因此,确保它们容易通过食管有助于预防食管炎。

[0190] 在一些实施方案中,可将低摩擦静态系数的反向肠溶聚合物衣层涂布到剂型的外表面。例如,合适的剂型可包括片剂、胶囊或包覆的胃滞留系统。在一些实施方案中,包衣剂型可包含含有API的胃滞留系统。在一些实施方案中,包衣剂型可包含不含胃滞留系统的API。

[0191] 在一些实施方案中,用低摩擦静态系数的反向肠溶聚合物衣层包衣的剂型的静态摩擦系数可小于未包衣剂型的静态摩擦系数。在一些实施方案中,包衣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。

[0192] 在一些实施方案中, $\frac{\text{包衣剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣剂型的静态摩擦系数}}$ 可在0.2-0.8。在一些实施方案中,

$\frac{\text{包衣剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣剂型的静态摩擦系数}}$ 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 $\frac{\text{包衣剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣剂型的静态摩擦系数}}$ 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。

[0193] 在一些实施方案中,包衣剂型的静态摩擦系数可为未包衣剂型的5-80%、20-80%或50-80%。在一些实施方案中,包衣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,包衣剂型的静态摩擦系数可大于未包衣剂型的5%、10%、20%、30%、40%、50%、60%或70%。在一些实施方案中,包衣剂型的静态摩擦系数可比未包衣剂型的静态摩擦系数低0.05-0.35、或0.1-0.2。在一些实施方案中,包衣剂型的静态摩擦系数可比未包衣剂型的静态摩擦系数低小于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,包衣剂型的静态摩擦系数可比未包衣剂型的静态摩擦系数大于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。

[0194] 例如,包含包衣胶囊的胃滞留剂型可释放胃滞留系统,并允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境(即食道环境)的第一时间量内呈现展开构造。在一些实施方案中,包含未包衣胶囊的未包衣胃滞留剂型可释放胃滞留系统,并允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境时在第二时间量内呈现展开构造。在一些实施方案中,所述第一时间量大于所述第二时间量。在一些实施方案中,所述第一时间量可比第二时间量长15秒到20分钟、1分钟到15分钟或1分钟到10分钟。在一些实施方案中,所述第一时间量可比所述第二时间量长15秒以上、30秒以上、45秒以上、1分钟以上、3分钟以上、5分钟以上、8分钟以上、10分钟以上、12分钟以上或15分钟以上。在一些实施方案中,所述第一时间量可比第二时间量长小于20分钟、18分钟、15分钟、12分钟、10分钟、8分钟、5分钟、3分钟、1分钟、45秒或30秒。包含包衣胶囊的胃滞留剂型和包含未包衣胶囊的未包衣胃滞留剂型可具有相同的组成特性(例如,所述胶囊的组成特性、所述胃滞留系统的组成特性、所述套筒的组成特性,如果有),衣层除外。如上所述,包含包衣胶囊的胃滞留剂型具有根据本文提供的实施方案的胶囊衣层。包含未衣层胶囊的未包衣胃滞留剂型不具有胶囊衣层。

[0195] 在一些实施方案中,包含包衣胶囊的胃滞留剂型可释放胃滞留系统,并允许所述胃滞留系统在暴露于pH值3.0的水性环境(即胃环境)时在第三时间量内呈现展开构造。在一些实施方案中,包含未包衣胶囊的未包衣胃滞留剂型可释放胃滞留系统,并允许所述胃滞留系统在暴露于pH 3.0水环境时在第四时间量内呈现展开构造。在一些实施方案中,所述第三时间量长于所述第四时间量。在一些实施方案中,所述第三时间量可以比所述第四时间量长15秒到20分钟、1分钟到15分钟或1分钟到10分钟。在一些实施方案中,所述第三时间量可以比第四时间量大15秒以上、30秒以上、45秒以上、1分钟以上、3分钟以上、5分钟以上、8分钟以上、10分钟以上、12分钟以上或15分钟以上。在一些实施方案中,第三时间量可以比所述第四时间量长小于20分钟、18分钟、15分钟、12分钟、10分钟、8分钟、5分钟、3分钟、1分钟、45秒或30秒。包含包衣胶囊的胃滞留剂型和包含未包衣胶囊的未包衣胃滞留剂型可具有相同的组成特性(例如,所述胶囊的组成特性、所述胃滞留系统的组成特性、所述套筒的组成特性,如果有),衣层除外。如上所述,包含包衣胶囊的胃滞留剂型具有根据本文提供的实施方案的胶囊衣层。包含未包衣胶囊的未包衣胃滞留剂型不具有胶囊衣层。

[0196] 本文提供的胶囊衣层组合物可延迟所述胃滞留剂型释放胃滞留系统的时间,并允许其呈现展开构造,以助于防止在患者食管中过早展开(即pH7.0)。例如,包衣胃滞留剂型可释放胃滞留系统,并允许其在pH 7.0的水性环境中停留20-120分钟、30-90分钟或40-60分钟后呈现展开构造。在一些实施方案中,包衣的胃滞留剂型可释放胃滞留系统,并允许其在pH值7.0的水性环境中停留短于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、短于30分钟后呈现展开构造。在一些实施方案中,包衣胃滞留剂型可释放胃滞留系统,并允许其在pH 7.0的水性环境中滞留超过20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分钟、或者超过100分钟后呈现展开构造。包衣胃滞留剂型在食管中打开的时间可能长于包衣胃滞留剂型从患者口中通过患者食管并到达患者胃的时间量。

[0197] 也已开发如本文所提供的胶囊衣层,以促进实施胶囊的快速溶解/打开,从而释放

胶囊内胶囊化的所述胃滞留系统。如上文讨论的,所述胶囊的快速打开和胃滞留系统释放入胃(例如,pH值1.5-3.0)有助于防止胃滞留剂型未打开状态通过幽门瓣膜。然而,在一些实施方案中,包衣胃滞留剂型可释放胃滞留系统,并允许其在pH 3.0水性环境中滞留10秒-30分钟、30秒-20分钟或1分钟-10分钟后呈现展开构造。在一些实施方案中,包衣胃滞留剂型可释放胃滞留系统,并允许其在pH值3.0的水性环境中滞留10秒以上、20秒以上、30秒以上、40秒以上、50秒以上、1分钟以上、2分钟以上、3分钟以上、4分钟以上、5分钟以上、10分钟以上、15分钟以上、20分钟以上或25分钟以上后呈现展开构造。在一些实施方案中,包衣胃滞留剂型可释放胃滞留系统,并允许其在pH值为3.0的水性环境中滞留少于30分钟、少于25分钟、少于20分钟、少于15分钟、少于10分钟、少于5分钟、少于4分钟、少于3分钟、少于2分钟、少于1分钟、少于50秒、少于40秒、少于30秒或少于20秒后呈现展开构造。

[0198] 根据本文提供的实施方案的胶囊衣层可包括聚合物、增塑剂、抗粘剂和/或水合助剂。

[0199] 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胶囊在胃环境(例如pH值1.5-3.0)中的溶解。反向肠溶聚合物也可可为所述胶囊提供防潮层。合适的反向肠溶聚合物可具有理想的物理化学溶出特性,具有良好的成膜能力,并且适合药物包衣方法(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解于胃液。因此,**Eudragit®E**可以在中性pH环境(即口腔和食道)中提供合适的防潮层,但在酸性pH环境(即胃)中容易溶解。然而,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/或溶解以提供增强的水分渗透速率(即,接近底层胶囊或包衣层)的材料。然而,pH依赖性不是聚合物本身的要求,但可通过在衣层制剂中添加其他赋形剂来实现。例如,所述衣层制剂可包括在降低的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,胶囊上的干胶囊衣层组合物可包括占总固体重量40-95%、50-80%或60-70%的聚合物。在一些实施方案中,胶囊上的干胶囊衣层组合物可包括占总固体的重量百分比小于95%、小于90%、小于85%、小于80%、小于75%、小于70%、小于65%、小于60%、小于55%、小于50%或小于45%的聚合物。在一些实施方案中,胶囊上的干胶囊衣层组合物可包括占总固体重量的40%以上、45%以上、50%以上、55%以上、60%以上、65%以上、70%以上、75%以上、80%以上、85%以上或90%以上的聚合物。

[0200] 在一些实施方案中,液体胶囊衣层组合物(即在溶液中,在胶囊表面干燥之前)可包括3-30%重量的聚合物、5-25%重量的聚合物或5-20%重量的聚合物。在一些实施方案中,液体胶囊衣层组合物可包括超过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,液体胶囊衣层组合物可包括小于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。

[0201] 衣层制剂中的增塑剂可通过增强衣层对底层胶囊表面的柔韧性、弹性和附着力来降低脆性。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。在所述衣层制剂中可用作增塑剂的特定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,胶囊上的干胶囊衣层组合物可包括占总固体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,胶囊上的干胶囊衣层组合物可包括相对于总固体重量小于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%重量、小于5%重量、小于4%重量、小于3%重量,小于2%重量的增塑剂。在一些实施方案中,胶囊上的干胶囊衣层组合物可包括相对于总固体重量超过1%重量、超过2%重量、超过3%重量、超过4%重量、超过5%重量、超过6%重量、超过7%重量、超过8%重量、超过9%重量、超过10%重量、超过15%重量、超过20%重量、或超过25%重量的增塑剂。

[0202] 在一些实施方案中,液体胶囊衣层组合物(即在溶液中,在胶囊表面干燥之前)可包括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,液体胶囊衣层组合物可包括超过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%重量的增塑剂。在一些实施方案中,液体胶囊衣层组合物可包括小于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、小于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。

[0203] 所述胶囊衣层制剂中的抗粘剂可有助于在加工和储存期间防止胶囊粘性。此外,某些抗粘剂可改善包衣的胶囊的润滑性,并提供光滑的表面光洁度。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衣层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至小于0.1,或使 $\frac{\text{包衣剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣剂型的静态摩擦系数}} \leq 0.4$ 。具有降

低静态摩擦系数的包衣胶囊化胃滞留系统可帮助剂型通过患者的食管并将药丸性食管炎的可能性降至最低。在一些实施方案中,胶囊上的干胶囊衣层组合物可包括占总固体重量1%-40%、1%-25%或1%-10%的抗粘剂。在一些实施方案中,胶囊上的干胶囊衣层组合物可包括相对于总固体的小于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%重量、小于5%重量、小于4%重量、小于3%重量、或小于2%重量的抗粘剂。在一些实施方案中,胶囊上的干胶囊衣层组合物可包括相对于总固体的大于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%重量、大于30%重量、或大于35%重量的抗粘剂。

[0204] 在一些实施方案中,液体胶囊衣层组合物(即,在溶液中,在胶囊表面干燥之前)可包括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

胶囊衣层组合物可包括超过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,液体胶囊衣层组合物可包括小于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。

[0205] 根据本文提供的实施方案的胶囊衣层组合物可包括水合助剂。水合助剂可通过加速水合作用帮助所述胶囊在胃环境中更快溶解。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,胶囊上的干胶囊衣层组合物可包括占总固体重量2%-50%、5%-40%或10%-30%的水合助剂。在一些实施方案中,胶囊上的干胶囊衣层组合物可包括对总固体的水合助剂小于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%重量的水合助剂。在一些实施方案中,胶囊上的干胶囊衣层组合物可包含相对总固体的超过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。

[0206] 在一些实施方案中,液体胶囊衣层组合物(即在溶液中,在胶囊表面干燥之前)可包括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,液体胶囊衣层组合物可包括超过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,液体胶囊衣层组合物可包括小于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、小于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。

[0207] 根据本文提供的实施方案的胶囊衣层组合物可溶于多种溶剂。例如,胶囊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,溶液状态的液体衣层组合物可包括55-97%重量的溶剂。在一些实施方案中,溶液状态的液体衣层组合物可包括超过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,溶液状态的液体衣层组合物可包括小于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。

[0208] 根据本文提供的实施方案的胶囊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衣层在弱酸(即胃环境)中的溶解。pH调节缓冲液的实例可包括基于咪唑的缓冲液或用羧酸缓冲液系统滴定的咪唑或组氨酸。可包括在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。

