(19)国家知识产权局

(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 118766834 A
(43)申请公布日 2024.10.15

(21)申请号 202410745376.9

(22)申请日 2017.09.29

(30)优先权数据
62/402,947 2016.09.30 US
62/490,466 2017.04.26 US
62/517,718 2017.06.09 US

(62)分案原申请数据
201780074281.7 2017.09.29

(71)申请人 林德拉治疗公司
地址 美国

(72)发明人 A·贝林格 R·卡纳斯蒂
J·H·杨 B·卡特 S·扎勒
N·比海斯 S·洛 J·赖特

(74)专利代理机构 北京市中咨律师事务所 11247
专利代理师 沈晓书 黄革生

(51)Int.Cl.
A61K 9/00(2006.01)
A61K 45/00(2006.01)
A61K 31/13(2006.01)
A61K 47/32(2006.01)
A61K 47/34(2017.01)
A61K 47/38(2006.01)
A61P 25/28(2006.01)

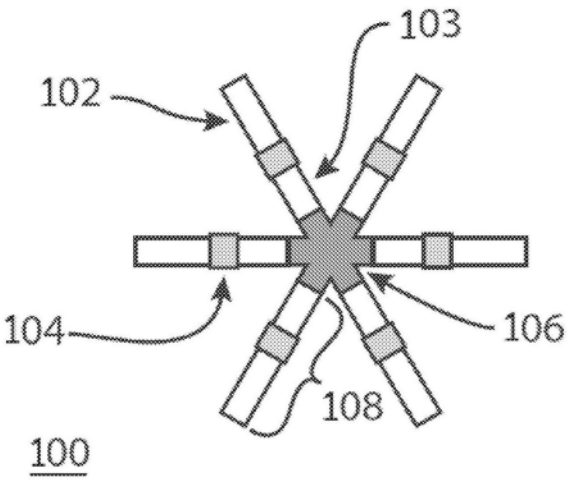
权利要求书2页 说明书114页 附图64页

(54)发明名称

用于金刚烷类药物缓释的胃驻留系统

(57)摘要

本发明涉及用于金刚烷类药物缓释的胃驻留系统。本发明提供胃驻留系统，其用于施用金刚烷类药物或其药学上可接受的盐，例如美金刚或其药学上可接受的盐，还提供制备和使用这类系统的方法。所述系统提供药物的延长释放，降低必须施用于患者的药物的使用频率。所述胃驻留系统或胃驻留系统部件，例如胃驻留系统的区段或细长构件，可以具有调节释放速率的薄膜，其提供存在于该胃驻留系统中的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的释放的良好控制。所述薄膜的一些实施方案可提供对金刚烷类药物或其药学上可接受的盐在暴露于乙醇时的突释的抵抗性。



CN 118766834 A

1.胃驻留系统,包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐,其中:

该胃驻留系统具有压紧的构型和未压紧的构型,

该胃驻留系统包含多个细长构件,其连接至中心弹性体,

其中至少一个细长构件包含:

载体聚合物,

金刚烷类药物或其药学上可接受的盐,和

涂覆在所述至少一个细长构件上的调节释放速率的聚合物薄膜;

其中该胃驻留系统被配置,以便在指定的胃驻留期限内释放金刚烷类药物或其药学上可接受的盐。

2.胃驻留系统,包含:

载体聚合物;

金刚烷类药物或其盐;且

其中在该系统在模拟胃液中的7天温育期间,在第5天期间从该系统中释放的金刚烷类药物或其盐的量为在第2天期间释放的金刚烷类药物或其盐的量的至少约40%;并且

其中在第2天时释放所述区段中金刚烷类药物或其盐总量的至少约7%,并且在第5天时释放金刚烷类药物或其盐的总量的至少约7%。

3.胃驻留系统,包含:

载体聚合物;

金刚烷类药物或其盐;且

其中在该系统在模拟胃液中的7天温育期间,在第7天期间从该系统中释放的金刚烷类药物或其盐的量为在第1天期间释放的金刚烷类药物或其盐的量的至少约20%;并且

其中在第1天时释放所述区段中金刚烷类药物或其盐总量的至少约4%,并且在第7天时释放金刚烷类药物或其盐的总量的至少约4%。

4.胃驻留系统,包含:

载体聚合物,

金刚烷类药物或其盐;且

其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置,使得在1小时内在40%乙醇/60%模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从该系统中的释放与在1小时内在100%模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从相同系统中的释放相比高不超过约40%。

5.胃驻留系统,包含:

载体聚合物,

金刚烷类药物或其盐;和

调节释放速率的聚合物薄膜,其被配置以使得在1小时内在40%乙醇/60%模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从该系统中的释放比在1小时内在40%乙醇/60%模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从第二系统中的释放低至少约40%,所述第二系统包含载体聚合物和金刚烷类药物或其盐的相同组合,但不含调节释放速率的聚合物薄膜。

6.胃驻留系统,包含:

载体聚合物,

金刚烷类药物或其盐;和

调节释放速率的聚合物薄膜,其被配置以使在初始6小时期间在模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从该系统中的释放比在初始6小时期间在模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从第二系统中的释放低至少约40%,所述第二系统包含载体聚合物和金刚烷类药物或其盐的相同组合,但不含调节释放速率的聚合物薄膜;

其中在7天期限内在模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从该系统中的释放为最初存在于该系统中的金刚烷类药物或其盐的总量的至少约60%。

7.胃驻留系统,包含:

载体聚合物;

金刚烷类药物或其盐;和

调节释放速率的聚合物薄膜,其中该聚合物薄膜被配置以便控制金刚烷类药物或其盐的释放速率,使得金刚烷类药物或其盐在模拟胃液中从所述系统中的释放速率的最佳拟合线性回归模型在7天初始期限内具有至少约0.8的决定系数R^2;并且其中该系统在7天期限的约40%-约60%时间内释放约40%-约60%的金刚烷类药物或其盐。

8.提供延长释放药物剂型的胃驻留系统,包含:

多个细长构件,其包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和载体聚合物,

其中将金刚烷类药物或其药学上可接受的盐与载体聚合物共混,使得药物或其盐均匀分布于细长构件中,和

涂覆至少一个细长构件的调节释放速率的聚合物薄膜;

其中所述多个细长构件连接至中心弹性体;并且

其中所述胃驻留系统提供金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的延长释放。

9.用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆的胃驻留系统的区段或用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆的胃驻留系统的细长构件,其通过共挤出聚合物薄膜与载体聚合物和金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的混合物以形成所述区段或细长构件而制备。

10.制备用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆的胃驻留系统的区段或用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆的胃驻留系统的细长构件的方法,包含:

共挤出聚合物薄膜与载体聚合物和金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的混合物,形成所述区段或细长构件。

用于金刚烷类药物缓释的胃驻留系统

[0001] 本申请为2017年9月29日提交的、发明名称为“用于金刚烷类药物缓释的胃驻留系统”的PCT申请PCT/US2017/054608的分案申请,所述PCT申请进入中国国家阶段的日期为2019年5月30日,申请号为201780074281.7。

[0002] 相关申请的交叉引用

[0003] 本申请要求2016年9月30日提交的美国临时专利申请号62/402,947、2017年4月26日提交的美国临时专利申请号62/490,466和2017年6月9日提交的美国临时专利申请号62/517,718的优先权权益。这些申请的全部内容作为引用并入本文作为参考。

发明领域

[0004] 本发明涉及保留在胃中延长的时间期限以缓释金刚烷类药物的系统及其使用方法。

发明背景

[0006] 药物美金刚用于治疗阿尔茨海默病,并且典型地每天施用一次或两次。鉴于与阿尔茨海默病相关的认知下降和具有阿尔茨海默病的患者的护理人员的沉重负担,需要一种剂型,其可以较不频繁地施用,例如每三天一次,每周一次等,以减少错过剂量的风险。

[0007] 胃驻留系统是用于治疗剂的递送系统,其在胃中保留一段时间期限,例如数天或一周或两周,在此期间药物或其他活性剂可从系统洗脱以在胃肠道中吸收。这类系统的实例描述于国际专利申请号WO 2015/191920和WO 2015/191925以及美国专利申请号62/245,789、62/264,795、62/245,797、62/264,799、62/264,806、62/264,811、62/342,798和62/342,815中。胃驻留系统可以避免每天服用几次药物的需要,并且对于具有认知障碍的患者和那些患者的看护者而言可具有巨大的实用性。

[0008] 胃驻留系统被设计成施用于患者的胃,典型地以胶囊的形式,其被吞咽或通过可选的施用方法(例如,管饲或胃管)导入胃中。当胶囊在胃中溶解时,系统膨胀或展开至保留在胃中的尺寸并且在期望的停留期(例如3天、7天或两周)中阻止通过幽门括约肌。这需要在期望的停留期内的机械稳定性。胃驻留系统的部分可包含与一种或多种活性剂或药物混合的载体材料。在载体材料/活性剂暴露于胃环境时,该系统在胃中停留期间释放所述活性剂。这些活性剂优选以最小的突释释放。必须谨慎地选择用于活性剂的载体材料,以提供期望的释放特性。当驻留在胃中时,该系统不应干扰食物或其他胃内容物的正常通过。该系统应在期望的停留时间结束时从胃中排出并且易于从患者体内消除。如果系统过早地从胃进入小肠,其不应引起肠梗阻,并且应当再次易于从患者体内消除。这些特征需要谨慎选择构建系统的各种材料以及系统的尺寸和布置。

[0009] 本发明描述了用于施用药物美金刚和类似药物的胃驻留系统的设计和制造的进步。与速释制剂提供的释放相比,所述胃驻留系统随时间还提供更恒定的药物释放,这减少了药物的血清血浆水平的波动。

发明概述

[0011] 本发明提供用于金刚烷类药物、包括美金刚的缓释或金刚烷的药学上可接受的盐类药物、例如美金刚的药学上可接受的盐的缓释的胃驻留系统。

[0012] 在本文公开的任意实施方案中,涉及的活性剂或其盐可以指金刚烷类药物或其药学上可接受的盐,例如美金刚;金刚烷胺;adapromine;nitromemantine;金刚乙胺;布罗曼坦(bromantane);曲金刚胺;或奈拉美生(neramexane);或美金刚、金刚烷胺、adapromine、nitromemantine、金刚乙胺、布罗曼坦、曲金刚胺或奈拉美生的药学上可接受的盐。

[0013] 在本文所述的胃驻留系统的任意实施方案中,胃驻留系统可以包含至少一个具有控制释放速率的聚合物膜或被控制释放速率的聚合物膜覆盖的区段。

[0014] 在本文所述的任意实施方案中,本发明提供胃驻留系统,其提供延长释放的药物剂型。该胃驻留系统可以包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐,例如美金刚或美金刚的药学上可接受的盐,以及适合于提供药物或其盐在水性环境中延长释放的组件。该胃驻留系统可以具有以下溶出特性,其特征在于在水性环境中最初24小时期间,存在于所述系统中的药物的初始量的约10%-20%的溶出率。该胃驻留系统可以具有溶出特性,其特征在于在水性环境中最初48小时期间,存在于所述系统中的药物的初始量的约20%-40%的溶出率。所述胃驻留系统在水性环境中每天可以洗脱约20mg至约36mg的金刚烷类药物、金刚烷类药物的药学上可接受的盐、美金刚或美金刚的药学上可接受的盐。所述胃驻留系统在水性环境中的前两天期间每天可以洗脱约20mg至约36mg的金刚烷类药物、金刚烷类药物的药学上可接受的盐、美金刚或美金刚的药学上可接受的盐。所述胃驻留系统在水性环境中的前三天期间每天可以洗脱约20mg至约36mg的金刚烷类药物、金刚烷类药物的药学上可接受的盐、美金刚或美金刚的药学上可接受的盐。所述胃驻留系统在水性环境中的前4天期间每天可以洗脱约20mg至约36mg的金刚烷类药物、金刚烷类药物的药学上可接受的盐、美金刚或美金刚的药学上可接受的盐。

[0015] 在本文所述的任意实施方案中,所述胃驻留系统在水性环境中在24小时到72小时之间的期间每24小时期限可以洗脱约20mg至约36mg的金刚烷类药物、金刚烷类药物的药学上可接受的盐、美金刚或美金刚的药学上可接受的盐。所述胃驻留系统在水性环境中在24小时到96小时之间的期间每24小时期限可以洗脱约20mg至约36mg的金刚烷类药物、金刚烷类药物的药学上可接受的盐、美金刚或美金刚的药学上可接受的盐。所述胃驻留系统在水性环境中在48小时到96小时之间的期间每24小时期限可以洗脱约20mg至约36mg的金刚烷类药物、金刚烷类药物的药学上可接受的盐、美金刚或美金刚的药学上可接受的盐。所述水性环境可以是人类患者的胃。水性环境可以是哺乳动物的胃。水性环境可以是猪、狗或猫的胃。水性环境可以是模拟胃液。水性环境可以是禁食态模拟胃液。水性环境可以是进食态模拟胃液。水性环境可以是0.1N HCl。

[0016] 在本文所述的任意实施方案中,当施用于人类患者时,如本文所公开的胃驻留系统可以具有约4天或至少约4天的胃驻留时间。在一些实施方案中,当施用于人类患者时,如本文所公开的胃驻留系统可以具有约4天到约8天的胃驻留期限。在一些实施方案中,当施用于人类患者时如本文所公开的胃驻留系统可以具有约4天到约10天的胃驻留期限。在一些实施方案中,当施用于人类患者时,如本文所公开的胃驻留系统可以具有约7天或至少约7天的胃驻留期限。在一些实施方案中,当施用于人类患者时,如本文所公开的胃驻留系统

可以具有约7天到约10天的胃驻留期限。

[0017] 在本文所述的胃驻留系统的任意实施方案中,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐在40%乙醇/60%0.1N HCl水溶液中的释放与在0.1N HCl中相同时间期限内的释放相比增加不超过约40%;或在40%乙醇/60%模拟胃液中的释放与在模拟胃液中相同时间期限内的释放相比增加不超过约40%;或在40%乙醇/60%禁食态模拟胃液中的释放与在禁食态模拟胃液中相同时间期限内的释放相比增加不超过约40%;或在40%乙醇/60%进食态模拟胃液中的释放与在进食态模拟胃液中相同时间期限内的释放相比增加不超过约40%。所述时间期限可以为约15分钟、约30分钟、约45分钟、约60分钟、约90分钟或约120分钟。