[0209] 除了进行胶囊包衣外,包括套筒的胃滞留剂型也可包括套筒衣层。与上述胶囊包

衣组合物非常相似,套筒包衣组合物可促进在胃环境中的溶解。在一些实施方案中,套筒衣层组合物和胶囊衣层组合物可以相同。在一些实施方案中,所述套筒衣层组合物可包括水合助剂,以降低套筒在胃环境中的溶解时间,从而更快速地在患者胃中释放所述胃滞留系统。在一些实施方案中,套筒衣层组合物可包含亲水性和/或吸湿性聚合物或吸湿性润湿剂或保湿剂。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-聚丙烯二醇二嵌段和三嵌段共聚物、聚乙烯吡咯烷酮及其衍生物。非聚合物材料可包括润湿剂和保湿剂,包括聚山梨酯、甘油、丙二醇、糖诸如蔗糖、葡萄糖、甘露醇、麦芽糖醇、甘露糖和各种盐。

[0210] 图6A-6D显示了根据一些实施方案的胶囊化和包衣工艺的步骤。图6A显示了处于折叠构造的胃滞留系统610。图6B显示了与套筒612以折叠构造绑定的胃滞留系统610。在图6C中,所述套筒式胃滞留系统完全胶囊化在胶囊中(包含主体614和帽616)。图6D显示了涂有胶囊衣层620的两片式胶囊(包含主体614和帽616)。

[0211] 包覆胶囊化的胃滞留系统

[0212] 以下是包覆折叠胃滞留系统用的衣层组合物的说明。在一些实施方案中,衣层组合物可包括聚合物、增塑剂、凝胶剂和/或溶剂。

[0213] 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”胃滞留系统。“衣层”也可指涂布于胃滞留系统外部的衣层。

[0214] 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缩构造状态。一旦所述胃滞留剂型到达胃,所述衣层设计为快速溶解。快速溶解的衣层可确保所述胃滞留系统在胃内释放,之后再通过幽门瓣膜。

[0215] 与胶囊化在常规胶囊中的胃滞留系统相比,包覆胃滞留剂型具有多种优势。如上所述,根据本文提供的实施方案,用于包覆折叠胃滞留系统的衣层可保护治疗剂(在这种情况下,所述胃滞留系统)免受擅自改动。此外,与仅胶囊化在常规胶囊中的胃滞留系统相比,包覆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机会降至最低。

[0216] 此外,使用根据本文提供的实施方案的衣层组合物包覆的胃滞留系统可使表面光滑、非粘附性以便于吞咽(防止食道滞留),并使加工、储存和运输阶段非粘性和无缺陷。

[0217] 如上所述,根据本文提供实施方案的衣层组合物设计用于保护患者,以避免在食道展开。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分钟或超过100分钟。

[0218] 根据本文提供的实施方案的衣层组合物也可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,其应迅速溶解以使胃滞留系统在胃中展开。如果所述衣层材料

不能迅速溶解,则所述胃滞留剂型有在释放胃滞留系统之前通过幽门瓣膜的风险。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,所述衣层材料的溶解很少或不依赖于低pH值。

[0219] 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,可展开经包覆的胃滞留剂型。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分钟而展开。

[0220] 折叠构造的包覆胃滞留装置的衣层厚度可因包覆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,包覆折叠胃滞留系统的衣层厚度可为50-700微米或150-350微米厚。在一些实施方案中,包覆折叠胃滞留系统的衣层厚度可超过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,覆盖折叠胃滞留系统的衣层厚度可小于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微米厚。在一些实施方案中,包覆折叠胃滞留系统的衣层可提供气密密封。例如,所述衣层可气密地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,包覆折叠胃滞留系统的衣层可包括软凝胶型外壳材料。

[0221] 根据本文提供的实施方案的衣层组合物可包括聚合物、增塑剂、凝胶剂和/或水。

[0222] 在一些实施方案中,所述聚合物可以是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 **Kollicoat®** Smartseal。反向肠溶聚合物可促进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。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的成盐溶于胃液。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/或溶解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,但可通过在衣层制剂中添加其他赋形剂来实现。例如,衣层制剂可包括在降低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。

[0223] 衣层组合物中的增塑剂可通过增强包覆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。可在所述衣层制剂中作为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,所述衣层组合物可包括10-70%重量、20-60%重量、或30-50%重量的增塑剂。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、或超过85%重量的增塑剂。

[0224] 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,所述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,所述明胶的坯强度可小于300、小于250、小于200或小于150。

[0225] 在一些实施方案中,所述衣层组合物可包括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括小于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括超过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。

[0226] 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括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括小于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括超过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。

[0227] 根据本文提供的实施方案的衣层组合物可包括除上述已经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。合适的着色剂可能包括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类,如对羟基苯甲酸甲酯或对羟基苯甲酸丙酯。

[0228] 胶囊化和包衣方法

[0229] 胃滞留系统可使用任何合适的胶囊化和/或包衣技术进行胶囊化和/或包衣。图7提供了根据一些实施方案制备胃滞留剂型的方法600的示意图。

[0230] 在制备胃滞留剂型方法的步骤702中,将折叠胃滞留系统胶囊化在胶囊中。具体而言,所述方法的步骤702可包括折叠所述胃滞留系统并将折叠的胃滞留系统插入容器中。步骤702可手动或机械进行。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压缩的胃滞留系统插入适当尺寸的胶囊或其他容器中。

[0231] 在一些实施方案中,制备胃滞留剂型的方法可包括接收所述未折叠形式的可折叠胃滞留系统。例如,所述可折叠胃滞留系统可在振动碗给料机或拾取和放置输送机处接收。在一些实施方案中,制备胃滞留剂型的方法可包括将胃滞留系统定向到折叠位置。方法还可包括将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。在PCT/US2018/051816专利申请中进一步详细提供了胶囊化胃滞留系统的方法,其全部内容并入本文。

[0232] 在制备胃滞留剂型的方法的步骤704中,可使用反向肠溶衣层对胶囊化的胃滞留系统进行包衣。

[0233] 例如,可使用锅包衣方法对胶囊化的胃滞留系统进行包衣。在一些实施方案中,LDC48098/Freund-Vector锅包衣机可用1.5L的锅、SCHLICK ABC LDCS-FP HCC-6869-3喷枪和用过氧化物固化的硅酮泵管一起使用,对胶囊化的胃滞留系统进行包衣。在一些实施方案中,可在用于胶囊化胃滞留系统之前对空胶囊进行包衣。

[0234] 在锅包衣方法期间,可规定几种加工条件。加工条件包括入口温度、出口温度、包衣机气流、锅转速、泵速、雾化压力、模式压力、喷雾速率、干燥锅速和锅内干燥时间。例如,所述入口温度可为30-70°C、35-65°C或40-60°C。在一些实施方案中,所述入口温度可低于70°C、低于65°C、低于60°C、低于55°C、低于50°C或低于45°C。在一些实施方案中,所述入口温度可高于30°C、高于35°C、高于40°C、高于45°C或高于50°C。

[0235] 所述排气温度可为20°C-60°C、25°C-50°C或30-40°C。在一些实施方案中,所述排气温度可低于60°C、低于50°C、低于40°C或低于30°C。在一些实施方案中,所述排气温度可高于20°C、高于30°C、高于40°C或高于50°C。

[0236] 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,所述包衣机气流可大于20CFM、大于30CFM、大于40CFM、大于50CFM或大于60CFM。

[0237] 所述锅速度可以是10-50rpm、15-40rpm或20-30rpm。在一些实施方案中,所述锅速度可大于10rpm、大于15rpm、大于20rpm、大于30rpm或大于40rpm。在一些实施方案中,所述锅速度可小于50rpm、小于40rpm、小于30rpm、小于20rpm或小于15rpm。

[0238] 所述泵速可以是2-15rpm、3-12rpm或5-10rpm。在一些实施方案中,所述泵速可以大于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。

[0239] 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,所述雾化压力可以大于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。

[0240] 模式压力可以是10-40psi、15-35psi或20-30psi。在一些实施方案中,模式压力可以大于10psi、大于15psi、大于20psi或大于25psi。在一些实施方案中,模式压力可小于40psi、小于35psi、小于30psi、小于25psi或小于20psi。

[0241] 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,所述喷液速率可大于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,所述喷液速率可小于10g/min、小于8g/min、小于6g/min、小于5g/min,或小于4g/min。

[0242] 干燥锅转速可以是1-30rpm、3-20rpm或5-10rpm。在一些实施方案中,所述干燥锅转速可大于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。

[0243] 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小于120分钟、小于100分钟、小于80分钟、小于60分钟或小于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。

[0244] 所述胶囊衣层可包含所述总胃滞留剂型的0.2-15%重量、0.5-10%重量或1-5%重量。在一些实施方案中,所述胶囊衣层可包含总胃滞留剂型总重的超过0.2%重量、超过0.5%重量、超过0.8%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、超过3.5%重量、超过4.0%重量或超过4.5%重量。在一些实施方案中,所述胶囊衣层可包含胃滞留剂型总量的小于5.0%重量、小于4.5%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、小于1.5%重量、小于1.0%重量、小于0.8%重量或小于0.5%重量。

实施例

[0245] 以下提供的是根据本文提供的实施方案的胶囊和胶囊衣层的各种实施例。

[0246] 实施例1:以下提供了各种胶囊衣层组合物的试验数据。具体地说,数据显示了在中性(即食道)和酸性(即胃) pH环境中,不同类型和量的水合助剂对所述胶囊溶出的影响。此外,数据显示了所述胶囊在储存时的粘性、锅包衣的可加工性观察结果以及静态摩擦系数(即对吞咽的影响)。所用聚合物为**Eudragit®E**,所述抗粘剂为硬脂酸镁,所述增塑剂为三醋酸甘油酯,所用溶剂为异丙醇。按照下文详细讨论的技术进行测试。

水合助剂与总固体量的重量百分比	Eudragit E 聚合物与总固体的重量百分比	展开 (min) pH 3.0 振荡器	展开 (min) pH 7.0 振荡器	40°C/75 相对湿度 粘性	锅包衣可加工性	CoF @ 2 min 保持
8.3%Kollidon 12	83	20.1±2.9	56.1±22.6	否	好	0.06±0.01
15.4%Kollidon 12	77	18±2.3	58.9±15.6	否	好	0.05±0.01
31.3%Kollidon 12	62.5	15.9±2.1	33.6±9.5	否	好	0.06±0.00
18.5%VA64	74.1	20.6±2.6	36±4	否	好	0.05±0.01
31.3%VA64	62.5	16.4±0.7	20.8±2.5	否	好	0.06±0.01
21.4%PEG1000	71.4	17.1±2	46.6±16.2	2 粒胶囊粘在瓶上	在干燥周期期间胶囊团聚	0.06±0.01
31.3%甘露醇 25C	62.5	17.7±2.3	48.8±18	否	好	0.08±0.02
21.4%HPMC 15cP	71.4	19.1±2.3	38.7±18	否	好	0.13±0.03

[0247] 表1. 水合助剂测试结果

[0248] 实施例2:测试不同类型胶囊的展开时间。对无套筒式胃滞留系统和套筒式胃滞留系统进行了测试。所述套筒式胃滞留系统套在压缩/折叠胃滞留系统的臂侧。如下表2所示,对明胶胶囊 (Coni Snap®)、HPMC 胶囊 (VCaps® Plus) 和普鲁兰多糖胶囊 (Plantcaps®) 进行了测试。除展开时间外,还观察了溶出情况。使用的套筒尺寸为0EL VCaps® Plus HPMC。