[0018] 本文所述的胃驻留系统可以包含金刚烷类药物或其药学上可接受的盐,其与适合于提供药物或其盐的延长释放的成分共混。适合于提供药物或其盐的延长释放的成分可以包括载体聚合物和至少一种另外的赋形剂。

[0019] 在一些实施方案中,本发明提供胃驻留系统,其包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐,其中该胃驻留系统的特征在于如下特征的一个或多个:a)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征(profile),其特征在于将单个胃驻留系统施用于人类患者后,约25小时±15小时的药物t_{max};b)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于对人类患者施用单个胃驻留系统后约1ng/mL/mg±0.5ng/mL/mg的C_{max}/D,其中D为以毫克计的胃驻留系统中药物的总质量;c)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于对人类患者施用单个胃驻留系统后约1ng/mL/mg±0.5ng/mL/mg的C_{max}/D',其中D'为以毫克计的在胃中的驻留期间从胃驻留系统中释放的药物的总质量;d)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于将单个胃驻留系统施用于人类患者后,约55小时-ng/mL/mg±25小时-ng/mL/mg的0-72小时的药物AUC/D;或e)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于将单个胃驻留系统施用于人类患者后,约55小时-ng/mL/mg±25小时-ng/mL/mg的0-72小时的药物AUC/D'。

[0020] 在一些实施方案中,本发明提供胃驻留系统,其包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐,其中该胃驻留系统提供稳态的人体内血浆特征,其特征在于约40%±35%的波动F。

[0021] 在本文所述的任意实施方案中,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐可以包含美金刚或可以包含美金刚的药学上可接受的盐,例如约25mg至约40mg的美金刚或其药学上可接受的盐,例如约28mg的美金刚或其药学上可接受的盐。

[0022] 在一些实施方案中,本发明提供包含美金刚或其药学上可接受的盐的胃驻留系统,其中该胃驻留系统的特征在于如下特征的一个或多个:a)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于将单个胃驻留系统施用于人类患者后,约25小时±15小时的药物t_{max};b)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于对人类患者施用单个胃驻留系统后约1ng/mL/mg±0.5ng/mL/mg的C_{max}/D,其中D为以毫克计的胃驻留系统中药物的总质量;c)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于对人类患者施用单个胃驻留系统后约1ng/mL/mg±0.5ng/mL/mg的C_{max}/D',其中D'为以毫克计的在胃中的驻留期间从胃驻留系统中释放的药物的总质量;d)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于将单个胃驻留系统施用于人类患者后,约55小时-ng/mL/mg±25小时-ng/mL/mg的0-72小时的药物AUC/D;或e)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于将单个胃驻留系统施用于人类患

者后,约55小时-ng/mL/mg±25小时-ng/mL/mg的0-72小时的药物AUC/D';f)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于将单个胃驻留系统施用于人类患者后,约30ng/mL±15ng/mL的C_{max};和g)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于将单个胃驻留系统施用于人类患者后,约1500小时-ng/mL±750小时-ng/mL的0-72小时的药物AUC。在一些实施方案中,本发明提供包含美金刚或其药学上可接受的盐的胃驻留系统,其中该胃驻留系统的特征在于如下特征的一个或多个:a)所述胃驻留系统在稳态时提供人体内血浆特征,其具有约140ng/mL±50ng/mL的$C_{max,ss}$;b)所述胃驻留系统在稳态时提供人体内血浆特征,其具有约90ng/mL±40ng/mL的$C_{min,ss}$,条件是$C_{min,ss}$小于$C_{max,ss}$;c)所述胃驻留系统在稳态时提供人体内血浆特征,其具有约115ng/mL±15ng/mL的$C_{ave,ss}$,条件是$C_{ave,ss}$大于$C_{min,ss}$且$C_{ave,ss}$小于$C_{max,ss}$;和d)所述胃驻留系统在稳态时提供人体内血浆特征,其具有约2750小时-ng/mL±750小时-ng/mL的AUC_{τ},其中τ(tau)是给药间隔;给药间隔可以约为4天、约5天、约6天、约7天、约8天、约9天或约10天,优选7天或约7天。所述胃驻留系统可以包含约140mg至约420mg的美金刚或其药学上可接受的盐,约140mg至约280mg的美金刚或其药学上可接受的盐,或约196mg或约200mg的美金刚或其药学上可接受的盐。所述胃驻留系统可以包含约20mg至约60mg的美金刚或其药学上可接受的盐,约20mg至约40mg的美金刚或其药学上可接受的盐,或约28mg的美金刚或其药学上可接受的盐。

[0023] 在本文所述的任意实施方案中,本发明提供胃驻留系统,其包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐,其中该胃驻留系统具有压紧的构型和未压紧的构型,该胃驻留系统包含与中心弹性体连接的多个细长构件,每个细长构件包含至少两个通过连接物连接的区段,其中所述连接物被配置为在指定的胃驻留期限后减弱或降解以使胃驻留系统通过幽门(例如,在指定的胃驻留期限后,连接物可以软化并且变成易弯曲的,或连接物不再连接每个构件的至少两个区段);并且其中细长构件的区段包含载体聚合物和金刚烷类药物或其药学上可接受的盐,或细长构件的区段包含:a)载体聚合物;b)至少一种赋形剂;和c)金刚烷类药物或其药学上可接受的盐;其中胃驻留系统被配置为在指定的胃驻留期限内释放金刚烷类药物或其药学上可接受的盐。金刚烷类药物或其药学上可接受的盐可以为美金刚或其药学上可接受的盐。至少一个连接物可以包含肠溶聚合物,或可以包含在水性环境中以时间依赖性方式降解的聚合物。所述系统的胃驻留期限可为约4天、至少约4天、约7天或至少约7天。所述系统的胃驻留期限可为约4天到约10天、约4天到约8天或约7天到约10天。

[0024] 在本文所述的任意实施方案中,本发明可以提供胃驻留系统,其包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐,其中该胃驻留系统具有压紧的构型和未压紧的构型,该胃驻留系统包含通过连接物与中心弹性体连接的多个细长构件,其中所述连接物被配置为在指定的胃驻留期限后减弱或降解以使胃驻留系统通过幽门(例如,在指定的胃驻留期限后,连接物可以软化并且变成易弯曲的,或连接物不再将细长构件连接至中心弹性体)。所述细长构件包含载体聚合物和金刚烷类药物或其药学上可接受的盐。在另一个实施方案中,所述细长构件还包含至少一种赋形剂。所述胃驻留系统被配置为在指定的胃驻留期限内释放金刚烷类药物或其药学上可接受的盐。金刚烷类药物或其药学上可接受的盐可以为美金刚或其药学上可接受的盐。至少一个连接物可以包含肠溶聚合物或可以包含在水性环境中以时间依赖性方式降解的聚合物。所述系统的胃驻留期限可以约为4天、至少约4

天、约7天或至少约7天。所述系统的胃驻留期限可以约为4天到约10天、约4天到约8天或约7天到约10天。

[0025] 在本文公开的任意胃驻留系统中,载体聚合物可以为聚己内酯。可以将一种或多种另外的赋形剂与载体聚合物混合。所述一种或多种另外的赋形剂可以选自可溶性赋形剂、不溶性芯吸(wicking)赋形剂、可降解赋形剂、不溶性可溶胀赋形剂和表面活性剂。所述一种或多种另外的赋形剂可以选自P407、Eudragit E、PEG、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、聚乙烯醇(PVA)、Eudragit RS、Eudragit RL、PLA、PLGA、PLA-PCL、聚二噁烷酮、交聚维酮、交联羧甲基纤维素、HPMCAS、卵磷脂、牛磺胆酸盐、SDS、Soluplus、脂肪酸、Kolliphor RH40;以及二噁烷酮和乙二醇的线性嵌段共聚物;丙交酯和乙二醇的线性嵌段共聚物;丙交酯、乙二醇、碳酸三甲酯和己内酯的线性嵌段共聚物;丙交酯、乙交酯和乙二醇的线性嵌段共聚物;乙交酯、聚乙二醇和乙二醇的线性嵌段共聚物;己内酯和乙交酯的线性共聚物;乙交酯、己内酯和碳酸三亚甲酯的多轴嵌段共聚物;乙交酯、碳酸三亚甲酯和丙交酯的多轴嵌段共聚物;乙交酯、碳酸三亚甲酯和聚琥珀酸丙烯酯的多轴嵌段共聚物;己内酯、丙交酯、乙交酯和碳酸三亚甲酯的多轴嵌段共聚物;乙交酯、碳酸三亚甲酯和己内酯的多轴嵌段共聚物;和丙交酯、己内酯和碳酸三亚甲酯的线性嵌段共聚物,例如二噁烷酮(80%)和乙二醇(20%)的线性嵌段共聚物;丙交酯(60%)和乙二醇(40%)的线性嵌段共聚物;丙交酯(68%)、乙二醇(20%)、碳酸三甲酯(10%)和己内酯(2%)的线性嵌段共聚物;丙交酯(88%)、乙交酯(8%)和乙二醇(4%)的线性嵌段共聚物;乙交酯(67%)、聚乙二醇(28%)和乙二醇(5%)的线性嵌段共聚物;己内酯(95%)和乙交酯(5%)的线性共聚物;乙交酯(68%)、己内酯(29%)和碳酸三亚甲酯(3%)的多轴嵌段共聚物;乙交酯(86%)、碳酸三亚甲酯(9%)和丙交酯(5%)的多轴嵌段共聚物;乙交酯(70%)、碳酸三亚甲酯(27%)和聚琥珀酸丙烯酯(2%)的多轴嵌段共聚物;己内酯(35%)、丙交酯(34%)、乙交酯(17%)和碳酸三亚甲酯(14%)的多轴嵌段共聚物;乙交酯(55%)、碳酸三亚甲酯(25%)和己内酯(20%)的多轴嵌段共聚物;和丙交酯(39%),己内酯(33%)和碳酸三亚甲酯(28%)的线性嵌段共聚物。

[0026] 在本文公开的任意胃驻留系统中,当至少一个连接物为肠溶聚合物时,该肠溶聚合物可以选自聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸琥珀酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸甲基纤维素、邻苯二甲酸乙基羟基纤维素、聚乙烯基乙酸酯邻苯二甲酸酯、聚乙烯基丁酸酯乙酸酯、乙酸乙烯酯-马来酸酐共聚物、苯乙烯-马来酸一酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸-丙烯酸辛酯共聚物;及其共聚物、混合物、共混物和组合。

[0027] 在本文公开的具有中心弹性体任意胃驻留系统中,中心弹性体可以包含硅酮橡胶。

[0028] 在本文公开的任意胃驻留系统中,该系统还可以包含分散剂,其选自二氧化硅、亲水性烟雾二氧化硅、硬脂酸盐、硬脂酸钙、硬脂酸镁、微晶纤维素、羧甲基纤维素、疏水性胶体二氧化硅、羟丙甲纤维素、硅酸镁铝、磷脂、聚氧乙烯硬脂酸酯、硬脂酸锌、藻酸、卵磷脂、脂肪酸、十二烷基硫酸钠、无毒性金属氧化物、氧化铝、多孔无机材料和极性无机材料。

[0029] 在本文公开的任意胃驻留系统中,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐可以包含排列在载体聚合物中的颗粒形式的美金刚或其药学上可接受的盐的颗粒,其中至少约80%

的颗粒团具有直径约1微米至约50微米的尺寸。

[0030] 在本文公开的任意胃驻留系统中,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐为美金刚或其药学上可接受的盐,并且胃驻留系统可以包含约150mg至约350mg的美金刚或其药学上可接受的盐。

[0031] 在本文所述的任意实施方案中,本发明提供金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的延长释放制剂,其包含约10%至约30%的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐;约0.1%至约4%的二氧化硅;约5%至约30%的丙烯酸酯聚合物或共聚物;和约0.2%至约10%的聚亚烷基二醇;其中组合物的其余部分包含聚内酯。该制剂还可以包含约0.1%至约2%的抗氧化剂材料。抗氧化剂材料可以包含一种或多种化合物,其选自维生素E、生育酚、维生素E酯、生育酚酯、抗坏血酸或胡萝卜素,例如α-生育酚、琥珀酸维生素E、琥珀酸α-生育酚、乙酸维生素E、乙酸α-生育酚、烟酸维生素E、烟酸α-生育酚、亚油酸维生素E或亚油酸α-生育酚。(维生素E可以指α-生育酚、β-生育酚、γ-生育酚、δ-生育酚、α-生育三烯酚、β-生育三烯酚、γ-生育三烯酚或δ-生育三烯酚或上述任意两种或多种的任意组合。)二氧化硅可以包含亲水性烟雾二氧化硅颗粒。丙烯酸酯聚合物或共聚物可以包含丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸三甲基铵基乙酯的共聚物,例如包含摩尔比约为1:2:0.1的丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸三甲基铵基乙酯的共聚物。聚亚烷基二醇可以选自聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)以及PEG和PPG的嵌段共聚物。当聚亚烷基二醇包含PEG和PPG的嵌段共聚物时,它可以包含式$H-(OCH_2CH_2)_x-(O-CH(CH_3)CH_2)_y-(OCH_2CH_2)_z-OH$的共聚物,其中x和z约为101,且y约为56。聚内酯可以包含聚己内酯,例如具有约60,000-约100,000的平均M_n、约75,000-约85,000的平均M_n或约80,000的平均M_n的聚己内酯。在本文公开的任意实施方案中,包括上述实施方案,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐可以选自美金刚;金刚烷胺;adapromine;nitromemantine;金刚乙胺;布罗曼坦;曲金刚胺;和奈拉美生;和美金刚、金刚烷胺、adapromine、nitromemantine、金刚乙胺、布罗曼坦、曲金刚胺和奈拉美生的药学上可接受的盐。在本文公开的任意实施方案中,包括上述实施方案,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐可以为美金刚或其药学上可接受的盐。在本文公开的任意实施方案中,包括上述实施方案,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐可以为美金刚。在本文公开的任意实施方案中,包括上述实施方案,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐可以为美金刚的药学上可接受的盐。在本文公开的任意实施方案中,包括上述实施方案,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐可以为盐酸美金刚。

[0032] 在本文所述的任意实施方案中,本发明可以提供一个或多个细长构件,其由包含如本文所述的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的延长释放制剂的材料形成。在一些实施方案中,本发明提供包含一个或多个细长构件的胃驻留系统,所述细长构件由包含如本文所述的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的延长释放制剂的材料形成。

[0033] 在另外的实施方案中,本发明提供制备胃驻留系统的方法,包含制备由包含如本文所述的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的延长释放的任意制剂的材料形成的至少3个细长构件;和使所述细长构件连接至中心弹性体,以形成具有从中心弹性体径向突出的细长构件的胃驻留系统。

[0034] 在另外的实施方案中,本发明提供在需要治疗神经或精神障碍的个体中治疗神经或精神障碍的方法,包含对该个体施用如本文公开的任意胃驻留系统。所述神经或精神障

碍可以为阿尔茨海默病。所述神经或精神障碍可以为痴呆。所述神经或精神障碍可以为Lewy体痴呆。所述神经或精神障碍可以为HIV-相关痴呆。所述神经或精神障碍可以为血管性痴呆。所述神经或精神障碍可以为器质性脑病综合征。所述神经或精神障碍可以为痉挛状态。所述神经或精神障碍可以为中风或中风后果。所述神经或精神障碍可以为孤独症谱疾病。所述神经或精神障碍可以为帕金森病。所述神经或精神障碍可以为神经性疼痛。所述神经或精神障碍可以为注意缺陷/多动症(ADHD)。所述神经或精神障碍可以为强迫症(OCD)。所述神经或精神障碍可以为严重抑郁。

[0035] 在另外的实施方案中,本发明提供治疗需要治疗青光眼的个体的青光眼的方法,包含对该个体施用如本文公开的任意胃驻留系统。

[0036] 在另外的实施方案中,本发明提供治疗需要治疗病毒感染的个体的病毒感染的方法,包含对该个体施用如本文公开的任意胃驻留系统。所述病毒感染可以为流感。

[0037] 在本文公开的治疗方法的任意实施方案中,可以在至少约1个月、至少约2个月、至少约3个月或不定期或至多约1个月、约2个月或约3个月的期限内基于约每周给患者施用胃驻留系统。

[0038] 本发明还提供了用于施用金刚烷类药物或其盐的胃驻留系统,其具有被调节释放速率的聚合物薄膜覆盖的区段或细长构件,这类胃驻留系统的细长构件具有被调节释放速率的聚合物薄膜覆盖的区段,被适用于这类胃驻留系统的调节释放速率的聚合物薄膜覆盖的区段和被适用于这类胃驻留系统的调节释放速率的聚合物薄膜覆盖的细长构件。还提供了制备包含金刚烷类药物及其盐的区段、细长构件和胃驻留系统的方法。还提供了包含金刚烷类药物及其盐的胃驻留系统的使用方法。

[0039] 在另外的实施方案中,本发明提供胃驻留系统的区段,该区段包含载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;和被配置以控制金刚烷类药物释放速率的调节释放速率的聚合物薄膜,其中当区段在模拟胃液中的7天温育期间,在第5天期间释放的金刚烷类药物或其盐的量至少约为第2天期间释放的金刚烷类药物或其盐的量的40%;并且其中在第2天时释放在区段中金刚烷类药物的总量的至少约7%,并且在第5天时释放金刚烷类药物总量的至少约7%。

[0040] 在另外的实施方案中,本发明提供胃驻留系统的区段,该区段包含载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;和被配置以控制金刚烷类药物释放速率的调节释放速率的聚合物薄膜,其中当区段在模拟胃液中的7天温育期间,在第7天期间从区段中释放的金刚烷类药物或其盐的量至少约为第1天期间释放的金刚烷类药物或其盐的量的20%;并且其中在第1天时释放在区段中金刚烷类药物的总量的至少约4%,并且在第7天时释放金刚烷类药物总量的至少约4%。

[0041] 在另外的实施方案中,本发明提供胃驻留系统的区段,该区段包含载体聚合物、金刚烷类药物或其盐;和被配置以控制金刚烷类药物释放速率的调节释放速率的聚合物薄膜,其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置,使得在1小时内在40%乙醇/60%模拟胃液中金刚烷类药物从区段中的释放与在1小时内在100%模拟胃液中金刚烷类药物从等同区段中的释放相比不超过约多出40%。

[0042] 在另外的实施方案中,本发明提供胃驻留系统的区段,该区段包含载体聚合物、金刚烷类药物或其盐;和被配置以控制金刚烷类药物释放速率的调节释放速率的聚合物薄

膜,其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置,使得在1小时内在40％乙醇/60％模拟胃液中金刚烷类药物从区段中的释放低于在1小时内在40％乙醇/60％模拟胃液中金刚烷类药物从第二区段中的释放至少约40％,第二区段包含载体聚合物和金刚烷类药物或其盐的相同组合,但不含调节释放速率的聚合物薄膜。

[0043] 在另外的实施方案中,本发明提供胃驻留系统的区段,该区段包含载体聚合物、金刚烷类药物或其盐;和被配置以控制金刚烷类药物释放速率的调节释放速率的聚合物薄膜,其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置,使得在初始6小时期间金刚烷类药物在模拟胃液中从该区段中的释放低于在初始6小时期间金刚烷类药物在模拟胃液中从第二区段中的释放至少约40％,第二区段包含载体聚合物和金刚烷类药物或其盐的相同组合,但不含调节释放速率的聚合物薄膜;并且其中在7天期限内在模拟胃液中金刚烷类药物从该区段中的释放为原始存在于该区段中的金刚烷类药物的总量的至少约60％、至少70％或至少80％。

[0044] 在另外的实施方案中,本发明提供胃驻留系统的区段,该区段包含载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其中该聚合物薄膜被配置,以控制金刚烷类药物的释放速率,使得在模拟胃液中金刚烷类药物从区段中的释放速率的最佳拟合线性回归模型在7天初始期限内具有至少约0.8、至少0.85或至少0.9的决定系数R^2;并且其中区段在7天期限的约40％至约60％时间内释放约40％至约60％的金刚烷类药物或其盐。

[0045] 在另外的实施方案中,本发明提供胃驻留系统的区段,该区段包含载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其中该聚合物薄膜被配置,以控制金刚烷类药物在模拟胃液中在7天期限内从区段中的释放速率,使得在7天的任意一天内从该区段中的释放速率与7天内从该区段中平均每日总释放相比的变化不超过约25％。

[0046] 在本文所述的本发明的任意实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜可以包含一种或多种聚酯材料。聚合物薄膜可以包含具有如下形式的重复单元的聚酯:-R^1-O-C(=O)-,其中R^1选自C_1-C_{12}亚烷基、包含2-12个碳原子的醚和包含3-12个碳原子的聚醚。聚合物薄膜可以包含聚己内酯或聚二噁烷酮,例如约10,000-约150,000Mn的聚己内酯,约80,000Mn-约110,000Mn的聚己内酯,约90,000Mn的聚己内酯或具有约1.0dL/g到约2.5dL/g或约1.5dL/g到约2.1dL/g的特性粘度的聚己内酯。

[0047] 在本文所述的本发明的任意实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜可以包含一种或多种致孔剂(porogen)。该致孔剂可以包含水溶性聚合物、水溶性小分子、无机盐或有机盐。致孔剂可以占薄膜重量的约1％至约30％。致孔剂可以选自碱金属盐、氯化钠、溴化钠、氯化钾、硫酸钾、磷酸钾、苯甲酸钠、乙酸钠、柠檬酸钠、硝酸钾、碱土金属盐、氯化钙、硝酸钙、过渡金属盐、三氯化铁、硫酸亚铁、硫酸锌、氯化铜、糖、糖例如蔗糖、葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖、己醛糖、阿卓糖、塔罗糖、乳糖、纤维素、单糖、二糖、水溶性多糖、山梨醇、甘露醇、有机脂族和芳族油、二元醇和多元醇、多元醇、聚(亚烷基二醇)、聚乙二醇、亚烷基二醇、聚(a,m)亚烷基二醇酯、亚烷基二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、水溶性聚合物材料、泊洛沙姆、羟丙甲纤维素(HPMC)、Kolliphor RH40、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、聚乙二醇(PEG)、Soluplus(聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯和聚乙二醇的共聚物)、交联聚维酮、Eudragits(E,RS,RL)、聚(甲基乙烯基醚-alt-马来酸酐)、聚氧乙烯烷基醚、聚山梨酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚葡萄糖、聚丙烯酸、藻酸盐、淀粉羟乙酸钠、交联聚丙烯酸(卡波普)、交联

PVP(交聚维酮)、交联纤维素(交联羧甲基纤维素)、硅酸钙、黄原胶和胶凝糖。致孔剂可以选自聚维酮、交联聚维酮和聚氧乙烯蓖麻油。

[0048] 在另外的实施方案中,本发明提供胃驻留系统的区段,该区段包含载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其中聚合物薄膜包含选自聚己内酯、乙酸纤维素和乙基纤维素的材料。

[0049] 在本文公开的任意实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜可以占区段总重的约0.1%至约10%、占区段总重的约0.1%至约5%、占区段总重的约0.5%至约5%、占区段总重的约0.5%至约2%或占区段总重的约1%至约2%。

[0050] 在本文公开的任意实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜可以包含约1微米至约20微米、例如约5微米至约15微米的厚度。

[0051] 在本文公开的任意实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜还可以包含增塑剂。该增塑剂可以占薄膜重量的约1%至约40%,例如约1%至约30%或约1%至约20%或约1%至约15%或优选约5%至约20%或更优选约10%至约20%。增塑剂可以选自邻苯二甲酸酯、磷酸酯、柠檬酸酯、酒石酸酯、己二酸酯、癸二酸酯、磺酰胺、琥珀酸酯、乙醇酸酯、甘油酸酯、苯甲酸酯、肉豆蔻酸酯、卤代苯基化合物、三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、PEG和泊洛沙姆。增塑剂可以选自柠檬酸三乙酯和三乙酸甘油酯。

[0052] 在本文公开的任意实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜还可以包含可渗透的组件,其可透过金刚烷类药物或其盐并且可透过水。可渗透组件可以是聚合物或可溶胀材料。可渗透组件可以占薄膜重量的约1%至约30%。可渗透组件可以选自SSG、交聚维酮、交联羧甲基纤维素和卡波普(PAA)。

[0053] 本发明还提供了用于施用于患者的胃驻留系统,其包含本文公开的任意区段的至少一种区段。

[0054] 本发明还提供了用于施用于患者的胃驻留系统,其包含弹性体组件和连接至弹性体组件的至少三个细长构件,其中每个细长构件包含近端、远端和两者之间的外表面,每个细长构件的近端可以连接到弹性体组件并且从弹性体组件径向突出,每个细长构件的远端不连接到弹性体组件并且位于距弹性体组件比近端更大的径向距离处;其中至少一个细长构件包含本文公开的任意区段实施方案的区段,例如被调节释放速率的聚合物薄膜涂覆的区段;或其中至少一个细长构件被调节释放速率的聚合物薄膜涂覆。胃驻留系统的中心弹性体可以由液体硅酮橡胶形成。胃驻留系统的细长构件可以通过崩解基质连接至中心弹性体,例如包含HPMC-AS和聚己内酯的崩解基质。

[0055] 本发明还提供了制备胃驻留系统的区段的方法,其包括用聚合物薄膜制剂的溶液涂覆包含载体聚合物和金刚烷类药物或其盐的区段;并且干燥薄膜涂覆的区段。涂覆可以通过浸渍涂覆、锅涂覆、喷雾涂覆或流化床涂覆进行。用于聚合物薄膜制剂溶液的溶剂可以包含有机溶剂,例如乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、异丙醇或其任意的组合。本发明还提供了制备胃驻留系统的区段的方法,包括将聚合物薄膜和载体聚合物和金刚烷类药物或其盐的混合物共挤出。

[0056] 本发明还提供了制备胃驻留系统的细长构件的方法,包含用聚合物薄膜制剂的溶液涂覆包含载体聚合物和金刚烷类药物或其盐的细长构件,以产生薄膜涂覆的细长构件;并且干燥薄膜涂覆的细长构件。涂覆可以通过浸渍涂覆、锅涂覆、喷雾涂覆或流化床涂覆进

行。用于聚合物薄膜制剂溶液的溶剂可以包含有机溶剂,例如乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、异丙醇或其任意的组合。本发明还提供了制备胃驻留系统的细长构件的方法,包括将聚合物薄膜和载体聚合物和金刚烷类药物或其盐的混合物共挤出。

[0057] 本发明还包含将胃驻留系统施用于患者的方法,包括将包含本文公开的压紧状态的胃驻留系统的任意实施方案的容器施用于患者,其中容器进入患者胃并且在进入胃后溶解,释放胃驻留系统,然后其变成未压紧状态。优选地,所述患者是人。可以通过吞咽、通过管饲或通过胃造口术管施用包含胃驻留系统的容器。