[0249] 按照下文详细讨论的技术进行测试。

	明胶(Coni-Snap®)	HPMC (VCaps® Plus)	普鲁兰多糖 (Plantcaps®)
仅用无套筒式胃滞留系统胶囊的展开时间; pH 3.0 振荡器	13.1±3 min (n=3)	2.2±0.4 min (n=3)	1.6±0.3 min (n=3)
胶囊+套筒式胃滞留系统的振荡器展开时间; pH 3.0 振荡器	15.8±3.8 min (n=3)	7.4±2.8 min (n=3)	7.5±0.4 min (n=3)
溶出行为	缓慢溶胀、软化但保持完整、非粘性和漂浮	迅速分散, 变粘, 沉降并崩解	迅速软化成凝胶, 崩解并缓慢溶解
来源	动物来源	植物来源	植物来源

[0250] 表2. 胶囊测试结果

[0251] 实施例3:测试了包含细丝和臂侧套筒以及细丝和核心侧套筒两种胃滞留系统的展开时间。具体而言,一些胃滞留系统,例如星状胃滞留系统,构造为在核心处进行压缩/折叠。因此,当压缩/折叠时,所述胃滞留系统具有臂侧和核芯侧(例如,如图2、5A-5C和6A所示)。本文描述的实施例测试在臂侧压实和套接的胃滞留系统和在核芯侧压实和套接的胃滞留系统的展开时间。

[0252] 图8A-8G显示了包含细丝的胃滞留系统的不同套筒和胶囊化构造。具体而言,图8A显示了压缩/折叠的胃滞留系统810A,该系统用套筒812A套在臂侧。压缩/折叠胃滞留系统810A包含所述胃滞留系统的每个臂之间的细丝。因此,所述胃滞留系统的细丝由套筒812A覆盖。图8B显示了胃滞留系统810A与胃滞留系统臂侧的套筒812A相套接,形成有套筒的压缩/折叠胃滞留系统840B。图8C显示了压缩/折叠的胃滞留系统810C。然而,图中所示的压

缩/折叠胃滞留系统810C用套筒812C套在胃滞留系统的核心侧。图8D显示了压缩/折叠的胃滞留系统810D,其与所述胃滞留系统核心侧的套筒812C套接。因此,与图8B中的套筒压缩/折叠胃滞留系统840B不同,压缩/折叠胃滞留系统810C的织带未被套筒式压缩/折叠胃滞留系统840D中的套筒812C覆盖。

[0255] 图8E和8F显示了套筒式压缩/折叠胃滞留系统的不同胶囊化构造。图8E的套筒式压缩/折叠胃滞留系统840E和图8F的套筒式压缩/折叠胃滞留系统840F均套在胃滞留系统的臂侧。此外,图8E显示了用两片式胶囊胶囊化的套筒式胃滞留系统840E。两片式胶囊的帽816E显示为在其核心侧胶囊化套筒式胃滞留系统,两片式胶囊的主体814E显示在其套筒的臂侧胶囊化套筒式胃滞留系统。图8F显示套筒式胃滞留系统840F用两片式胶囊胶囊化。然而,与图8E的不同,图8F的套筒压缩/折叠胃滞留系统840F被两件式胶囊的主体814F胶囊化,主体814F胶囊化所述核心侧,两片式胶囊的帽子816F胶囊化所述胃滞留系统的套筒臂侧。

[0256] 图8G显示了胶囊化套筒式压缩/折叠胃滞留系统842G。

[0257] 这些试验中使用的套筒为 **VCaps®** Plus HPMC 0号。然后用 **VCaps®** Plus 00EL HPMC两片式胶囊胶囊化套筒式胃滞留系统。下表3显示了臂侧套筒式胃滞留系统的展开时间数据,表4显示了核心侧套筒式胃滞留系统的展开时间数据。表3和表4的数据均使用pH值7的展开(振荡器)试验获得,详情如下。

[0258]

胶囊编号	展开时间 (min)
1	95.3
2	78.7
3	83.6
4	68.6
5	67.0
均值	78.6
StDev	11.6

[0259] 表3. 臂侧套筒展开结果

[0260]

胶囊编号	展开时间 (min)
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
均值	86.5

StDev	22.5
-------	------

[0261] 表4. 芯侧套筒展开结果

[0262] 如表3和表4所示,核心侧套筒式胃滞留系统和臂侧套筒式胃滞留系统的展开时间相似。虽然核心侧套筒式胃滞留系统的平均展开时间略长于臂侧套筒式胃滞留系统,但差异不足以达到统计学显著性。因此,基于表3和表4的数据,臂侧胃滞留系统的展开时间和核心侧胃滞留系统的展开时间可能各自是合适的,并且在一些实施方案中提供了类似的结果。

[0263] 实施例4:使用套筒式和无套筒的胃滞留系统测试了包含包衣胶囊的胃滞留剂型的展开时间,以评估套筒对展开时间的影响。根据下表5中重现的数据,套筒式胃滞留系统在pH 7.0环境(即食管)和pH 3.0环境(即胃)中的展开额外需要6-7分钟。套筒式胃滞留系统的套筒为0号的**VCaps®Plus** HPMC。按照下文详细讨论的技术进行测试。

[0264]		套筒式*	无套筒式
	pH 7振荡器展开时间	64.4±14min (n=8)	57.5±6.2min (n=4)
	pH 3振荡器展开时间	27.6±3min (n=8)	21.2±1.5min (n=4)

[0265] 表5. 套筒式和无套筒式胃内装置的展开时间

[0266] 实施例5:对滑石粉和硬脂酸镁这两种不同的抗粘剂进行静态摩擦系数和展开时间测试。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衣层可有助于增加在进行胶囊包衣时剂型的滑脱性。抗粘剂,尤其是硬脂酸镁,也可通过降低所述剂型的静态系数来帮助增加剂型的滑脱性。更光滑的剂型(即,具有较低的静态摩擦系数)有助于将药丸性食管炎的风险降至最低。按照下文详细讨论的技术进行测试。

[0267] 此外,未包衣VCaps和HPMC胶囊在两分钟时的静态摩擦系数为 0.35 ± 0.04 。用含有Eudragit E、癸二酸二丁酯和硬脂酸镁制剂包衣的**VCaps®Plus** HPMC胶囊的静态摩擦系数为 0.06 ± 0.01 。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。

[0268] 如图9所示,具有滑石粉衣层的剂型和具有硬脂酸镁衣层的剂型在潮湿时比未包衣剂型具有更低的静态摩擦系数,这表明滑石粉和硬脂酸镁都有助于使剂型更易于吞咽。

[0269] 以下表6中的结果表明,在弱酸性胃环境(即3.0pH)和食道环境(即7.0pH)中,含有滑石粉的衣层和含有硬脂酸镁的衣层均可产生可接受的展开时间。

[0270]	展开时间 (min)	pH 3.0	pH 7.0
	滑石粉衣层 (23mg)	20.5±2.1min	75±11min
	硬脂酸镁衣层 (13mg)	16.9±2.6min	58.7±11.3min

[0271] 表6. 包衣的胃滞留剂型(包括滑石粉或硬脂酸镁)的展开时间

[0272] 实施例6:图10A和10B显示了胃滞留剂型展开时间与剂型上衣层总重量之间的关系。如两图所示,随着所述胃滞留剂型的单个包衣重量增加,所述剂型的展开时间也随之增加。图10A和图10B中的数据是在pH值为3.0(即弱酸性胃环境)下进行展开试验获得的。下面将更详细地讨论展开试验的细节。

[0273] 实施例7:使胃滞留剂型跌落,以测试物理作用(例如,由于加工、运输等带来的)如

何影响展开时间。试验两组胃滞留剂型：一组跌落，一组未跌落。如下表7所示，在pH值为7.0的水性环境中，所述胃滞留剂型的跌落不会显著影响所述胃滞留剂型的展开时间。这表明所述衣层足够坚固，即使在经历物理冲击后仍能保持对食管展开的保护。下面将更详细地讨论跌落测试和展开测试的详情。

组	pH	样品 ID	展开时间(min)	平均展开时间(min)
未跌落	7	1	46.45	53.75
		2	46.8	
		3	68	
跌落	7	1	64.23	59.04
		2	52.62	
		3	60.28	

[0275] 表7. 跌落和未跌落胃滞留剂型的展开时间

[0276] 实施例8: 将根据本文提供的实施方案的包衣的胃滞留剂型与未包衣的胃滞留剂型进行比较。特别是，在pH值3.0和7.0的水性环境中测试了包衣和未包衣胃滞留剂型的展开时间。图10提供了该测试的结果。使用VCaps®Plus套筒和VCaps®Plus胶囊制备未包衣胃滞留剂型。使用VCaps®Plus套筒、VCaps®Plus胶囊制备所述包衣胃滞留剂型，并根据本文提供的实施方案用反向肠溶衣层进行包衣。特别是，所述反向肠溶衣层包含硬脂酸镁作为抗粘剂，Eudragit®E P0作为反向肠溶聚合物，癸二酸二丁酯作为增塑剂。反向肠溶衣层不包含水合助剂。使用乳酸缓冲液进行展开试验；下面提供了展开试验的更多详细信息。

[0277] 如图11所示，在pH值3.0的水性环境和pH值7.0的水性环境中，包衣胃滞留剂型的展开时间比在pH值3.0的水性环境中未包衣胃滞留剂型的展开时间长。可以假设，在pH值3.0的水性环境和7.0的水性环境中，未包衣胃滞留剂型的展开时间大致相同。

[0278] 实施例9: 评估了两种类型的明胶壳制剂用于包覆胃滞留系统。两种制剂的成分见下表8。这两种制剂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以加快水合速度。在包覆之前，胃滞留系统被折叠/胶囊化在如表9所示的四种不同的胶囊和套筒构造中。对两种明胶制剂的每个折叠构造均进行包覆。

	试剂	制剂 1(APP073119)	制剂 2(APP072619)
	150 Bloom Lime 骨明胶	存在	N/A
	115 Bloom Lime 骨明胶 RXL R ²	N/A	存在
[0279]	水解明胶	存在	N/A
	甘油, USP	存在	存在
	纯化水	存在	存在
	预期坯(g)	150-170	92-138

[0280] 表8:用于包覆胃滞留系统的两种明胶壳制剂

[0281]	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

[0282] 表9:折叠的胃滞留系统的构造。Sz 00EL VCaps Plus胶囊,Sz 0VCaps Plus

[0283] 套筒

[0284] 在pH值3,对包覆胃滞留系统的外观、尺寸和展开时间进行评估(以模拟在胃pH值较弱的条件下的展开)。图12显示了两种包覆制剂的无衣层的展开时间。两种制剂在外观和尺寸方面未观察到显著差异。A和B亚批在pH值3时的展开时间无显著差异。但是,与制剂2相比,制剂1的C和D亚批在pH值3时的展开时间具有更高的可变性、且有水解物。C亚批包覆的胃滞留系统制剂的展开时间最快。在pH值3的条件下,所有未包衣的包覆胃滞留系统的展开时间均不超过60分钟,制剂1中的一个除外-D亚批。D亚批在pH值3的条件下展开时间为85分钟。

[0285] 在pH值7(模拟食道环境)的条件下,还评估了C亚批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。对于这两种制剂,pH值对展开时间没有显著影响。

[0286] 然后用基于Eudragit E的pH响应性衣层包衣两种处方的包覆的胃滞留系统。评估了包覆的胃滞留系统的包衣可加工性、外观和展开时间(如图13和表10所示)。使用含有处方1的水解物包覆的胃滞留系统在锅包衣过程后,显示外壳出现裂纹。处方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。

[0287] 图13显示了两种包覆制剂在pH 3和pH 7下的展开时间。处方1包覆的胃滞留系统对于A、B和C亚批包衣后则不显示pH响应行为。然而,用处方2的包衣包覆的胃滞留系统对所有亚批均表现出pH响应行为。

[0288] 例如,在处方2亚批C的情况下,pH值3时的平均展开时间为 36 ± 11 分钟,pH值7时的平均展开时间为 87 ± 12 分钟。这使得这组胃滞留系统在pH值7时的展开时间与pH值3时的展开时间相差两倍。包衣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。

[0289]	包覆制剂	1(APP07319)				2(APP072619)			
	亚批	A	B	C	D	A	B	C	D
	包衣增重(mg)	33.5	32.5	26.8	25.3	35.6	36.8	29.3	30
	包衣后外观	良好	良好	壳裂缝	壳裂缝	良好	良好	良好	良好

[0290] 表10: 包覆胃滞留系统的锅包衣的可加工性观察

[0291] 测试方法

[0292] 展开试验: 展开时间定义为胃滞留系统呈现展开构造所需的时间量。为了测试展开时间, 可将胃滞留剂型放置在实验室振荡器上的35mL指定介质中。具体地说, 使用了一个包含一个直径80mm、高度94mm和一个聚四氟乙烯内衬盖子的450mL的罐。将所述胃滞留剂型放入装有35mL介质的罐中后, 将罐密封、倒置, 并立即置于实验室振荡器上。将实验室振荡器设置为每分钟30次循环。

[0293] 根据所需的测试条件使用了不同介质。在一些试验中, 使用pH值7.0(复制人食管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, 并用氢氧化钠调节至pH 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, 并用盐酸调节至pH值3.0, 然后用水稀释至最终体积1.0升, 制备3.0pH溶液。

[0294] 还使用盐酸(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。将9.00克氯化钠溶解在pH值为1.5的盐酸溶液中制备该溶液, 最终体积为1.0升。

[0295] 贮存粘性: 为了测试粘性, 将包衣胶囊放置在容器中, 并贮存规定的时间(即1周-1个月)。在每个容器中放置五到十个包衣胶囊, 并用一个具有整体箔衬的拧盖密封。使用的容器为40cc或60cc宽口圆形药瓶(Drug Plastics Corp.)。将包衣胶囊保存在受控室内的容器中(例如湿度、温度)。测试的具体储存条件包括: 室温、低相对湿度(即低于40%)且无人造丝线圈; 室温、高相对湿度(即大于70%)且无人造丝线圈; 室温、环境相对湿度且有人造丝线圈, 40℃、相对湿度75%。通过在规定的时间内结束时打开瓶盖并倒置瓶子, 以目视观察储存的包衣胶囊的粘附行为, 来评估储存时的粘附性。

[0296] 跌落试验(脆碎度试验): 通过两英尺长的聚氯乙烯(PVC)管将包衣胶囊跌落到坚硬的工作台表面上。PVC管的直径约为1.5英寸。在每个圆形端, 将每粒包衣胶囊跌落五到十次。每次跌落后, 在显微镜下检查包衣胶囊, 以观察任何分层或开裂。

[0297] 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14A所示的Instron拉力试验机(3342型)与静态摩擦系数夹具(标准附加组件)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14B和14C显示了所述定制滑板。

[0298] 对于每粒胶囊样品, 在测试表面上放置一个含水的方形外壳, 并用橡胶刮刀从中心到每个边缘进行擦试, 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。

[0299] 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。

[0300] 实施方案

[0301] 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。

[0302] 实施方案1.胃滞留剂型,其包含:折叠构造的胃滞留系统;以折叠构造胶囊化胃滞留系统的胶囊;以及胶囊上的衣层,其中所述胃滞留剂型被构造为在患者胃中释放所述胃滞留系统,允许所述胃滞留系统呈现展开构造。

[0303] 实施方案2.实施方案1的胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型允许胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境中的第一时间量内呈现展开构造,并且对于包含未包衣胶囊的未包衣胃滞留剂型,所述第一时间量长于第二时间量,以允许当未包衣胃滞留剂型暴露于pH 7.0的水性环境时胃滞留系统呈现展开构造。

[0304] 实施方案3.实施方案2的胃滞留剂型,其中所述第一时间量比所述第二时间量至少长1分钟。

[0305] 实施方案4.实施方案2的胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型允许胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境时在至少20分钟内呈现展开构造。

[0306] 实施方案5.实施方案2或4的胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境时在至少30分钟内呈现展开构造。

[0307] 实施方案6.实施方案1-5中任一实施方案的胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值3.0的水性环境时在第三时间量内呈现展开构造,并且对于包含未包衣胶囊的未包衣胃滞留剂型,所述第三时间量长于第四时间量,以允许当所述未包衣胃滞留剂型暴露于pH3.0的水性环境时所述胃滞留系统呈现展开构造。

[0308] 实施方案7.实施方案6的胃滞留剂型,其中所述第三时间量比所述第四时间量至少长15秒。

[0309] 实施方案8.实施方案6或7的胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值3.0的水性环境时在不到30分钟内呈现展开构造。

[0310] 实施方案9.实施方案6-8中任一实施方案的胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH 3.0水性环境时在不到15分钟内呈现展开构造。

[0311] 实施方案10.实施方案1-9中任一实施方案的胃滞留剂型,其包含套筒,其中所述套筒以折叠构造包围所述胃滞留系统的至少一部分。

[0312] 实施方案11.实施方案1-10中任一实施方案的胃滞留剂型,其中所述衣层包含反向肠溶聚合物。

[0313] 实施方案12.实施方案11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。

[0314] 实施方案13.实施方案1-12中任一实施方案的胃滞留剂型,其中所述衣层包含抗

粘剂。

[0315] 实施方案14.实施方案13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。

[0316] 实施方案15.实施方案1-14中任一实施方案的胃滞留剂型,其中所述衣层包含增塑剂。

[0317] 实施方案16.实施方案15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、琥珀酸盐、乙醇酸盐、甘油酸盐、苯甲酸盐、肉豆蔻酸盐、聚乙二醇、卤化苯基或泊洛沙姆中的至少一种。

[0318] 实施方案17.实施方案15或16的胃滞留剂型,其中所述增塑剂包含三醋酸甘油酯或癸二酸二丁酯中的至少一种。

[0319] 实施方案18.实施方案1-17中任一实施方案的胃滞留剂型,其中所述衣层包含水合助剂。

[0320] 实施方案19.实施方案18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。

[0321] 实施方案20.实施方案1-19中任一实施方案的胃滞留剂型,其中所衣层包含50-95%重量的反向肠溶聚合物。

[0322] 实施方案21.实施方案1-20中任一实施方案的胃滞留剂型,其中所述衣层包含3-25%重量的抗粘剂。

[0323] 实施方案22.实施方案1-21中任一实施方案的胃滞留剂型,其中所述衣层包含1-20%重量的增塑剂。

[0324] 实施方案23.实施方案1-22中任一实施方案的胃滞留剂型,其中所述衣层包含3-35%重量的水合助剂。

[0325] 实施方案24.实施方案10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。

[0326] 实施方案25.实施方案1-24中任一实施方案的胃滞留剂型,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。

[0327] 实施方案26.实施方案1-25中任一实施方案的胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型用于治疗患者。

[0328] 实施方案27.权利要求26的胃滞留剂型,其中所述患者是人。

[0329] 实施方案28.用于胶囊化胃滞留系统的衣层,所述衣层包含:50-95%重量的反向肠溶聚合物;3-25%重量的抗粘剂;和1-20%重量的增塑剂。

[0330] 实施方案29.实施方案28的衣层,其中所述衣层位于胶囊表面,形成包衣胶囊。

[0331] 实施方案30.实施方案29的衣层,其中所述包衣胶囊对胃滞留系统进行胶囊化以形成胃滞留剂型,其中构造所述胃滞留剂型以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构造。

[0332] 实施方案31.实施方案28-30中任一实施方案的衣层,其包含5-35%的水合助剂。

[0333] 实施方案32.实施方案31的衣层,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。

- [0334] 实施方案33.实施方案28-32中任一实施方案的衣层,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。
- [0335] 实施方案34.实施方案28-33中任一实施方案的衣层,其中所述抗粘剂包含滑石粉或硬脂酸镁中的至少一种。
- [0336] 实施方案35.实施方案28-34中任一实施方案的衣层,其中所述增塑剂包含邻苯二甲酸酯、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、聚乙二醇、卤化苯基或泊洛沙姆。
- [0337] 实施方案36.实施方案28-35中任一实施方案的衣层,其中所述增塑剂包含三乙酸甘油酯和癸二酸二丁酯中的至少一种。
- [0338] 实施方案37.实施方案28-36中任一实施方案的衣层,其中所述衣层可溶于水性溶液。
- [0339] 实施方案38.实施方案28-37中任一实施方案的衣层,其中所述衣层可溶于有机溶液。
- [0340] 实施方案39.实施方案30-38中任一实施方案的衣层,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境中的第一时间量内呈现展开构造,并且对于包含未包衣胶囊的未包衣胃滞留剂型,所述第一时间量大于所述第二时间量,以允许当所述未包衣胃滞留剂型暴露于pH7.0的水性环境时胃滞留系统呈现展开构造。
- [0341] 实施方案40.实施方案39的衣层,其中所述第一时间量比所述第二时间量至少长1分钟。
- [0342] 实施方案41.实施方案39或40的衣层,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境时在至少20分钟内呈现展开构造。
- [0343] 实施方案42.权利要求39-41中任一实施方案的衣层,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境时在至少30分钟内呈现展开构造。
- [0344] 实施方案43.实施方案30-42中任一实施方案的衣层,其中所述胃滞留剂型允许胃滞留系统在暴露于pH值3.0的水性环境时在第三时间量内呈现展开构造,并且对于包含未包衣胶囊的未包衣胃滞留剂型,所述第三时间量长于第四时间量,以允许当所述未包衣胃滞留剂型暴露于pH 3.0的水性环境时胃滞留系统呈现展开构造。
- [0345] 实施方案44.实施方案43的衣层,其中所述第三时间量比所述第四时间量至少大15秒。
- [0346] 实施方案45.实施方案43或44的衣层,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值3.0的水性环境时在不到30分钟内呈现展开构造。
- [0347] 实施方案46.实施方案43-45中任一实施方案的衣层,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值3.0的水性环境时在不到15分钟内呈现展开构造。
- [0348] 实施方案47.胃滞留剂型,其包含实施方案30-46中任一实施方案的衣层,其中所述胃滞留剂型用于治疗患者。
- [0349] 实施方案48.实施方案47的胃滞留剂型,其中所述患者为人。
- [0350] 实施方案49.制备胃滞留剂型的方法,包括:用胶囊进行折叠构造的胃滞留系统的胶囊化;并用反向肠溶衣层对所述胶囊进行包衣以形成胃滞留剂型。
- [0351] 实施方案50.实施方案49的方法,包括在胶囊化之前将所述折叠构造的胃滞留系

统与套筒进行绑定。

[0352] 实施方案51. 实施方案49或50的方法, 其中用反向肠溶衣层包衣所述胶囊包括锅包衣所述胶囊。

[0353] 实施方案52. 实施方案49-51中任一实施方案的方法, 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。

[0354] 实施方案53. 实施方案52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。

[0355] 实施方案54. 实施方案52或53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、聚乙二醇、卤化苯基或泊洛沙姆中的至少一种。

[0356] 实施方案55. 实施方案52-54中任一实施方案的方法, 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。

[0357] 实施方案56. 实施方案49-55中任一实施方案的方法, 其中所述反向肠溶衣层包含水合助剂。

[0358] 实施方案57. 实施方案56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。

[0359] 实施方案58. 实施方案49-57中任一实施方案的方法, 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。

[0360] 实施方案59. 实施方案50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。

[0361] 实施方案60. 实施方案49-59中任一实施方案的方法, 其中所述胃滞留剂型被构造为在患者胃中释放所述胃滞留系统, 允许所述胃滞留系统呈现展开构造。

[0362] 实施方案61. 实施方案60中任一实施方案的方法, 其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境中的第一时间量内呈现展开构造, 并且对于包含未包衣胶囊的未包衣胃滞留剂型, 所述第一时间量长于第二时间量, 以允许当未包衣胃滞留剂型暴露于pH 7.0的水性环境时胃滞留系统呈现展开构造。

[0363] 实施方案62. 实施方案61的方法, 其中所述第一时间量比所述第二时间量至少长1分钟。

[0364] 实施方案63. 实施方案60或61的方法, 其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境时在至少20分钟内呈现所述展开构造。