[0058] 来自本文公开的任意实施方案、例如上述公开的实施方案的任意特征可以与来自任意另外的实施方案的任意特征在可能的情况下组合。

附图简述

[0060] 图1A显示未压紧状态的胃驻留系统的星形设计。

[0061] 图1B显示压紧或折叠状态的胃驻留系统的星形设计。

[0062] 图1C显示未压紧状态的胃驻留系统的环形设计。

[0063] 图2显示金刚烷类的几种药物:美金刚、金刚烷胺、adapromine、nitromemantine、金刚乙胺、布罗曼坦、奈拉美生和曲金刚胺。

[0064] 图3显示在FaSSGF(禁食态模拟胃液)中从制剂M1、M2和M3(赋形剂:P407和Eudragit E)中的美金刚释放。

[0065] 图4显示在FaSSGF中从制剂M4和M5(赋形剂:聚乙酸乙烯酯和聚乙烯吡咯烷酮)中的美金刚释放。

[0066] 图5显示在FaSSGF中从制剂M7(赋形剂:Kolliphor RH40)中的美金刚释放。

[0067] 图6显示在FaSSGF和FeSSGF(进食态模拟胃液)中从制剂M1中的美金刚释放。

[0068] 图7显示在FaSSGF中从制剂M17(赋形剂:P407和Eudragit E)中的美金刚释放。

[0069] 图8显示在FaSSGF中从制剂M18、M21和M24(赋形剂:P407和Eudragit RL/RS)中的美金刚释放。

[0070] 图9显示在FaSSGF中从制剂M19和M20(赋形剂:牛磺胆酸盐和卵磷脂)中的美金刚释放。

[0071] 图10显示在FaSSGF中从制剂M22(赋形剂:聚二噁烷酮)中的美金刚释放。

[0072] 图11显示在FaSSGF中从制剂M25和M29(赋形剂:Eudragit RS)中的美金刚释放。

[0073] 图12显示在FaSSGF中从制剂M26、M27和M31(赋形剂:Eudragit RS,5% P407)中的美金刚释放。

[0074] 图13显示在FaSSGF中从制剂M30(赋形剂:Eudragit RS,2.5% P407)中的美金刚释放。

[0075] 图14显示在FaSSGF中从制剂M17、M18、M19、M20、M21、M22和M24中6小时后(即,突释)的美金刚释放百分比。

[0076] 图15显示在FaSSGF中从制剂M17、M18、M19、M20、M21、M22和M24中7天后的美金刚释放百分比。

[0077] 图16显示在FaSSGF中从制剂M25、M26、M27、M28、M29、M30和M31中6小时后(即,突释)的美金刚释放百分比。

[0078] 图17显示在FaSSGF中从制剂M25、M26、M27、M28、M29、M30和M31中7天后的美金刚释放百分比。

[0079] 图18显示在FaSSGF与FeSSGF中相比从制剂M18中的美金刚释放。

[0080] 图19显示在FaSSGF与FeSSGF中相比从制剂M23中的美金刚释放。

[0081] 图20显示在FaSSGF与FeSSGF中相比从制剂M24中的美金刚释放。

[0082] 图21显示在FaSSGF与FeSSGF中相比从制剂M16、M18、M23和M24中6小时后(即,突释)的美金刚释放百分比。

[0083] 图22显示在FaSSGF与FeSSGF中相比从制剂M16、M18、M23和M24中7天后的美金刚释放百分比。

[0084] 图23A显示Fmoc-美金刚的HPLC色谱图。2分钟前的峰是过量的Fmoc。2-3分钟的峰是硼酸盐缓冲液。在5分钟处的峰是Fmoc-美金刚。

[0085] 图23B显示Fmoc-美金刚标准曲线。曲线参数为y＝7.8749x-0.6555;拟合的R^2为0.99997。

[0086] 图24A显示来自速释制剂(28mg/剂量)的美金刚的人药代动力学参数模拟。

[0087] 图24B显示来自制剂M24的美金刚的人药代动力学参数的模拟。

[0088] 图25A显示来自制剂M16的美金刚的人药代动力学参数的模拟。

[0089] 图25B显示来自制剂M17的美金刚的人药代动力学参数的模拟。

[0090] 图26A显示来自制剂M18的美金刚的人药代动力学参数的模拟。

[0091] 图26B显示来自制剂M19的美金刚的人药代动力学参数的模拟。

[0092] 图26C显示来自制剂M20的美金刚的人药代动力学参数的模拟。

[0093] 图27A显示来自制剂M21的美金刚的人药代动力学参数的模拟。

[0094] 图27B显示来自制剂M22的美金刚的人药代动力学参数的模拟。

[0095] 图27C显示来自制剂M23的美金刚的人药代动力学参数的模拟。

[0096] 图28显示制剂M16、M17、M18、M19、M20、M21、M22和M24的稳态时的模拟血浆浓度。

[0097] 图29显示制剂M16、M17、M18、M19、M20、M21、M22和M24的稳态时对每种制剂标准化为C_{max}的模拟血浆浓度。

[0098] 图30显示口服施用金刚烷溶液后2只猎犬的美金刚血清浓度。

[0099] 图31显示美金刚(上部光谱)、不含药物的制剂(中间光谱)和包含美金刚的制剂(下部光谱)的拉曼光谱。

[0100] 图32显示与图31相同的制剂(上部光谱)、制剂中的美金刚(中间光谱)和美金刚粉末(未研磨;下部光谱)的傅里叶变换红外光谱。

[0101] 图33显示美金刚(上部)、与图31和图32相同的不含药物的制剂(中间)和包含美金刚的制剂(下部)的X-射线衍射图。

[0102] 图34显示未加工的美金刚(左图)和研磨后的美金刚(右图)。

[0103] 图35显示载体聚合物中的制剂在高温期间的美金刚的稳定性测试结果。

[0104] 图36显示胃驻留系统的星形臂的热熔挤出模头设计。

[0105] 图37显示胃驻留系统的星形臂的机械强度测试结果。

[0106] 图38A和图38B显示体内研究中猎犬中的胃驻留系统的驻留期限。将2个6-臂星形系统施用于每只狗,每只狗总计12个臂。

[0107] 图39A显示每只狗施用2个星形胃驻留系统后4只猎犬中的美金刚血清浓度的药代动力学。

[0108] 图39B显示图39A中的4个曲线的平均值。

[0109] 图40显示施用钠门达XR后美金刚的药代动力学。

[0110] 图41显示图39B和图40中所示的2种不同剂型的药代动力学数据的重叠。

[0111] 图42显示与图41相似的图,其比较了Lyndra-美金刚制剂M18和钠门达XR美金刚胶囊在狗中的体内药代动力学。

[0112] 图43显示美金刚制剂M1和M3在FaSSGF和FeSSGF中的体外释放测定。

[0113] 图44显示美金刚制剂M16和M23在FaSSGF和FeSSGF中的体外释放测定。

[0114] 图45A描述盐酸美金刚的代表性的制剂随时间变化的逐渐减少的释放曲线。

[0115] 图45B描述基于代表性的单一基质的制剂的累积释放的平方与时间之间的线性相关性,其与基于基质的药物释放的Higuchi模型相符。

[0116] 图45C描述研究的约50种盐酸美金刚制剂的释放的线性与释放程度。

[0117] 图46A描述乙醇释放研究中使用的涂覆溶液的组成。

[0118] 图46B、46C、46D和46E描述在FaSSGF中7天,和在40％乙醇、60％ FaSSGF中1小时、随后的剩余7天在FaSSGF中涂层C5(1g Eudragit RS在3mL二氯甲烷中)对M18释放(图46B)、涂层C8(1g 55K PCL在6mL二氯甲烷中)对M18释放(图46C)、涂层C25(1g乙基纤维素在15mL丙酮中)对M18释放(图46D)和涂层C31(1.5g乙酸纤维素在15mL丙酮中)对M18释放(图46E)的药物释放特性。

[0119] 图47描述用于浸渍涂覆PCL薄膜的溶剂。二氯甲烷和乙酸乙酯都能够溶解高浓度的PCL并且形成具有良好性能的均匀涂层。

[0120] 图48描述M77未涂覆制剂和仅具有PCL涂层和添加致孔剂(水溶性聚合物,WSPs)Kollidon VA64和Kolliphor RH40的PCL涂层的M77制剂的释放速率曲线。

[0121] 图49描述仅具有PCL的浸渍涂层和添加致孔剂(Kollidon VA64和Kolliphor RH40)的PCL的涂层的M77制剂的释放速率曲线的批次间变异性。

[0122] 图50描述具有添加不同水平的致孔剂的PCL的浸渍涂层的M77制剂的释放速率曲线的调整作用。

[0123] 图51描述在PCL涂层中具有不同水平的PEG 6000的制剂的释放速率曲线。

[0124] 图52A描述在PCL涂层中具有增加水平的TEC的制剂的释放速率曲线。

[0125] 图52B描述在PCL涂层中具有增加水平的TEC的制剂的另外的释放速率曲线。

[0126] 图53A描述在涂层中具有不同比例的PCL:交联聚维酮和10％或30％柠檬酸三乙酯的制剂的释放速率曲线。

[0127] 图53B描述在涂层中具有不同比例的PCL:交联聚维酮和10％或30％柠檬酸三乙酯的制剂的另外的释放速率曲线。

[0128] 图54描述低重量涂覆对药物释放速率的影响,其中在涂层中具有不同比例的PCL:交联聚维酮和10％或30％柠檬酸三乙酯。

[0129] 图55描述与未涂覆的剂型相比乙基纤维素涂层对相同的美金刚HCl药物血清水平的影响。

[0130] 图56描述具有PCL涂层的剂型的接近恒定的血浆药物浓度。该剂型由90A硬度的聚

氨基甲酸酯弹性体热焊接至M69药物臂组成,所述药物臂被5% PCL w/v在乙酸乙酯中的溶液浸渍涂覆。

[0131] 图57描述具有PCL涂层的剂型的接近恒定的血浆药物浓度。该剂型由60A硬度LSR的弹性体IR焊接至50/50PCL/HPMAS崩解基质和M77药物臂组成,所述药物臂被4.5%PCL/0.5%kollidon VA64在乙酸乙酯中的溶液浸渍涂覆。

[0132] 图58描述涂覆的药物制剂与无涂层的那些药物制剂之间的释放比较的线性与释放程度的关系。

[0133] 图59描述由60A硬度LSR的弹性体IR热焊接至50/50PCL/HPMAS崩解基质和M77药物臂组成的剂型与单剂量的商购的美金刚延长释放制剂钠门达XR的药代动力学参数比较,其中所述药物臂被4.5% PCL/0.5%kollidon VA64在乙酸乙酯中的溶液涂覆。左图显示钠门达XR参比产品单剂量变异性,具有在左轴上的C_{max}(ng/mL)和左侧的点的分组,以及在右轴上的AUC(hr-ng/mL)和右侧的点的分组。右图显示剂型的变异性,具有在左轴上的C_{max}(ng/mL)和左侧的点的分组,以及在右轴上的AUC(hr-ng/mL)和右侧的点的分组。与参比产品比较,所述剂型在较低的C_{max}和可能较低的个体间变异性的情况下实现了接近于高7倍的AUC。

[0134] 图60描述制剂M105和M106的测定。

[0135] 图61显示未涂覆的M103、M104、M105和M106制剂在禁食态模拟胃液(FaSSGF)中的溶出。

[0136] 图62显示具有不同涂层的M103制剂的溶出(涂层C1、C2与未涂覆相比)。

[0137] 图63显示具有不同涂层的M104制剂的溶出(涂层C1、C2与未涂覆相比)。

[0138] 图64显示具有不同涂层的M105制剂的溶出(涂层C1、C2与未涂覆相比)。

[0139] 图65显示具有不同涂层的M104制剂的溶出(涂层C3、C4与未涂覆相比)。

[0140] 图66显示具有不同涂层的M104制剂的溶出(涂层C5、C6、C7与未涂覆相比)。

[0141] 图67显示具有不同涂层的M107制剂的溶出(涂层C3、C4、C5与未涂覆相比)。

[0142] 图68显示具有不同涂层的M107制剂的溶出(涂层C6、C7、C8与未涂覆相比)。

发明详述

[0144] 定义

[0145] “载体聚合物”是适合于与用于本发明的活性剂例如药物共混的聚合物。

[0146] “活性剂”是预期用于患者、个体或受试者治疗、诊断或营养应用的任意物质。活性剂包括、但不限于药物、营养物、维生素和矿物质。

[0147] 将“分散剂”定义为有助于活性剂粒度最小化和活性剂颗粒分散于载体聚合物基质中的物质。即,分散剂有助于在系统制造过程中最小化或防止颗粒聚集或絮凝。因此,分散剂具有抗聚集活性和抗絮凝活性,并且有助于维持活性剂颗粒在载体聚合物基质中的均匀分布。

[0148] “赋形剂”是加入到活性剂制剂中而非活性剂本身的任意物质。赋形剂包括、但不限于粘合剂、涂覆材料、稀释剂、崩解剂、乳化剂、矫味剂、助流剂、润滑剂和防腐剂。分散剂的具体类别落入赋形剂的更一般性的类别中。

[0149] “弹性聚合物”或“弹性体”是能够被施加的力从其原始形状变形一定时间期限且然后一旦除去施加的力则基本上恢复至其原始形状的聚合物。

[0150] “偶联聚合物”是适合于将任意其他聚合物偶联在一起的聚合物,例如使第一种载体聚合物-药物成分偶联至第二种载体聚合物-药物成分。偶联聚合物典型地在另外的成分之间形成连接区。

[0151] “时间依赖性聚合物”或“时间依赖性偶联聚合物”是当胃驻留系统在胃中展开时以时间依赖性方式降解的聚合物。时间依赖性聚合物典型地不受胃中正常pH变化影响。

[0152] “接近恒定的血浆水平”是指在胃驻留系统驻留在胃中的期限内保持测定的平均血浆水平2倍内的血浆水平(即50%-200%的平均血浆水平)。

[0153] “基本上恒定的血浆水平”是指在胃驻留系统驻留在胃中的期限内保持测定的平均血浆水平±25%内的血浆水平。

[0154] “生物相容的”在用于描述材料或系统时表示在接触生物体例如人时该材料或系统不会引起不良反应或仅导致最低限度的、可耐受的不良反应。在胃驻留系统的上下文中,生物相容性在胃肠道环境中评价。

[0155] “患者”、“个体”或“受试者”是指哺乳动物,优选人或家养动物,例如狗或猫。在一个优选的实施方案中,患者、个体或受试者为人。

[0156] 如本文所用的颗粒的“直径”是指颗粒的最长尺寸。

[0157] 将用本文公开的系统和方法“治疗”疾病或障碍定义为将本文公开的一种或多种系统与或不与额外的活性剂或药物一起施用于有此需要的患者,以减少或消除疾病或障碍或疾病或障碍的一种或多种症状,或延缓疾病或障碍或疾病或障碍的一种或多种症状的进展,或降低疾病或障碍的严重性或一种或多种疾病或障碍的症状的严重性。将本文公开的系统和方法“抑制”疾病或障碍定义为将本文公开的一种或多种系统与或不与额外的活性剂或药物一起施用于有此需要的患者,以抑制疾病或障碍的临床表现或者抑制疾病或障碍的不良症状的表现。治疗与抑制之间的区别在于治疗发生在疾病或障碍的不良症状出现在患者中之后,而抑制发生疾病或障碍的不良症状出现在患者中之前。抑制可能是部分的、基本上完全的或完全的。由于一些疾病或障碍是遗传的,所以可以使用基因筛查来鉴定处于疾病或障碍风险中的患者。然后可以使用本发明的系统和方法来治疗处于发生疾病或障碍的临床症状的风险中的无症状患者,以便抑制任何不良症状的出现。

[0158] 将本文公开的系统的“治疗用途”定义为使用本文公开的一种或多种系统治疗如上定义的疾病或障碍。治疗剂的“治疗有效量”是治疗剂例如药物的量,其在施用于患者时该物质足以减少或消除疾病或障碍或疾病或障碍的一种或多种症状,或延缓疾病或障碍或疾病或障碍的一种或多种症状的进展,或降低疾病或障碍或疾病或障碍的一种或多种症状的严重程度。治疗有效量可以作为单剂量施用于患者,或者可以分成以多个剂量施用。

[0159] 将本文公开的系统的“预防性用途”定义为使用本文公开的一个或多种系统抑制如上定义的疾病或障碍。治疗剂例如药物的“预防有效量”是该治疗剂的量,其在施用于患者时该物质足以抑制疾病或障碍的临床表现或抑制疾病或障碍的不良症状的表现。预防有效量可以作为单剂量施用于患者,或者可以分成以多个剂量施用。

[0160] 如本文所用,单数形式“一个(a)”、“一种(an)”和“该(the)”包括复数形式,另有指示或上下文中另有明确描述的除外。

[0161] 当本文使用术语“约”或术语“近似”来表达数值时,应当理解,其包括了指定的值以及合理地接近所指定的值的值。例如,“约50℃”或“近似50℃”的描述既包括50℃本身的

公开,也包括接近50℃的值的公开。因此,短语“约X”或“近似X”包括数值X本身的描述。如果指示了一个范围,例如“近似50℃-60℃”或“约50℃-60℃”,则应当理解包括指定的值端点和接近每个端点的值或包括对于每个端点或两个端点的两个端点;即“近似50℃-60℃”(或“约50℃-60℃”)相当于同时叙述“50℃-60℃”和“近似50℃-近似60℃”(或“约50℃-60℃”)。

[0162] 关于本说明书中公开的数值范围,任何公开的成分上限可以与任何公开的该成分的下限组合以提供范围(条件是上限大于其所要组合的下限)。本文明确想到所公开的上限和下限的这些组合中的每一种。例如,如果特定成分的量的范围为10%-30%、10%-12%和15%-20%,则还设想了10%-20%和15%-30%的范围,而15%下限和12%上限的组合是不可能的,因此没有设想。

[0163] 除非另有说明,组合物中成分的百分比表示为重量百分比或重量/重量百分比。应当理解,提及组合物中的相对重量百分比推定组合物中所有成分的总重量百分比总计加和至100。还应当理解,一种或多种成分的相对重量百分比可以向上或向下调整,使得组合物中成分的重量百分比合并总计为100,条件是任何特定成分的重量百分比不超出为该成分规定的范围的限度。

[0164] 可以在聚己内酯相(PCL相)和模拟胃液(SGF相)之间测量金刚烷类药物的分配行为,以得到两相之间的分配系数$P_{PCL-SGF}$。还可以计算Log $P_{PCL-SGF}$。可以使用聚己内酯二醇(MW530):乙酸乙酯的5:1混合物作为PCL相,并且可以使用禁食态模拟胃液(FaSSGF)作为SGF相,使得$P_{PCL-SGF}$=(在聚己内酯二醇中的浓度)/(在FaSSGF中的浓度)。

[0165] 本文描述的一些实施方案关于它们的各种要素被记载为“包括”或“包含”。在可选的实施方案中,那些要素可以用应用于那些要素的过渡性短语“基本上由.....组成”或“主要由.....组成”来叙述。在进一步的可选的实施方案中,那些元素可以用应用于那些元素的过渡短语“由.....组成”或“由.....组成”来叙述。因此,例如,如果组合物或方法在本文中公开为包含A和B,则用于该组合物或方法“基本上由A和B组成”的可选的实施方案以及用于该组合物或方法的“由A和B组成”也被认为已经在本文中公开。同样,关于其各种要素被列为“基本上由.....组成”或“由...组成”的实施方案也可被描述为应用于这些要素的“包含”。最后,关于它们的各种要素而被列举为“基本上由...组成”的实施方案也可以被描述为应用于那些要素的“由...组成”,并且关于它们的各种要素被列举为“由...组成”的实施方案也可以被描述为适用于这些要素的“基本上由...组成”。

[0166] 当组合物或系统被描述为“基本上由所列要素组成”时,该组合物或系统含有明确列出的要素,并且可以含有其它不会实质性影响待治疗疾病的要素(对于治疗疾病的组合物)或所描述系统的性质(对于包含系统的组合物)。然而,组合物或系统不包含除了明确列出的那些要素以外的任何实质上影响被治疗病症的其它要素(对于治疗系统的组合物),或者不包含实质上影响系统性质的任何其它要素(对于包含系统的组合物);或者如果组合物或系统确实含有除列出的可能实质上影响待治疗病症或系统性质以外的额外要素,则该组合物或系统不包含足够的浓度或量的实质上影响被治疗的病症或系统性质的这些额外的要素。当方法被描述为“基本上由列出的步骤组成”时,该方法包含列出的步骤,并且可以包含其它不实质上影响由该方法治疗的病症或该方法生产的系统的性质的步骤,但是该方法不包含除了明确列出的那些步骤之外的实质上影响被治疗的病症或生产的系统的任何其

他步骤。

[0167] 本文提供了一些实施方案。预期来自任意实施方案的任何特征可以在可能的情况下与任何其它实施方案中的任何特征组合。以这种方式,所公开的特征的混合配置落在本发明的范围内。

[0168] 作为用于胃驻留系统的治疗剂的金刚烷类药物

[0169] 本文所述的胃驻留系统特别适合于施用金刚烷类中的药物,其可以施用于胃肠道或通过胃肠道施用。美金刚是金刚烷类的优选药物。可用于胃驻留系统的其他药物包括金刚烷胺,adapromine,nitromemantine,金刚乙胺,布罗曼坦和曲金刚胺。奈拉美生(1,3,3,5,5-五甲基环己胺)是一种环己胺,由于其与美金刚的相似性,也包括在金刚烷类药物中。这些药物的结构如图2所示。

[0170] 用于胃驻留系统的药物-聚合物制剂

[0171] 需要谨慎选择用于美金刚或其他金刚烷类药物的载体材料,以便在胃停留期间提供期望的药物释放特性。药物的释放可以通过多种赋形剂来调节。可溶性赋形剂包括P407,Eudragit E,PEG,聚乙烯吡咯烷酮(PVP)和聚乙烯醇(PVA)。不溶性、芯吸赋形剂包括Eudragit RS和Eudragit RL。可降解的赋形剂包括PLA,PLGA,PLA-PCL,聚二噁烷酮以及己内酯和乙交酯的线性共聚物;乙交酯、己内酯和碳酸三亚甲酯的多轴嵌段共聚物;乙交酯、碳酸三亚甲酯和丙交酯的多轴嵌段共聚物;乙交酯、碳酸三亚甲酯和聚琥珀酸丙烯酯的多轴嵌段共聚物;己内酯、丙交酯、乙交酯和碳酸三亚甲酯的多轴嵌段共聚物;乙交酯、碳酸三亚甲酯和己内酯的多轴嵌段共聚物;和丙交酯、己内酯和碳酸三亚甲酯的线性嵌段共聚物;例如己内酯(95%)和乙交酯(5%)的线性共聚物;乙交酯(68%)、己内酯(29%)和碳酸三亚甲酯(3%)的多轴嵌段共聚物;乙交酯(86%)、碳酸三亚甲酯(9%)和丙交酯(5%)的多轴嵌段共聚物;乙交酯(70%)、碳酸三亚甲酯(27%)和聚琥珀酸丙烯酯(2%)的多轴嵌段共聚物;己内酯(35%)、丙交酯(34%)、乙交酯(17%)和碳酸三亚甲酯(14%)的多轴嵌段共聚物;乙交酯(55%)、碳酸三亚甲酯(25%)和己内酯(20%)的多轴嵌段共聚物;和丙交酯(39%)、己内酯(33%)和碳酸三亚甲酯(28%)的线性嵌段共聚物。不溶的、可溶胀的赋形剂包括聚乙酸乙烯酯(PVAc)、交聚维酮、交联羧甲基纤维素、HPMCAS和二噁烷酮和乙二醇的线性嵌段共聚物;丙交酯和乙二醇的线性嵌段共聚物;丙交酯、乙二醇、碳酸三甲酯和己内酯的线性嵌段共聚物;丙交酯、乙交酯和乙二醇的线性嵌段共聚物;乙交酯、聚乙二醇和乙二醇的线性嵌段共聚物;例如二噁烷酮(80%)和乙二醇(20%)的线性嵌段共聚物;丙交酯(60%)和乙二醇(40%)的线性嵌段共聚物;丙交酯(68%)、乙二醇(20%)、碳酸三甲酯(10%)和己内酯(2%)的线性嵌段共聚物;丙交酯(88%)、乙交酯(8%)和乙二醇(4%)的线性嵌段共聚物;乙交酯(67%)、聚乙二醇(28%)和乙二醇(5%)的线性嵌段共聚物。表面活性剂包括卵磷脂、牛磺胆酸盐、SDS、Soluplus、脂肪酸和Kolliphor RH40。

[0172] 测试了与美金刚共混的载体聚合物和赋形剂的不同制剂,并且将它们命名为M1、M2等。美金刚从制剂中的释放速率如实施例3和图3到图22中所述。

[0173] 调节释放速率的聚合物薄膜

[0174] 本发明尤其提供胃驻留系统、胃驻留系统的细长构件和用于胃驻留系统的区段和胃驻留系统的细长构件,其涂覆有调节释放速率的薄膜。将调节释放速率的薄膜与胃驻留系统共同应用,例如在胃驻留系统的载体聚合物-区段上或在胃驻留系统的细长构件上,与

没有调节释放速率的薄膜的具有载体聚合物-活性剂区段的系统相比提供了几个显著的优点。调节释放速率的聚合物薄膜在初始接触胃液时减少活性剂的突释。通过使用调节释放速率的聚合物薄膜,改善了驻留期间活性剂释放的线性。这两个优点都提供了对胃驻留系统的给药剂量的更好调节。与缺乏这类薄膜的系统相比,调节释放速率的聚合物薄膜的一些组合物还可以显著减少暴露于醇时的突释。

[0175] 调节释放速率的聚合物薄膜是可涂覆载体聚合物-活性剂区段的全部或部分的涂层。薄膜可以是连续的、不连续的、平坦的或有纹理的。它们可以是在区段上的光滑涂层,或者可以遵循可能存在于区段表面上的孔的轮廓。

[0176] 在一个优选的实施方案中,本文公开的任何胃驻留系统的调节释放速率的薄膜不覆盖偶联聚合物、肠溶聚合物、肠溶连接物、时间依赖性连接物、崩解聚合物、崩解基质或胃驻留系统的其他连接物。如果调节释放速率的聚合物薄膜被涂覆在细长构件的表面上,所述细长构件包含一个或多个连接物,例如偶联聚合物、肠溶聚合物、肠溶连接物、时间依赖性连接物、崩解聚合物、崩解基质或其他连接物,则所述薄膜是不连续的并且不覆盖或涂覆所述连接物。这可以通过将调节释放速率的薄膜涂布到包含细长构件的区段上并随后将涂覆的区段与连接物连接在一起以形成细长构件而便利地实现;包含载体聚合物-活性剂(或活性剂盐)的区段将由此被调节释放速率的薄膜涂覆,但所述连接物未涂覆调节释放速率的薄膜。

[0177] 典型地将所述薄膜涂布于胃驻留系统上。还可以将该薄膜涂布于多区段的细长构件上,然后使细长构件连接至中心弹性体。还可以将薄膜涂布于无区段的细长构件上(即仅包含一个区段的细长构件),然后使无区段的细长构件连接至中心弹性体。胃驻留系统的区段的实例如图1A中所示,其中区段102和区段103通过连接物104连接并且连接至中心弹性体106。区段102和104包含载体聚合物和活性剂(例如药物)。在胃驻留系统的区段上使用调节释放速率的聚合物薄膜提供了本文所述的有利特征。

[0178] 可以调节薄膜的几个参数,以产生期望的活性剂释放特征,在下文讨论。

[0179] 调节释放速率的聚合物薄膜的化学组成

[0180] 聚酯是用于制备调节释放速率的聚合物薄膜的有用的一类化合物。可用于本发明的聚酯包括具有脂族基团作为其主链的聚酯,包括聚内酯,例如聚己内酯(PCL);聚乙醇酸(PGA);聚乳酸(PLA);聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA);聚羟基链烷酸酯(PHA),例如聚羟基丁酸酯(PHB),聚羟基戊酸酯(PHV)和聚(3-羟基丁酸酯-共-3-羟基戊酸酯)(PHBV);聚己二酸乙二醇酯(PEA);聚琥珀酸丁二醇酯(PBS);和其主链中具有芳族基团的聚酯,例如聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET),聚对苯二甲酸丁二醇酯(PBT),聚对苯二甲酸三亚甲酯(PTT)和聚萘二甲酸乙二醇酯(PEN)。也可以使用两种或更多种聚酯的混合物。

[0181] 除聚酯外,乙酸纤维素(CA)、乙基纤维素(EC)以及丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯的共聚物(例如Eudragit RS)也可用作调节释放速率的聚合物薄膜。