[0365] 实施方案64. 实施方案60-63中任一实施方案的方法, 其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值7.0的水性环境时在至少30分钟内呈现所述展开构造。

[0366] 实施方案65. 实施方案60-64中任一实施方案的方法, 其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值3.0的水性环境时在第三时间量内呈现所述展开构造, 并且对于包含未包衣胶囊的未包衣胃滞留剂型, 所述第三时间量长于第四时间量, 以允许当所述未包衣胃滞留剂型暴露于所述pH 3.0的水性环境时胃滞留系统呈现展开构造。

[0367] 实施方案66. 实施方案65的方法, 其中所述第三时间量比所述第四时间量至少长15秒。

[0368] 实施方案67. 实施方案65或66的方法, 其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统

在暴露于pH值3.0的水性环境时在不到30分钟内呈现展开构造。

[0369] 实施方案68.实施方案65-67中任一实施方案的方法,其中所述胃滞留剂型允许所述胃滞留系统在暴露于pH值3.0的水性环境时在不到15分钟内呈现所述展开构造。

[0370] 实施方案69.使用实施方案49-68中任一实施方案的方法制备的胃滞留剂型,其中所述胃滞留剂型被用于治疗患者。

[0371] 实施方案70.实施方案69的胃滞留剂型,其中所述患者为人。

[0372] 实施方案71.包衣剂型,其包含:剂型;以及对所述剂型进行反向肠溶聚合物包衣

的衣层,其中
$$\frac{\text{包衣剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣剂型的静态摩擦系数}} \leq 0.8.$$

[0373] 实施方案72.实施方案71的包衣剂型,其中所述衣层包含硬脂酸镁。

[0374] 实施方案73.实施方案71或72的包衣剂型,其中所述剂型包含片剂、胶囊或包覆胃滞留系统中的一种。

[0375] 实施方案74.实施方案73的包衣剂型,其中所述剂型包含胶囊。

[0376] 实施方案75.权利要求74的包衣剂型,其中所述胶囊胶囊化胃滞留系统。

[0377] 实施方案76.实施方案71-75中任一实施方案的包衣剂型,其中所述包衣剂型的静态摩擦系数小于0.3。

[0378] 实施方案77.实施方案71-76的包衣剂型,其中所述包衣剂型的静态摩擦系数小于0.2。

[0379] 实施方案78.实施方案71-77的包衣剂型,其中所述包衣剂型的静态摩擦系数小于0.1。

[0380] 实施方案79.实施方案71-78中任一实施方案的包衣剂型,其中

$$\frac{\text{包衣剂型的静态摩擦系数}}{\text{未包衣剂型的静态摩擦系数}} \leq 0.5.$$

[0381] 实施方案80.实施方案71-79中任一实施方案的包衣剂型,其中所述静态摩擦系数比未包衣剂型的静态摩擦系数至少小0.08。

[0382] 实施方案81.实施方案71-80中任一实施方案的包衣剂型,其中所述包衣剂型的静态摩擦系数比未包衣剂型的静态摩擦系数至少小0.15。

[0383] 实施方案82.实施方案71-81中任一实施方案的包衣剂型,其中所述包衣剂型的静态摩擦系数比未包衣剂型的静态摩擦系数至少小0.2。

[0384] 实施方案83.实施方案71-82中任一实施方案的包衣剂型,其中所述反向肠溶聚合物包含聚甲基丙烯酸酯。

[0385] 实施方案84.实施方案71-83中任一实施方案的包衣剂型,所述包衣包含10-50%重量反向肠溶聚合物。

[0386] 实施方案85.实施方案71-84中任一实施方案的包衣剂型,其中所述衣层包含抗粘剂。

[0387] 实施方案86.实施方案71-85中任一实施方案的包衣剂型,其中所述抗粘剂包含滑石粉。

[0388] 实施方案87.实施方案85或86的包衣剂型,其中所述衣层包含5-30%重量的抗粘剂。

[0389] 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或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。