[0182] 调节释放速率的聚合物薄膜可以包含具有如下形式的重复单元的聚酯:

[0183] $-R^1-O-C(=O)-$

[0184] 其中R^1选自C_1-C_{12}亚烷基例如C_1-C_8亚烷基或C_1-C_4亚烷基,包含2-12个碳原子、2-8个碳原子或2-4个碳原子的醚,和包含3-12个碳原子或3-8个碳原子的聚醚。聚醚在适宜情况下可以被羟基、氢、$-C_1-C_{12}$烷基、$-C_1-C_8$烷基或$-C_1-C_4$烷基或$-C_1-C_{12}-OH$、$-C_1-C_8-OH$或$-C_1-$

C_4-OH(醇)基终止。

[0185] 用作调节释放速率的聚合物薄膜的优选聚酯为聚己内酯和聚二噁烷酮,特别是聚己内酯(PCL)。具有约10,000Mn-约150,000Mn;约20,000Mn-约120,000Mn;约30,000Mn-约120,000Mn;约40,000Mn-约120,000Mn;约50,000Mn-约110,000Mn;约80,000-约120,000Mn;约80,000Mn-约110,000Mn、约60,000Mn-约100,000Mn;约70,000Mn-约90,000Mn;约80,000Mn;约90,000Mn;约100,000Mn;约10,000Mn-约100,000Mn;约10,000Mn-约80,000Mn;约40,000Mn-约70,000Mn;约50,000Mn-约60,000Mn;或约55,000Mn的数均分子量的PCL可以用于调节释放速率的聚合物薄膜。优选约80,000Mn-约110,000Mn的PCL,例如约85,000Mn-95,000Mn或约90,000Mn。

[0186] 聚己内酯的特征还可以在于其特性粘度。可以使用约1.0dL/g到约2.5dL/g或约1.5dL/g到约2.1dL/g的PCL。特性粘度可以在25℃下在CHCl3中测量。

[0187] 致孔剂、增塑剂和其它调节释放速率的聚合物薄膜的添加剂

[0188] 可以将致孔剂、增塑剂或致孔剂和增塑剂两者加入到调节释放速率的聚合物薄膜中,以进一步调节载体聚合物-活性剂区段中活性剂的释放速率。

[0189] 致孔剂为从调节释放速率的聚合物薄膜溶出在薄膜中产生孔的可溶性添加剂。在一些实施方案中,致孔剂在胃驻留系统在胃环境中展开时从薄膜中溶出。即在制备区段后,致孔剂保留在区段中,这些区段被装配入作为施用于患者的胃驻留系统;然后,在胃驻留系统施用于患者并且接触胃环境时,致孔剂从调节释放速率的聚合物薄膜中溶出。在另一个实施方案中,从薄膜覆盖的载体聚合物-活性剂区段中除去致孔剂,然后将区段装配入胃驻留系统,或者,从胃驻留系统中除去致孔剂,然后使胃驻留系统在胃环境中展开。

[0190] 致孔剂可以是有机或无机材料。致孔剂的实例包括碱金属盐,例如氯化钠、溴化钠、氯化钾、硫酸钾、磷酸钾、苯甲酸钠、乙酸钠、柠檬酸钠、硝酸钾等;碱土金属盐,例如氯化钙、硝酸钙等;和过渡金属盐,例如三氯化铁、硫酸亚铁、硫酸锌、氯化铜等。致孔剂的另外的实例包括糖,例如蔗糖、葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖、己醛糖、阿卓糖、塔罗糖、乳糖、纤维素、单糖、二糖和水溶性多糖。致孔剂的另外的实例包括山梨醇、甘露醇、有机脂族和芳族油,包括二元醇和多元醇,作为多元醇的示例,多元醇、聚(亚烷基二醇)、聚乙二醇、亚烷基二醇、聚(a,m)亚烷基二醇酯或亚烷基二醇,聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮和水溶性聚合物材料。可以使用的致孔剂的另外的实例包括泊洛沙姆、羟丙甲纤维素(HPMC)、Kolliphor RH40、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、聚乙二醇(PEG)、Soluplus(购自BASF;聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯和聚乙二醇的共聚物)、交联聚维酮、Eudragits(E,RS,RL)、聚(甲基乙烯基醚-alt-马来酸酐)、聚氧乙烯烷基醚、聚山梨酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚葡萄糖、聚丙烯酸、藻酸盐、淀粉羟乙酸钠、交联聚丙烯酸(卡波普)、交联PVP(交聚维酮)、交联纤维素(交联羧甲基纤维素)、硅酸钙、黄原胶和胶凝糖。一些特别有用的致孔剂包括聚维酮、交联聚维酮和聚氧乙烯蓖麻油。

[0191] 可以加入致孔剂以构成调节释放速率的聚合物薄膜重量的约1%至约30%。可以加入致孔剂以构成调节释放速率的聚合物薄膜重量的约1%至约25%、约1%至约20%、约1%至约15%、约1%至约10%、约1%至约8%、约1%至约5%、约1%至约3%、约5%至约30%、约10%至约30%、约15%至约30%、约20%至约30%或约25%至约30%。致孔剂的优选范围占调节释放速率的聚合物薄膜重量的约5%至约20%、更优选约10%至约20%。

[0192] 还可以加入增塑剂以进一步调节调节释放速率的聚合物薄膜的特性。可以使用的增塑剂包括邻苯二甲酸酯、磷酸酯、柠檬酸酯、酒石酸酯、己二酸酯、癸二酸酯、磺酰胺、琥珀酸酯、乙醇酸酯、甘油酸酯、苯甲酸酯、肉豆蔻酸酯和卤代苯基化合物的类别。可以使用的具体增塑剂包括三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、PEG、泊洛沙姆、柠檬酸三丁酯和癸二酸二丁酯。特别有用的是三乙酸甘油酯和柠檬酸三乙酯(TEC)。

[0193] 可以加入增塑剂,以构成调节释放速率的聚合物薄膜重量的约1%至约35%、约1%至约30%、约1%至约25%、约1%至约20%、约1%至约15%、约1%至约10%、约1%至约8%、约1%至约5%、约1%至约3%、约5%至约40%、约10%至约40%、约15%至约40%、约20%至约40%、约25%至约40%、约30%至约40%、约10%至约30%、约15%至约30%、约20%至约30%、约25%至约30%或约10%、约15%、约20%、约25%、约30%、约35%或约40%。优选的增塑剂范围占调节释放速率的聚合物薄膜重量的约5%至约20%,更优选约10%至约20%。

[0194] 还可以向调节释放速率的聚合物薄膜中加入加工助剂。可以加入抗粘剂例如硬脂酸镁、滑石粉或单硬脂酸甘油酯以有助于加工薄膜。这类抗粘剂的加入量可以约为0.5%至约5%、约1%至约3%或约2%。

[0195] 薄膜组合

[0196] 可以用于区段和细长构件的调节释放速率的聚合物薄膜的不同选择如下(百分比为重量百分比):

[0197] 薄膜中使用的聚合物,约40%至约80%;致孔剂,约3%至约20%;增塑剂、约3%至约20%;抗粘剂,约0.5%至约5%;

[0198] 薄膜中使用的聚合物,约50%至约72%;致孔剂,约5%至约20%;增塑剂、约5%至约20%;抗粘剂,约0.5%至约5%;或

[0199] 薄膜中使用的聚合物,约53%至约65%;致孔剂,约10%至约20%;增塑剂、约10%至约20%;抗粘剂,约1%至约3%。

[0200] 可以用于任意一个这些选择的聚合物的实例为聚己内酯和聚二噁烷酮;优选地,将聚己内酯用作聚合物。可以用于任意一个这些选择的致孔剂的实例为聚维酮、交联聚维酮和聚氧乙烯蓖麻油。可以用于任意一个这些选择的增塑剂的实例包括柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、PEG、泊洛沙姆、柠檬酸三丁酯和癸二酸二丁酯。可以用于任意一个这些选择的抗粘剂的实例包括硬脂酸镁、滑石粉和单硬脂酸甘油酯。调节释放速率的聚合物薄膜的优选组合为聚己内酯、交联聚维酮、柠檬酸三乙酯和硬脂酸镁。

[0201] 可以使用的具体聚合物-致孔剂-增塑剂-抗粘剂组合包括:聚己内酯-聚维酮-柠檬酸三乙酯-硬脂酸镁;聚己内酯-交联聚维酮-柠檬酸三乙酯-硬脂酸镁;聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-柠檬酸三乙酯-硬脂酸镁;聚己内酯-聚维酮-三乙酸甘油酯-硬脂酸镁;聚己内酯-交联聚维酮-三乙酸甘油酯-硬脂酸镁;聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-三乙酸甘油酯-硬脂酸镁;聚己内酯-聚维酮-PEG-硬脂酸镁;聚己内酯-交联聚维酮-PEG-硬脂酸镁;聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-PEG-硬脂酸镁;聚己内酯-聚维酮-泊洛沙姆-硬脂酸镁;聚己内酯-交联聚维酮-泊洛沙姆-硬脂酸镁;聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-泊洛沙姆-硬脂酸镁;聚己内酯-聚维酮-柠檬酸三丁酯-硬脂酸镁;聚己内酯-交联聚维酮-柠檬酸三丁酯-硬脂酸镁;聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-柠檬酸三丁酯-硬脂酸镁;聚己内酯-聚维酮-癸二酸二丁酯-硬脂酸

镁;聚己内酯-交联聚维酮-癸二酸二丁酯-硬脂酸镁;聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-癸二酸二丁酯-硬脂酸镁;聚己内酯-聚维酮-柠檬酸三乙酯-滑石粉;聚己内酯-交联聚维酮-柠檬酸三乙酯-滑石粉;聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-柠檬酸三乙酯-滑石粉;聚己内酯-聚维酮-三乙酸甘油酯-滑石粉;聚己内酯-交联聚维酮-三乙酸甘油酯-滑石粉;聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-三乙酸甘油酯-滑石粉;聚己内酯-聚维酮-PEG-滑石粉;聚己内酯-交联聚维酮-PEG-滑石粉;聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-PEG-滑石粉;聚己内酯-聚维酮-泊洛沙姆-滑石粉;聚己内酯-交联聚维酮-泊洛沙姆-滑石粉;聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-泊洛沙姆-滑石粉;聚己内酯-聚维酮-柠檬酸三丁酯-滑石粉;聚己内酯-交联聚维酮-柠檬酸三丁酯-滑石粉;聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-柠檬酸三丁酯-滑石粉;聚己内酯-聚维酮-癸二酸二丁酯-滑石粉;聚己内酯-交联聚维酮-癸二酸二丁酯-滑石粉;聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-癸二酸二丁酯-滑石粉;聚己内酯-聚维酮-柠檬酸三乙酯-单硬脂酸甘油酯;聚己内酯-交联聚维酮-柠檬酸三乙酯-单硬脂酸甘油酯;聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-柠檬酸三乙酯-单硬脂酸甘油酯;聚己内酯-聚维酮-三乙酸甘油酯-单硬脂酸甘油酯;聚己内酯-交联聚维酮-三乙酸甘油酯-单硬脂酸甘油酯;聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-三乙酸甘油酯-单硬脂酸甘油酯;聚己内酯-聚维酮-PEG-单硬脂酸甘油酯;聚己内酯-交联聚维酮-PEG-单硬脂酸甘油酯;聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-PEG-单硬脂酸甘油酯;聚己内酯-聚维酮-泊洛沙姆-单硬脂酸甘油酯;聚己内酯-交联聚维酮-泊洛沙姆-单硬脂酸甘油酯;聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-泊洛沙姆-单硬脂酸甘油酯;聚己内酯-聚维酮-柠檬酸三丁酯-单硬脂酸甘油酯;聚己内酯-交联聚维酮-柠檬酸三丁酯-单硬脂酸甘油酯;聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-柠檬酸三丁酯-单硬脂酸甘油酯;聚己内酯-聚维酮-癸二酸二丁酯-单硬脂酸甘油酯;聚己内酯-交联聚维酮-癸二酸二丁酯-单硬脂酸甘油酯;和聚己内酯-聚氧乙烯蓖麻油-癸二酸二丁酯-单硬脂酸甘油酯。

[0202] 除上述列出的涂覆材料外,来自表COAT-1和表COAT-2的任意涂覆材料可以用作调节释放速率的聚合物薄膜,例如其用量占它们所涂布的细长构件或区段重量的1%、1.5%、2%、2.5%、3%、3.5%、4%、4.5%或5%。

[0203] 表COAT-1

[0204]

涂覆配方
Eudragit RS
PCL 55k
乙基纤维素
75:25 PLGA
50:50 PLGA
25:75 PLGA
50:50 PLGA
乙基纤维素
乙酸纤维素
PCL 55k
PCL 15k
PLGA 50:50 酯终止的 35-45k
PLGA 50:50 酸终止的 35-45k
PCL 80k
乙基纤维素 Cp 10
乙基纤维素 Cp 10
聚己内酯，交联聚维酮，柠檬酸三乙酯，硬脂酸镁
乙基纤维素:PVP 1.3M
PCL 80k:TEC
乙基纤维素 Cp10:TEC
80k PCL:PVP
80k PCL:Kolliphor RH40
80k PCL:Kollidon VA64
PCL 80k:TEC
乙基纤维素 Cp10:TEC
PCL 55k:P407
PCL 55k:P188
PCL 55k:PEG 10k
PCL 55k:PEG 100k
PCL 55k:P407
PCL 55k:P188
PCL 55k:PVP 1M
乙基纤维素:PEG 1M
乙基纤维素:PEG 100k
PCL 80k:TEC

[0205]

涂覆配方
乙基纤维素 Cp10:TEC
PVP
80k PCL:Kolliphor RH40
80k PCL:Kollidon VA64

[0206] 表COAT-2列出了可以用于薄膜配方的成分的具体量。表COAT-2中列出的量可以在每种成分的±20%改变(例如,具有10% P407的组成可以在8% P407至12% P407之间改变)。

[0207] 表COAT-2

[0208]