[0390] 本文中对“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。

[0391] 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。

[0392] 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。

[0393] 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。

[0394] 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。

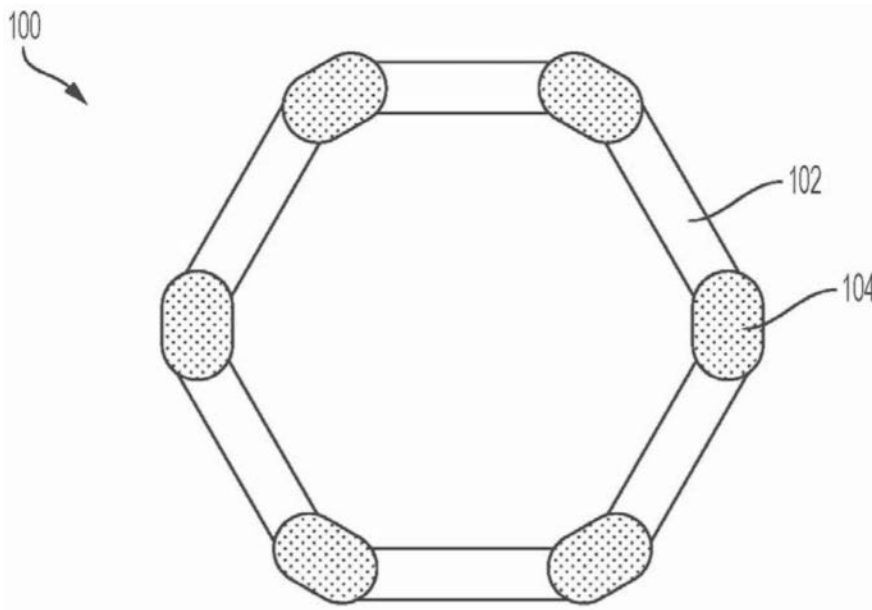


图1A

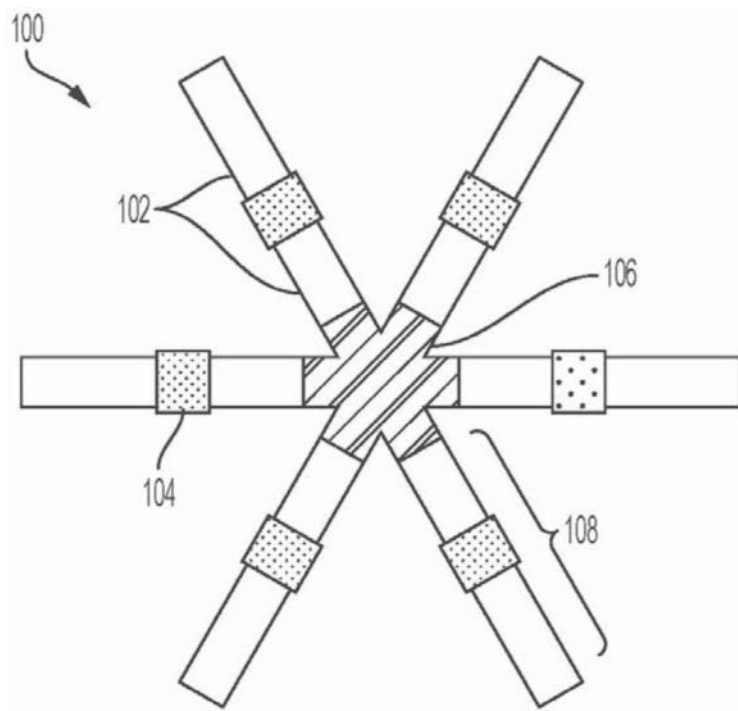


图1B

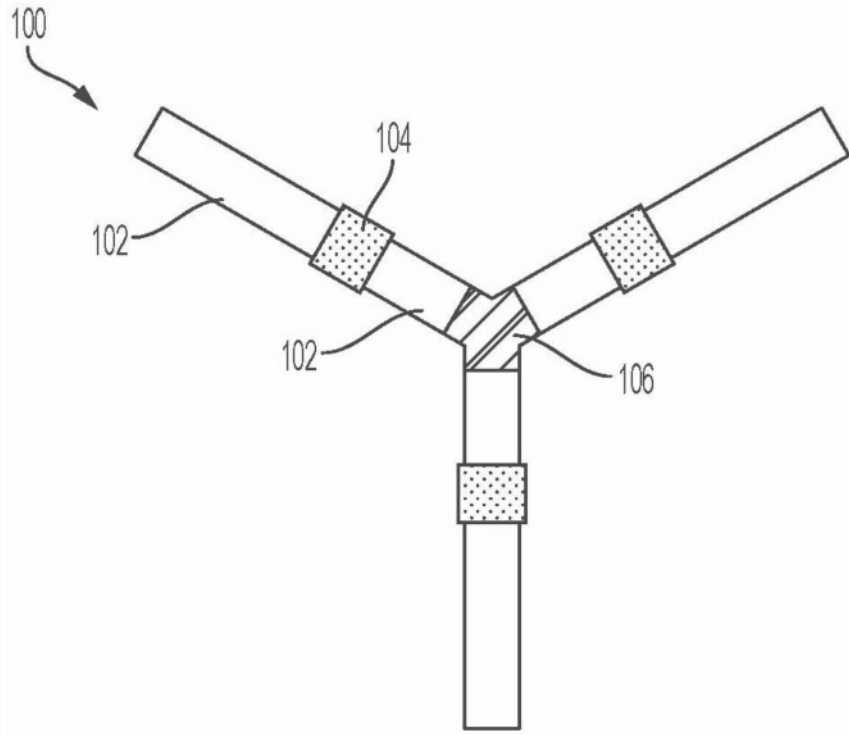


图1C

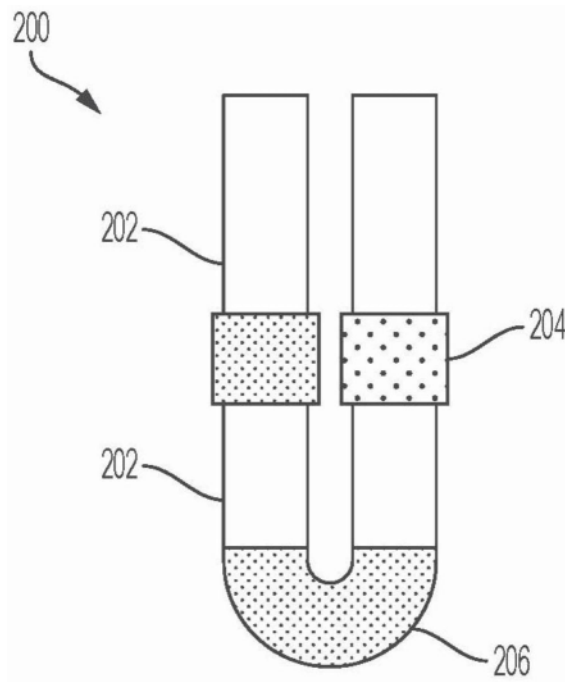


图2

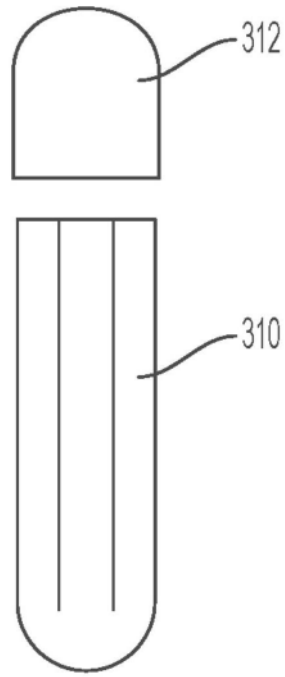


图3A

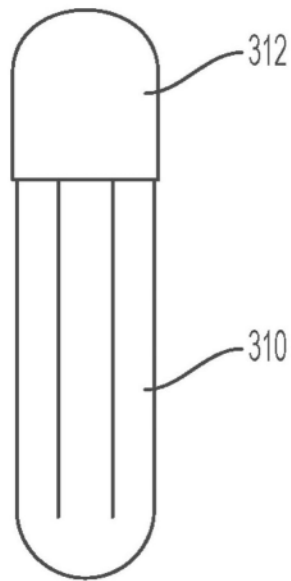


图3B

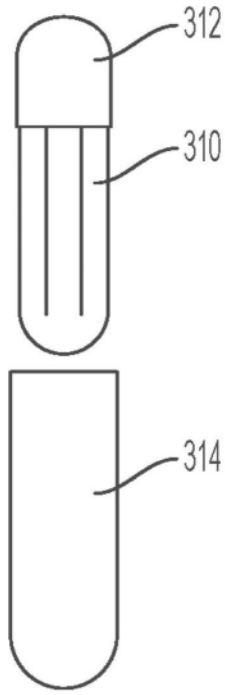


图3C