涂覆配方
9:1, PCL 55k:P407
9:1, PCL 55k:P188
Eudragit RS
9:1 PCL 55k:PEG 10k
9:1 PCL 55k:PEG 100k
PCL 55k
9:1, PCL 55k:P407
9:1, PCL 55k:P188
9:1 PCL 55k:PVP 1M
乙基纤维素
9:1 乙基纤维素:PVP 1.3M
9:1 乙基纤维素:PEG 1M
9:1 乙基纤维素:PEG 100k
75:25 PLGA
25:75 PLGA
50:50 PLGA
乙基纤维素
乙酸纤维素
9:1 乙基纤维素:PEG 1M
9:1 乙酸纤维素:PEG 1M
乙酸纤维素
PCL 55k
PCL 15k
PLGA 50:50 酯终止的 35-45k
PLGA 50:50 酸终止的 35-45k
PCL 80k
9:1 PCL 80k:TEC
8:2 PCL 80k:TEC
7:3 PCL 80k:TEC

[0209]

涂覆配方
乙基纤维素
乙基纤维素 Cp 10
9:1 乙基纤维素 Cp10:TEC
8:2 乙基纤维素 Cp10:TEC
7:3 乙基纤维素 Cp10:TEC
7:3 80k PCL:PVP
9:1 PVP
7:3 80k PCL:Kolliphor RH40
9:1 80k PCL:Kolliphor RH40
7:3 80k PCL:Kollidon VA64
9:1 80k PCL:Kollidon VA64
聚己内酯 83.8%、交联聚维酮 4.4%、柠檬酸三乙酯 9.8%, 硬脂酸镁 2.0%
聚己内酯 66.7%、交联聚维酮 16.6%、柠檬酸三乙酯 14.7%、硬脂酸镁 2.0%
聚己内酯 48.0%、交联聚维酮 20.6%、柠檬酸三乙酯 29.4%、硬脂酸镁 2.0%
聚己内酯 54.9%、交联聚维酮 13.7%、柠檬酸三乙酯 29.4%、硬脂酸镁 2.0%
聚己内酯 54.9%、交联聚维酮 23.5%、柠檬酸三乙酯 19.6%、硬脂酸镁 2.0%
聚己内酯 62.7%、交联聚维酮 15.7%、柠檬酸三乙酯 19.6%、硬脂酸镁 2.0%
聚己内酯 62.5%、交联聚维酮 20.8%、柠檬酸三乙酯 14.7%、硬脂酸镁 2.0%
聚己内酯 70.6%、交联聚维酮 17.6%、柠檬酸三乙酯 9.8%、硬脂酸镁 2.0%

[0210] 薄膜厚度

[0211] 调节释放速率的聚合物薄膜与它们所覆盖的胃驻留系统的载体聚合物-活性剂区段相比应极薄。这使得水扩散入载体聚合物-活性剂区段且该活性剂扩散出所述区段。

[0212] 薄膜典型地约1微米至约20微米,例如约1微米至约20微米、约1微米至约15微米、约1微米至约10微米、约1微米至约5微米、约1微米至约4微米、约1微米至约3微米、约1微米至约2微米、约2微米至约10微米、约5微米至约20微米、约5微米至约10微米、约10微米至约15微米或约15微米至约20微米。

[0213] 在另外的实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜基本上不会增加其所覆盖的载体聚合物-活性剂区段的强度。在另外的实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜增加的区段强度小于约20%、小于约10%、小于约5%或小于约1%。区段强度可以通过WO 2017/070612的实施例18和PCT/US2016/065453的实施例13中所述的4-点弯曲测试(ASTM D790)来测量。

[0214] 薄膜重量

[0215] 调节释放速率的聚合物薄膜可以构成胃驻留系统的薄膜覆盖的载体聚合物-活性剂区段重量的约0.1%-10%。薄膜重量可以构成胃驻留系统的薄膜覆盖的载体聚合物-活性剂区段的约0.1%至约8%、约0.1%至约5%、约0.1%至约4%、约0.1%至约3%、约0.1%至约2%、约0.1%至约1%、约0.5%至约10%、约0.5%至约8%、约0.5%至约5%、约0.5%至约4%、约0.5%至约3%、约0.5%至约2%、约0.5%至约1%、约1%至约10%、约1%至约8%、约1%至约5%、约1%至约4%、约1%至约3%或约1%至约2%。

[0216] 调节释放速率的聚合物薄膜在用于胃驻留系统的区段上的涂布

[0217] 可以使用各种技术将调节释放速率的聚合物薄膜涂布于用于胃驻留系统的区段。几种技术涉及用调节释放速率的聚合物薄膜制剂的溶液涂覆包含载体聚合物和活性剂的区段,产生薄膜涂覆的区段。然后将薄膜涂覆的区段干燥。

[0218] 将薄膜涂覆到物体上的各种方法是本领域已知的,包括浸渍涂覆,锅涂覆,喷雾涂覆和流化床涂覆。流化床涂覆也称为Wurster涂覆或空气悬浮涂覆。对于这些涂覆方法,将包括聚合物和任何致孔剂和增塑剂(如果存在的话)的释放速率调节聚合物膜的制剂制成溶液。用于聚合物膜制剂溶液的溶剂典型地是有机溶剂,例如乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、甲醇、乙醇、异丙醇或其任意组合。优选使用美国食品和药物管理局在URL www.fda.gov/downloads/drug/guidances/ucm073395.pdf的指导中列出的3类溶剂(包括乙醇、丙酮和乙酸乙酯);但是如果制剂需要,可以使用2类溶剂(包括二氯甲烷和甲醇)。只有当制剂不能用适合的3类或2类溶剂制备时,才应使用1类和4类溶剂。

[0219] 调节释放速率的聚合物薄膜也可以通过共挤出整合到区段上,其中区段制剂与调节释放速率的聚合物膜的外周薄层共挤出。

[0220] 下面的实施例举例说明了用于制备具有调节释放速率的聚合物薄膜的区段的一些涂覆技术的应用。

[0221] 总体系统配置

[0222] 胃驻留系统的不同构型适合于用作胃驻留系统,其被设计成在驻留在胃中时提供美金刚和其它金刚烷类药物的持续药物释放。一种配置是胃驻留系统的“星状”配置,也称为“星形”(或“星号”)配置。在图1A中图示了星形系统100的实例。多个细长构件或“臂”(为了清楚起见仅标记一个这样的臂108)固定到盘形中心弹性体106上。图1A中描述的细长构件或臂由段102和103组成,它们由偶联聚合物或用作连接区的连接物104(同样为了清楚起见,组件仅在一个臂中标记)连接。这种配置允许系统在中心弹性体处折叠或压实。图1B显示图1A的胃驻留系统的折叠构型190(为清楚起见,图1B中仅示出了两个臂)。图1B的区段192和193,连接区194,弹性体196和臂198分别相当于图1A的区段102和103,连接区104,弹性体106和臂108。当折叠时,系统的总长度减少大约两倍,并且系统可以方便地放置在容器例如胶囊或其它适合于口服施用的容器中。当胶囊到达胃时,胶囊溶解,释放胃驻留系统。然后胃驻留系统展开成其未压紧状态,其在胃中保留期望的停留期。

[0223] 虽然连接区104的直径略大于图1A中的区段102和103,但它们的直径可以与所述区段相同,以使整个细长构件102-104-103具有光滑的外部表面。

[0224] 在一些实施方案中,星状系统可以具有仅由一个区段组成的细长构件或臂,其通过连接区连接到中心弹性体。这相当于图1A中省略了区段103。然后,包含区段102的单区段细长构件通过连接物104直接连接到中心弹性体106。连接物可以包括偶联聚合物或崩解基质。

[0225] 星状系统可描述为用于向患者胃施用的胃驻留系统,其包含弹性体组件和多个、至少三个载体聚合物-活性剂组件,后者包含载体聚合物及其活性剂或盐,并连接至弹性体组件,其中所述多个载体聚合物-活性剂组件中的每一个都是细长构件,其包含近端、远端和在它们之间的外表面;其中每个细长构件的近端连接至弹性体组件并且从弹性体部件径向突出,每个细长构件的远端未连接到弹性体部件并且位于距弹性体部件比近端更大的径

向距离处;其中每个细长构件独立地包含一个或多个区段,每个区段包含近端、远端和在它们之间的外表面;并且其中,当细长构件中存在两个或多个区段时,每个区段通过连接区连接到相邻区段。连接区可以是偶联聚合物或崩解基质。细长构件可以通过偶联聚合物或崩解基质连接到中心弹性体上,并且可以具有分界面聚合物的插入部分。对于多个、至少三个细长构件或多个细长构件,细长构件的优选数量是六个,但是可以使用三个,四个,五个,七个,八个,九个或十个细长构件。细长构件应围绕中心弹性体等间隔排列;如果有N个细长构件,则相邻细长构件之间将存在角度约为360/N度。

[0226] 图1C显示胃驻留系统的另一种可能的总体配置,其为环形配置。区段122通过偶联聚合物或连接区124连接(为清楚起见仅标记一个区段和一个偶联连接)。该设计中的偶联聚合物/连接区还必须起到弹性体的作用,以使环能够被扭曲成压紧状态以放置在容器中,例如胶囊。

[0227] 在星形结构的一个实施方案中,区段102和103包含与金刚烷类药物例如美金刚共混的载体聚合物。在环形结构的一个实施方案中,区段122包含与金刚烷类的药物例如美金刚共混的载体聚合物。

[0228] 胃驻留系统的区段和细长构件可具有圆形的横截面(在这种情况下,区段是圆柱形的),多边形的横截面(例如具有三角形横截面,矩形横截面或方形横截面的区段)或饼形横截面(在这种情况下,区段是圆柱形截面)。具有多边形或饼形横截面的区段和将与胃组织接触的圆柱形区段的端部可以使其尖锐边缘变圆以提供圆的角和边缘,以增强体内安全性。也就是说,不是在交叉边缘或平面之间具有急剧过渡,而是使用弧从一个边缘或平面过渡到另一个边缘或平面。因此,“三角形横截面”包括具有近似三角形形状的横截面,例如具有圆角的三角形。具有三角形横截面的臂包括其中边缘是圆形的并且臂末端的拐角是圆形的臂。圆角和边缘也称为圆角,内圆角,圆角边或内圆角边。

[0229] 如本文所讨论的,包含载体聚合物和活性剂的胃驻留系统的区段可以用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆。在一些实施方案中,固定在区段上的任何偶联聚合物、崩解基质或分界面聚合物中的一个或多个也被调节释放速率的聚合物薄膜覆盖。在一些实施方案中,固定在区段上的任何偶联聚合物、崩解基质或分界面聚合物中的一个或多个不被释放速率调节聚合物膜覆盖。如果偶联聚合物(可能是肠溶聚合物)或崩解基质被调节释放速率的聚合物薄膜覆盖,则应确定在薄膜覆盖的偶联聚合物或薄膜覆盖的崩解基质上解偶联或崩解的动力学。

[0230] 用作连接区的胃驻留系统的偶联聚合物被设计成在系统在胃中的停留期间以受控方式逐渐分解。如果胃驻留系统以完整的形式过早地进入小肠,则该系统被设计成更快地分解以避免肠梗阻。这可以通过使用肠溶聚合物作为偶联聚合物而容易地实现。肠溶聚合物对胃中遇到的酸性pH水平具有相对抗性,但在十二指肠中发现的较高pH水平下迅速溶解。在不期望完整的胃驻留系统进入小肠的情况下,使用肠溶偶联聚合物作为安全组件导致系统快速崩解,以避免潜在的肠梗阻。肠溶偶联聚合物的使用还提供了在其设计的停留时间之前去除胃驻留系统的方式;如果需要移除该系统,患者可以饮用温和的碱性溶液,例如碳酸氢钠溶液或服用抗酸制剂例如水合氢氧化镁(镁乳)或碳酸钙,它会提高胃中的pH值并引起肠溶偶联聚合物的快速降解。然后胃驻留系统将崩散并从患者体内消除。在图1A所示的系统中,至少用于偶联物104的偶联聚合物是由这种肠溶聚合物制成。

[0231] 在另外的实施方案中,可以使用时间依赖性偶联聚合物或连接物。这种依赖于时间的偶联聚合物或连接物以可预测的、时间依赖性的方式降解。在一些实施方案中,时间依赖性偶联聚合物或连接物的降解可能不受胃肠系统的pH变化的影响。

[0232] 在另外的实施方案中,不同类型的连接物可用于胃驻留系统。也就是说,可以使用肠溶连接物(或肠溶偶联聚合物)和时间依赖性连接物(或时间依赖性偶联聚合物)。在一些实施方案中,星状系统的单个多区段的细长构件(臂)可以在区段之间的一些连接区使用肠溶连接物,并且在区段之间的其他连接区使用时间依赖性连接物。

[0233] 连接区典型地约100微米至约1毫米宽,例如约200um-约1000um、约300um-约1000um、约400um-约1000um、约500um-约1000um、约600um-约1000um、约700um-约1000um、约800um-约1000um或约900um-约1000um;或约100um-约900um约100um-约800um、约100um-约700um、约100um-约600um、约100um-约500um、约100um-约400um、约100um-约300um或约100um-约200um。连接区可以约为100um、约200um、约300um、约400um、约500um、约600um、约700um、约800um、约900um或约1000um宽,其中每个值可以为加或减50um(±50um)。

[0234] 星状体系的中心弹性体聚合物,例如图1A的聚合物106,典型地不是肠溶聚合物;然而,如果需要和切实可行,中心弹性体聚合物也可以由这种肠溶聚合物制成。在环形系统中,例如图1C中所示,至少一个且优选全部的连接物124由这种肠溶聚合物制成。

[0235] 中心弹性体应具有特定的硬度和压缩设置。硬度是重要的,因为它决定了该剂型的折叠力以及它是否会保留在胃中;优选的范围是约60到约90A。压缩设置应该尽可能低,以避免当以其压紧构型储存在胶囊中时胃驻留系统的永久变形。优选的范围是约10%至约20%的范围。符合这些要求的材料是Dow Corning的QP1系列液体硅酮橡胶。在具有中心弹性体的任何实施方案中,可以使用QP1-270(70A硬度)液体硅酮橡胶。