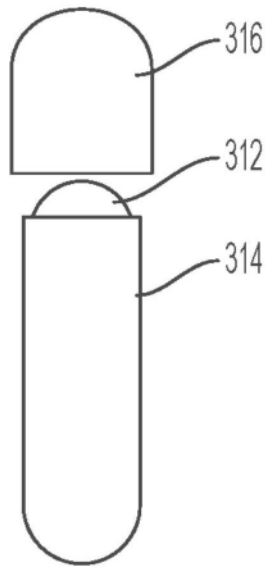


图3D

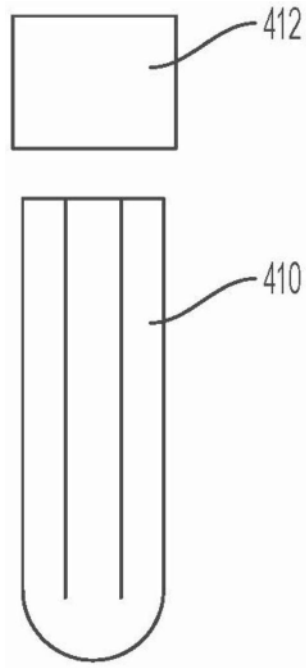


图4A

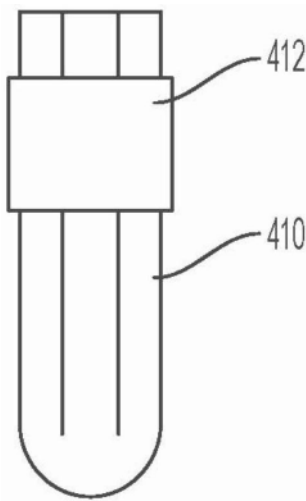


图4B

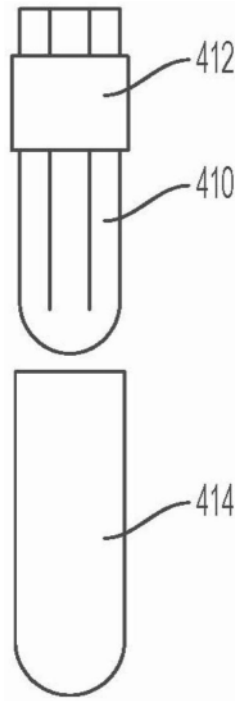


图4C

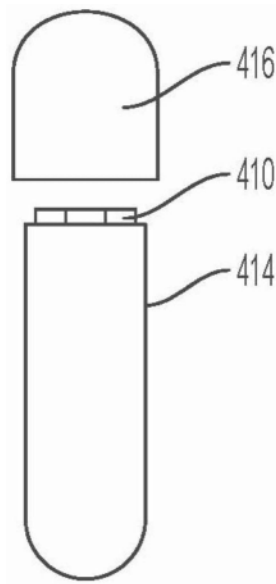


图4D

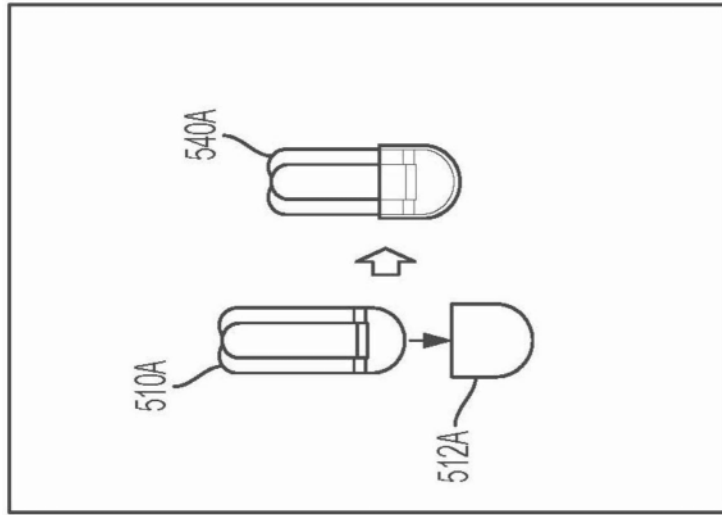


图5A

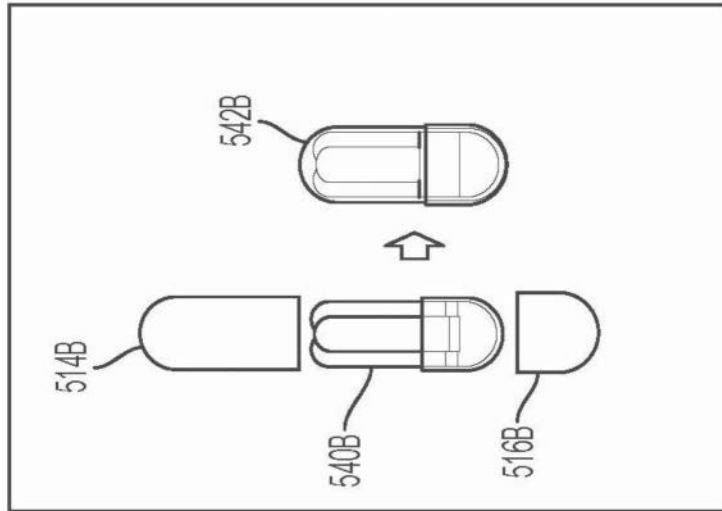


图5B

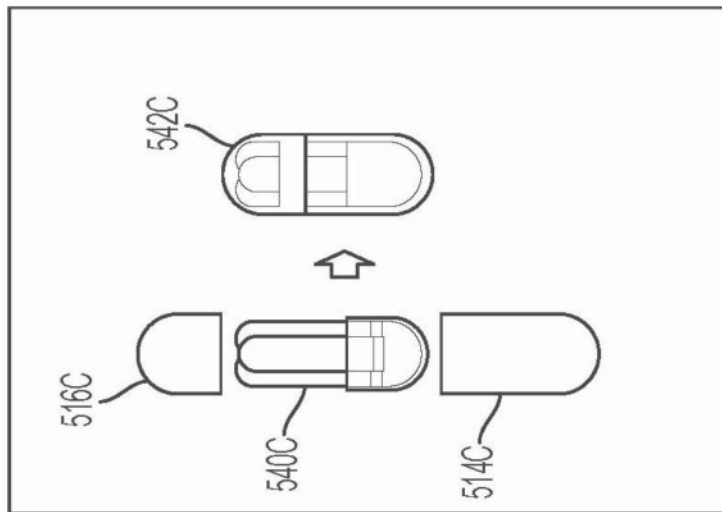


图5C

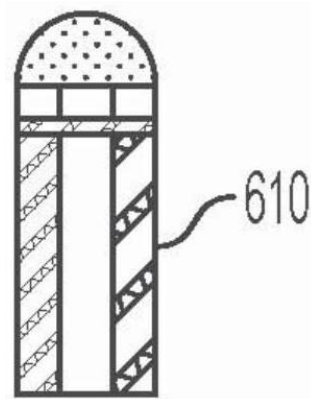


图6A

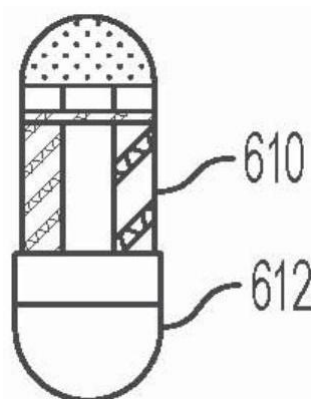


图6B

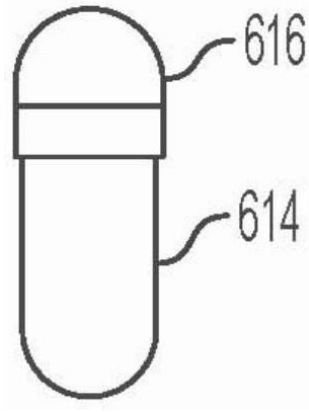


图6C

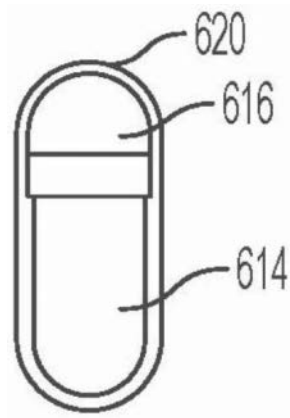


图6D

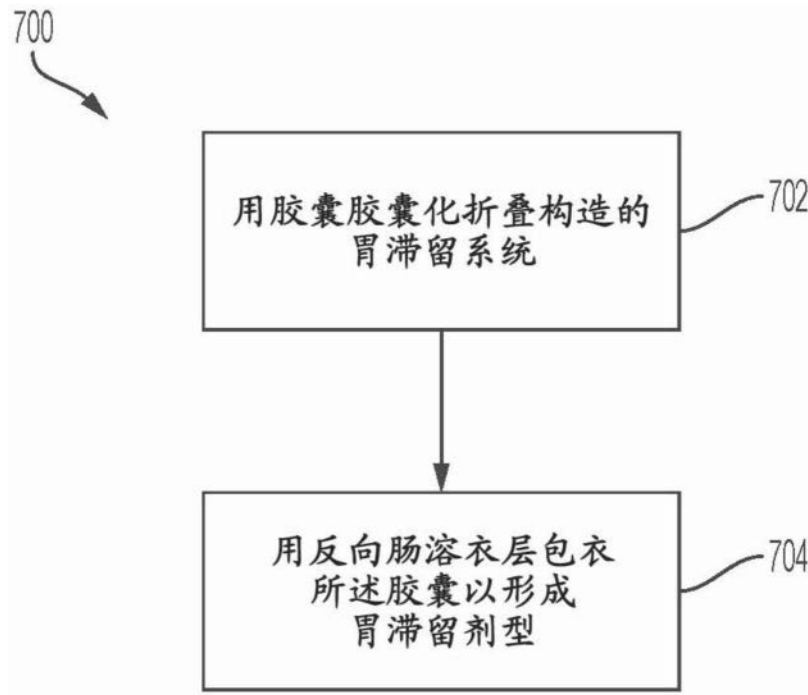


图7

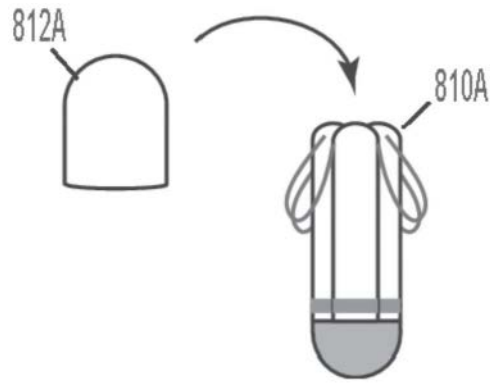


图8A



图8B

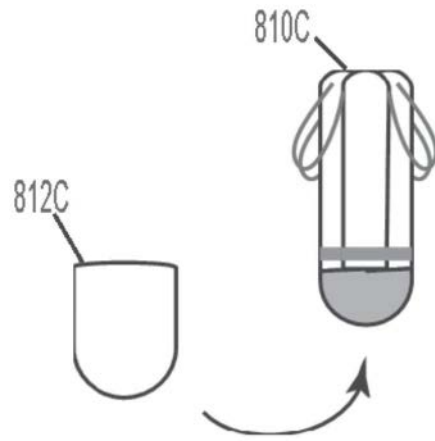


图8C

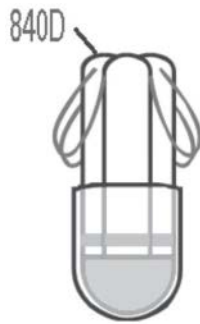


图8D

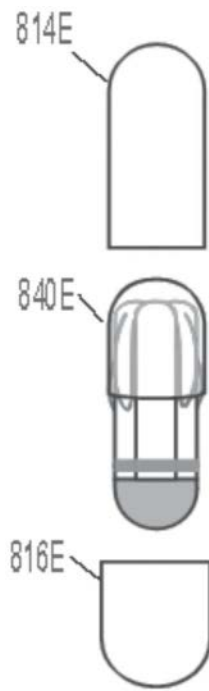


图8E

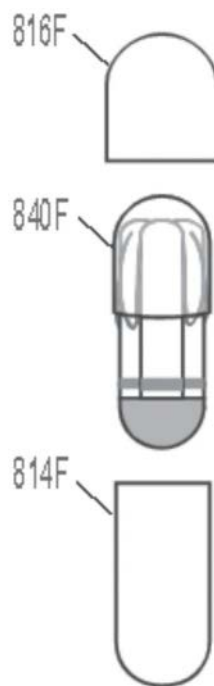


图8F



图8G

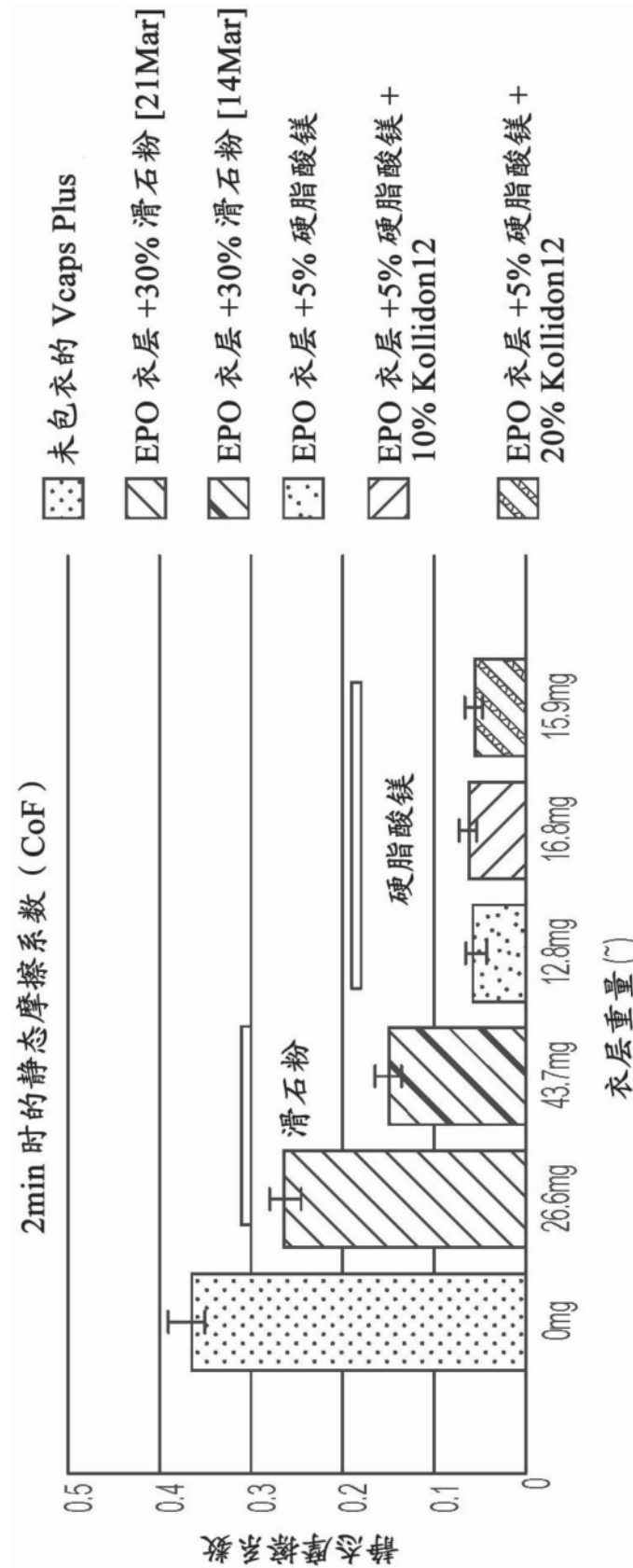


图9

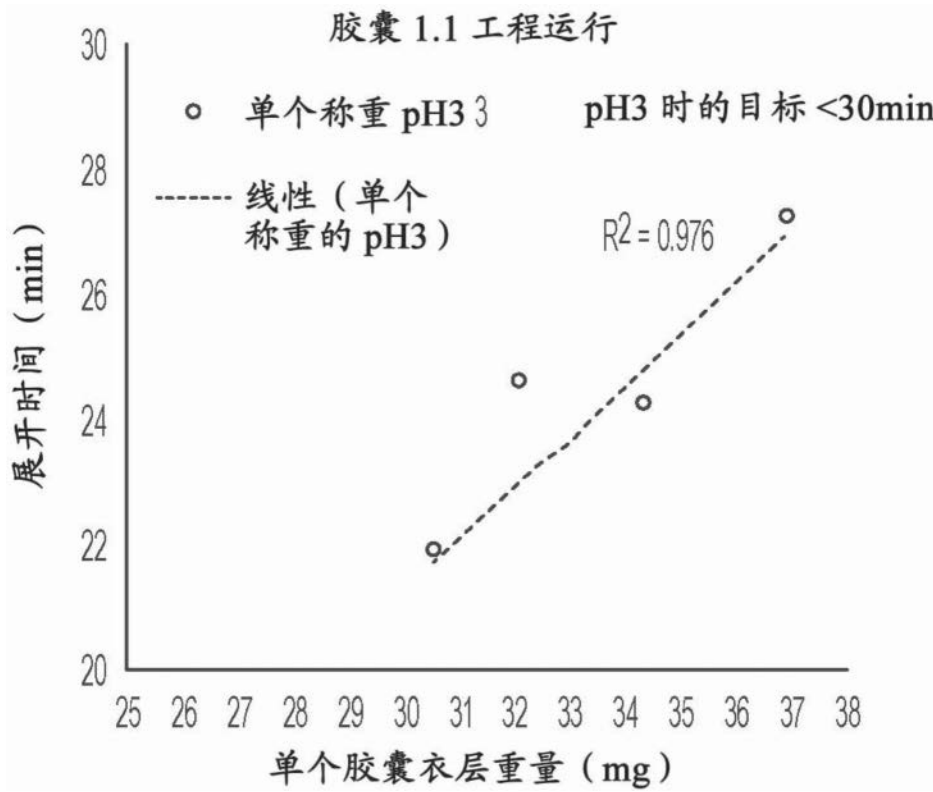


图10A

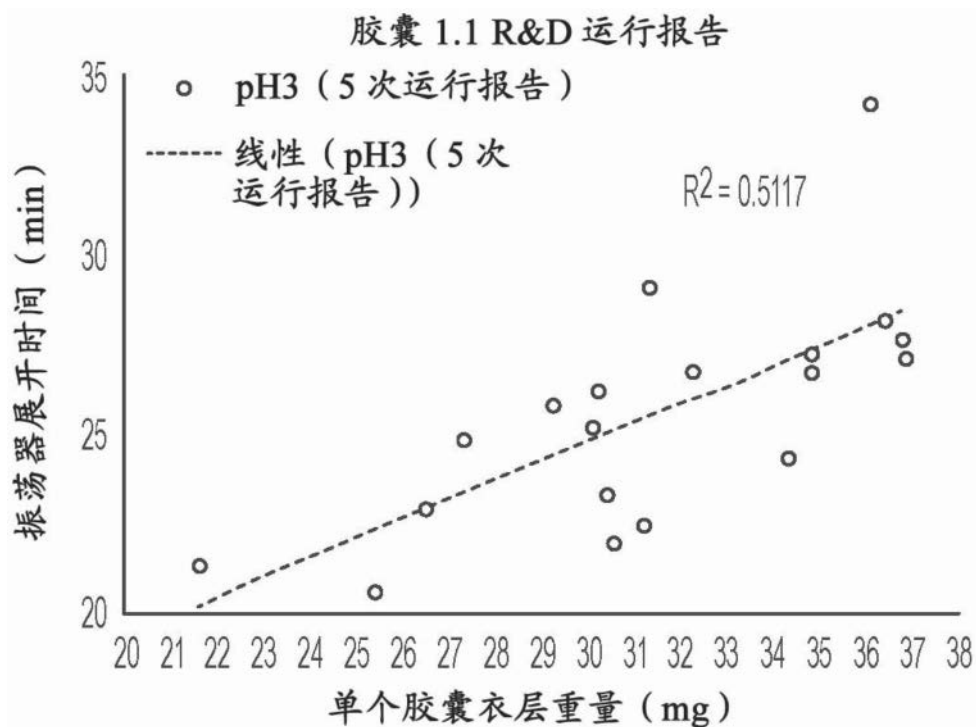


图10B

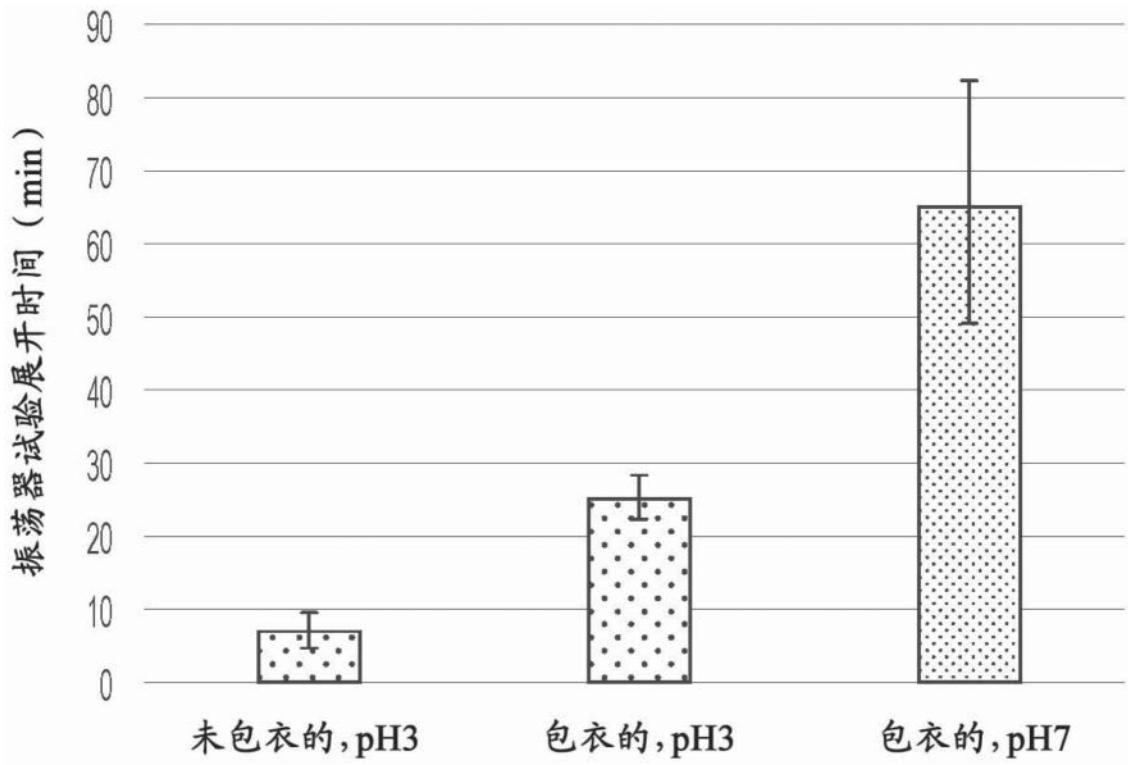


图11

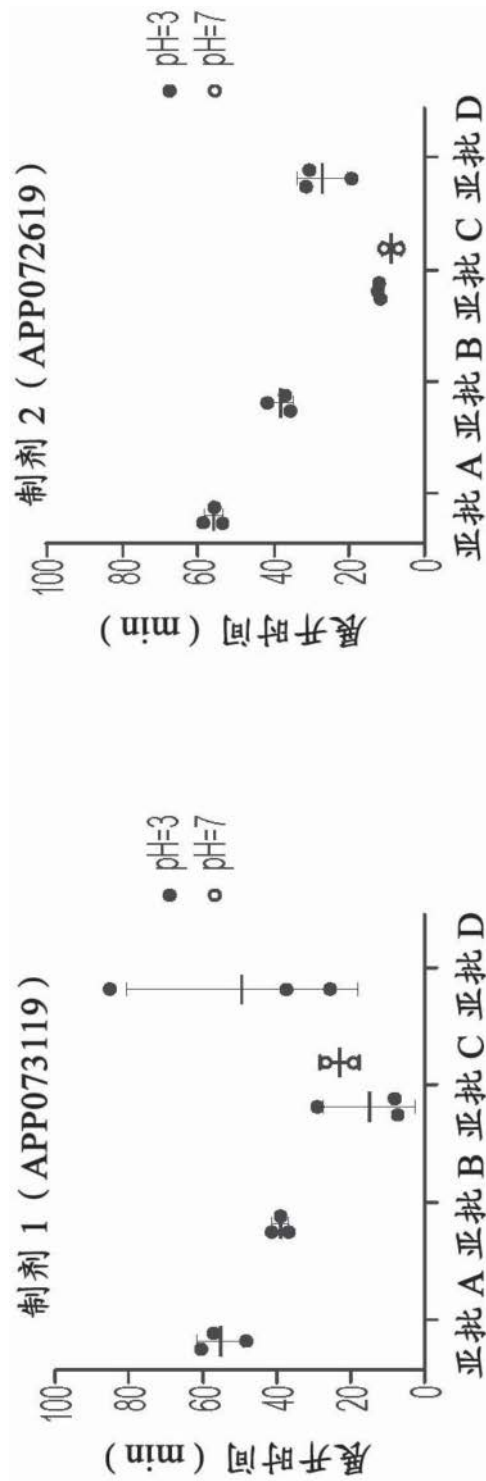


图12

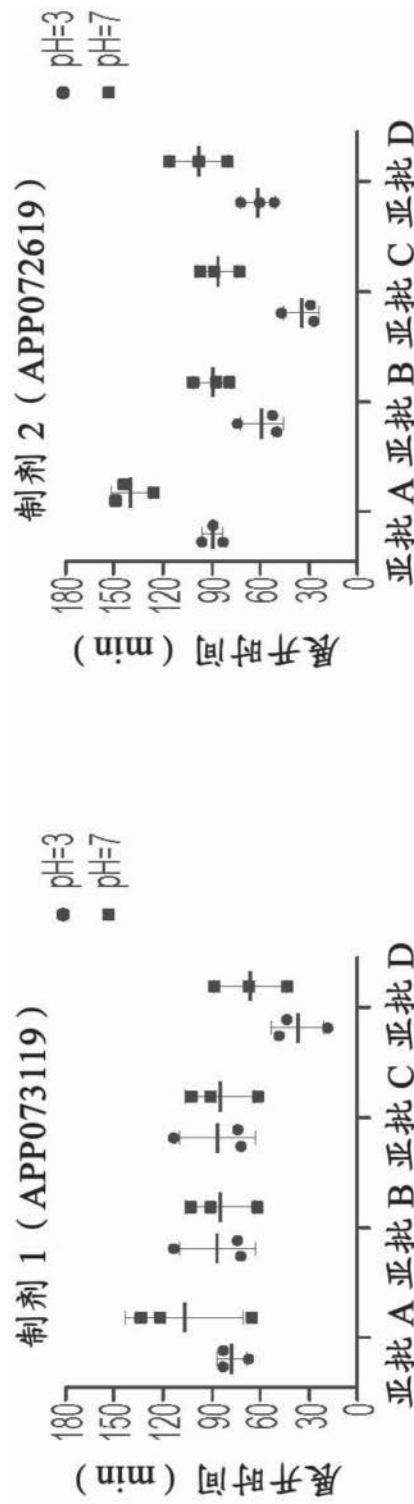


图13

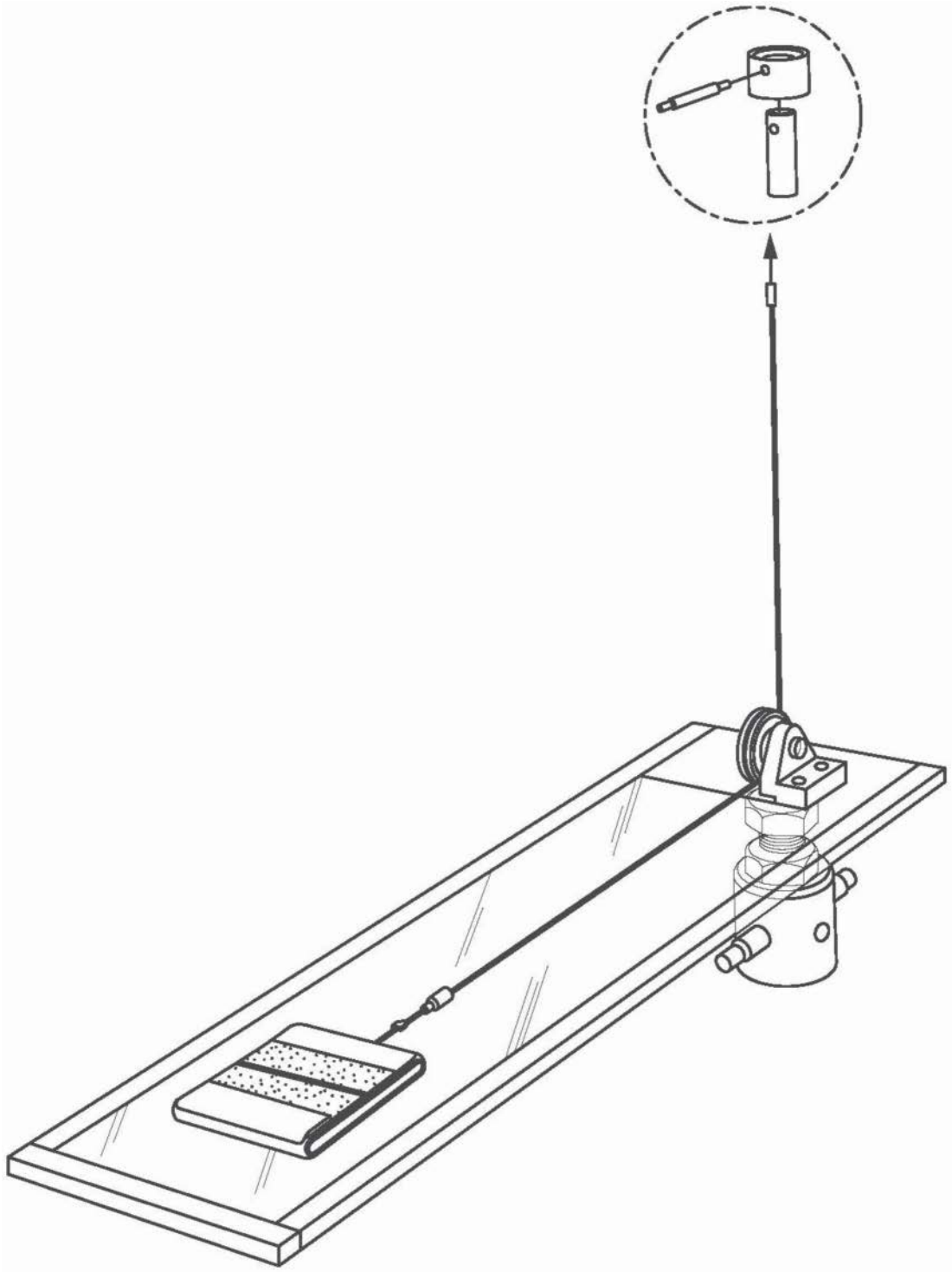


图14A

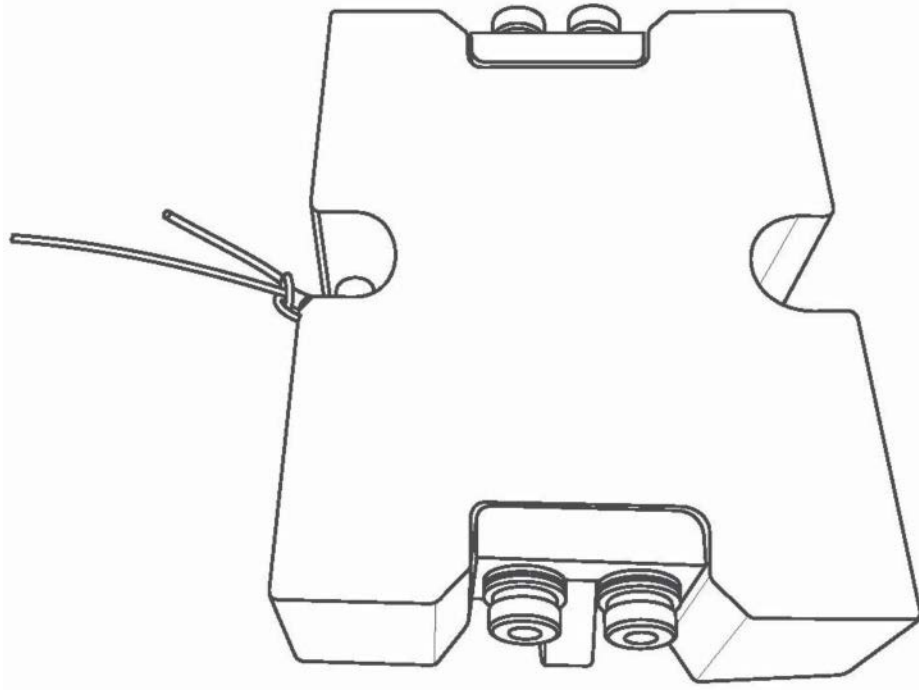


图14B

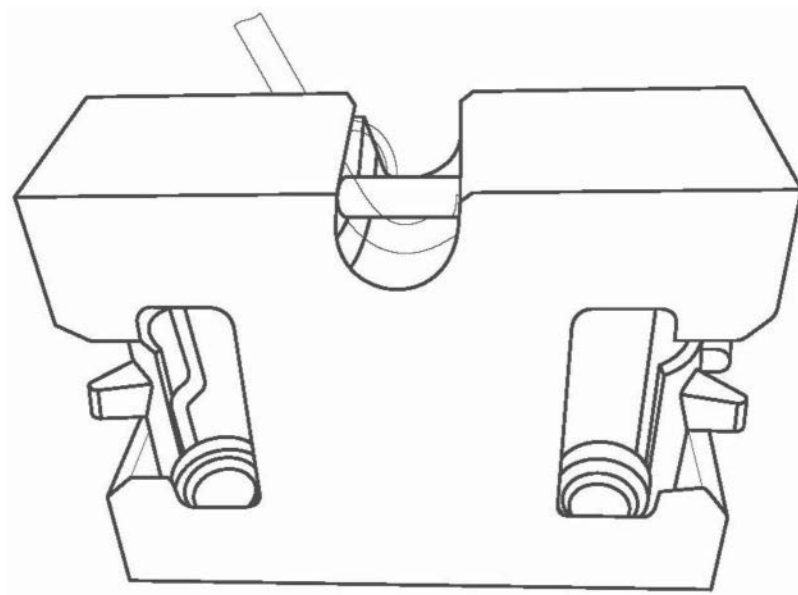


图14C