[0236] 释放特性的评价

[0237] 可以通过各种测定来评估来自区段、细长构件和胃驻留系统的药剂的释放特征。在实施例中详细描述了活性剂释放的测定。通过将区段、细长构件或胃驻留系统浸入液体,例如水、0.1N HCl、禁食态模拟胃液(FaSSGF)或进食态模拟胃液(FeSSGF),可以测量从区段、细长构件和胃驻留系统中活性剂的体外释放。禁食态模拟胃液(FaSSGF)优选用于释放测定。模拟胃液表示禁食态模拟胃液(FaSSGF)或进食态模拟胃液(FeSSGF);当指定限制为在模拟胃液(SGF)中测量时,如果在禁食态模拟胃液(FaSSGF)或进食态模拟胃液(FeSSGF)中保持限制,则该限制得到满足。例如,如果一个区段在模拟胃液中的最初24小时被指明释放至少10%的活性剂,那么如果该区段在禁食态模拟胃液下的最初24小时内释放至少10%的活性剂或如果该区段在进食态模拟胃液的最初24小时内释放至少10%的活性剂,则满足该限定。

[0238] 典型地,乙醇突释通过以下方法测定:将区段、细长构件或胃驻留系统浸入40%乙醇和60%禁食态模拟胃液的溶液中1小时,然后将相同的区段、细长构件或胃驻留系统浸入100%禁食态模拟胃液持续测试期间的剩余时间,并在适当的时间点测量活性剂的释放。该测试旨在模拟患者胃部中具有展开的本发明胃驻留系统的患者饮用酒精饮料的效果。

[0239] 虽然可以使用区段、细长构件或胃驻留系统进行体外测试,但是使用用于体外测试的区段对于快速评估释放特征是最方便的。当进行体外测试以比较在不同条件下的释放速率时(例如,在100% FaSSGF中释放与在40%乙醇/60% FaSSGF中释放),所述比较溶液

保持在相同温度,例如室温、25℃或37℃。室温(环境温度)是比较的优选温度;在一个实施方案中,环境温度不低于20℃或超过25℃(不过,它可以在20℃与25℃之间波动)。

[0240] 可以在动物例如狗(例如,比格犬或猎犬)和猪中进行体内试验。对于体内试验,使用胃驻留系统,因为单个区段或细长构件不会保留在动物的胃中。可以在适当的时间点获得血样,并且如果需要,可以通过插管或其他技术对胃内容物进行取样。

[0241] 根据适当的法律、法规和官方机构指南进行的人体临床试验也提供了体内数据。

[0242] 释放特性

[0243] 具有调节释放速率的聚合物薄膜的区段的线性度特征的增加提供了优于具有相同载体聚合物-组合物、但不具有调节释放速率的聚合物薄膜的区段的有利释放特性。例如,包含载体聚合物、活性剂或其盐和配置成控制活性剂释放速率的调节释放速率的聚合物薄膜的胃驻留系统的区段可以具有这样的释放特性,其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置,使得在模拟胃液中历经7天温育,在第5天期间释放的活性剂或其盐的量为在第2天释放的活性剂或其盐量的至少约40%。即在7天的温育期内,96-120小时(第5天)释放的活性剂或其盐的量为在温育的24-48小时(第2天)期间释放的活性剂或其盐的量的至少约40%。在一些实施方案中,第5天释放为第2天释放的活性剂或盐的量的至少约50%、至少约60%、至少约70%、至少约80%或至少约90%。在一些实施方案中,第5天释放为第2天释放的活性剂或盐的量的至少约40%至约90%、至少约50%至约90%、至少约60%至约90%、至少约70%至约90%、至少约80%至约90%或至少约40%至约100%。在任意这些实施方案中,活性剂的总量的至少约5%在第2天释放并且活性剂总量的至少约5%在第5天释放,活性剂的总量的至少约5%在第2天释放并且活性剂总量的至少约7%在第5天释放,或活性剂的总量的至少约7%在第2天释放并且活性剂总量的至少约7%在第5天释放。“活性剂总量”是指最初存在于区段中的活性剂的量。

[0244] 在另一个实施方案中,包含载体聚合物、活性剂或其盐和配置成控制活性剂释放速率的调节释放速率的聚合物薄膜的胃驻留系统的区段可以具有这样的释放特性,其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置,使得在模拟胃液中历经7天温育,在第7天期间释放的活性剂或其盐的量为在第1天释放的活性剂或其盐量的至少约20%。即在7天的温育期内,144-168小时(第7天)释放的活性剂或其盐的量为在温育的0-24小时(第1天)期间释放的活性剂或其盐的量的至少约20%。在一些实施方案中,第7天的释放为第1天释放的活性剂或盐的量的至少约30%、至少约40%、至少约50%、至少约60%或至少约70%。在一些实施方案中,第7天的释放为第1天释放的活性剂或盐的量的至少约20%至约70%、至少约30%至约70%、至少约40%至约70%、至少约50%至约70%、至少约60%至约70%或至少约20%至约100%。在任意这些实施方案中,活性剂的总量的至少约7%在第1天释放并且活性剂总量的至少约4%在第7天释放,活性剂的总量的至少约4%在第1天释放并且活性剂总量的至少约4%在第7天释放,活性剂的总量的至少约7%在第1天释放并且活性剂总量的至少约7%在第7天释放。“活性剂总量”是指最初存在于区段中的活性剂的量。

[0245] 本发明具有调节释放速率的聚合物薄膜的区段在初始浸入模拟胃液时也具有较低的突释。在一个实施方案中,包含载体聚合物和活性剂或其盐的胃驻留系统的区段(其中该区段具有被配置以控制活性剂释放速率的调节释放速率的聚合物薄膜)可以具有这样的释放特性,其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置,使得在初始24小时期间活性剂从模拟

胃液中的区段中的释放比活性剂在初始6小时期间从在模拟胃液中的第二区段中的释放低至少约40％,其中所述第二区段包含载体聚合物和活性剂或其盐的相同组合、但不含调节释放速率的聚合物薄膜;并且其中在7天期限内活性剂在模拟胃液中从具有聚合物薄膜的区段中的释放为:i)在7天期限内活性剂从不含聚合物薄膜的第二区段中的释放的至少约60％;或ii)最初存在于区段中的活性剂总量的至少60％。在另外的实施方案中,在初始24小时期间活性剂从模拟胃液中具有所述薄膜的区段中的释放比活性剂初始6小时期间在模拟胃液中从不具有所述薄膜的第二区段中释放低至少约40％、约40％至约50％、约40％至约60％或约40％至约70％,而在7天期限内活性剂在模拟胃液中从具有聚合物薄膜的区段中的释放为:i)在7天期限内活性剂从在模拟胃液中的不含聚合物薄膜的第二区段中的释放的至少约60％、至少约70％、至少约80％、或约60％至约80％;或ii)活性剂最初存在于区段中的总量的至少约60％、至少约70％、至少约80％、或约60％至约80％。在另外的实施方案中,在7天期限内活性剂在模拟胃液中从具有所述薄膜的区段中的释放为:i)在7天期限内活性剂从在模拟胃液中的不含所述薄膜的第二区段中的释放的至少约60％、至少约70％、至少约75％或至少约80％(例如约60％至约70％、约60％至约80％、约60％至约90％或约60％至约99％);或ii)活性剂最初存在于区段中的总量的至少约60％、至少约70％、至少约75％或至少约80％(例如约60％至约70％、约60％至约80％、约60％至约90％或约60％至约99％)。

[0246] 本发明具有调节释放速率的聚合物薄膜的区段与不含薄膜的区段相比在乙醇检验中具有较少的突释。在一个实施方案中,包含载体聚合物和活性剂或其盐的胃驻留系统的区段(其中该区段具有被配置以控制活性剂释放速率的调节释放速率的聚合物薄膜)可以具有这样的释放特性,其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置,使得在1小时内活性剂从40％乙醇/60％模拟胃液中的区段中的释放比活性剂在1小时内从在40％乙醇/60％模拟胃液中的第二区段中的释放低至少约40％,所述第二区段包含载体聚合物和活性剂或其盐的相同组合、但不含调节释放速率的聚合物薄膜。在另外的实施方案中,在7天期限内活性剂在模拟胃液中从具有所述薄膜的区段中的释放为:i)在7天期限内活性剂从在模拟胃液中的不含所述薄膜的第二区段中的释放的至少约60％、至少约70％、至少约75％或至少约80％(例如约60％至约70％、约60％至约80％、约60％至约90％或约60％至约99％);ii)i)活性剂最初存在于区段中的总量的至少约60％、至少约70％、至少约75％或至少约80％(例如约60％至约70％、约60％至约80％、约60％至约90％或约60％至约99％)。在一个实施方案中,包含载体聚合物和活性剂或其盐的胃驻留系统的区段(其中该区段具有被配置以控制活性剂释放速率的调节释放速率的聚合物薄膜)可以具有这样的释放特性,其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置,使得在1小时内活性剂从40％乙醇/60％模拟胃液中的区段中的释放与在1小时内活性剂从在100％模拟胃液中的等同区段中释放相比高不超过约40％。在另外的实施方案中,在7天期限内活性剂在模拟胃液中从具有所述薄膜的区段中的释放为:i)在7天期限内活性剂从在模拟胃液中的不含所述薄膜的第二区段中的释放的至少约60％、至少约70％、至少约75％或至少约80％(例如约60％至约70％、约60％至约80％、约60％至约90％或约60％至约99％);或ii)活性剂最初存在于区段中的总量的至少约60％、至少约70％、至少约75％或至少约80％(例如约60％至约70％、约60％至约80％、约60％至约90％或约60％至约99％)。

[0247] 还改善了活性剂从具有调节释放速率的聚合物膜涂层的区段中释放的线性度。在一个实施方案中,包含载体聚合物和活性剂或其盐的胃驻留系统的区段(其中该区段具有被配置以控制活性剂释放速率的调节释放速率的聚合物薄膜)可具有这样的释放特性,其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置成使得活性剂的释放速率的最佳拟合线性回归模型在7天的初始期间内在模拟胃液中具有至少约0.8,至少约0.85或至少约0.9的决定系数R2(其中7天的初始期限是从区段最初浸入模拟胃液的开始时间开始测量;即,7天的期限包括t=0的时间或释放曲线的原点);并且其中该区段在7天期间的约40%至约60%的时间内释放约30%至约70%的活性剂或其盐。

[0248] 在一个实施方案中,包含载体聚合物和活性剂或其盐的胃驻留系统的区段(其中该区段具有被配置以控制活性剂释放速率的调节释放速率的聚合物薄膜)可以具有这样的释放特性,其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置,使得7天的任意一天内的释放率变化与7天内平均每日总释放相比不超过约50%、不超过约40%、不超过约30%、不超过约25%、不超过约20%或不超过约10%。

[0249] 系统尺寸

[0250] 所述系统必须能够采用具有使患者能够吞咽该系统的尺寸的压紧状态(或者通过替代方法将系统导入胃中,例如管饲或胃造口术管)。典型地,所述系统通过容器例如胶囊保持在压紧状态。在进入胃中时,该系统随后从容器中释放并变成未压紧状态,即膨胀构造,其尺寸阻止该系统通过幽门括约肌,从而允许该系统保留在胃中。

[0251] 因此,该系统应能够放置在药房中常用类型的标准尺寸的胶囊内。美国使用的标准胶囊尺寸如下表1中所示(参见"Draft Guidance for Industry on Size,Shape and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules"at URL www.regulations.gov/#!documentDetail;D=FDA-2013-N-1434-0002)。由于这些是胶囊的外部尺寸,并且由于胶囊制造商之间的尺寸会略有不同,因此所述系统应能够采用比表1所示外径小约0.5-1mm并且比所示长度短约1-2mm的构造。

[0252] 表1

[0253]

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

[0254] 胶囊可以由本领域众所周知的材料制成,例如明胶或羟丙基甲基纤维素。在一个实施方案中,胶囊由在胃环境中溶解但不在口腔或食道环境中溶解的材料制成,这防止了系统在到达胃之前过早释放。

[0255] 在一个实施方案中,系统将折叠或压缩成压紧状态,以便装入胶囊。一旦胶囊溶解在胃中,系统将采用适合于胃驻留的结构。优选的胶囊尺寸为00和00el(00el尺寸的胶囊具

有大约000胶囊的长度和00胶囊的近似宽度),然后根据折叠系统的长度和直径设置限制。

[0256] 一旦从容器中释放,则系统采用适合于防止胃驻留系统通过幽门括约肌的尺寸的未压紧状态。在一个实施方案中,该系统具有至少两个垂直维度,每个尺寸至少2cm长;即,胃驻留系统在至少两个垂直方向上测量至少约2cm长度。在一个实施方案中,处于未压紧状态的系统的周长,当投影到平面上时,具有两个垂直维度,每个维度至少2cm长。两个垂直维度可以独立地具有长度约2cm-约7cm、约2cm-约6cm、约2cm-约5cm、约2cm-约4cm、约2cm-约3cm、约3cm-约7cm、约3cm-约6cm、约3cm-约5cm、约3cm-约4cm、约4cm-约7cm、约4cm-约6cm、约4cm-约5cm或约4cm-约4cm。这些尺寸防止胃驻留系统通过幽门括约肌。

[0257] 对于具有N个臂(其中N大于或等于3)的星形聚合物,臂可具有这样的尺寸,使得系统具有至少两个垂直维度,每个长度如上所述。如上所述选择这两个垂直维度,以促进胃驻留系统的保留。

[0258] 该系统设计成在所需停留时间结束时最终在胃中崩散。一旦偶联聚合物破裂,系统的剩余组件的尺寸允许系统通过幽门括约肌、小肠和大肠。最后,通过排便将系统从体内排出,或系统在小肠和大肠中最终完全溶解而消除。

[0259] 系统聚合物组成

[0260] 用于载体聚合物、偶联聚合物和弹性体的各聚合物的选择影响系统的许多性质,例如药物洗脱速率(取决于载体聚合物,以及其他因素),系统停留时间(取决于任何聚合物的降解,主要是偶联聚合物),系统进入肠道时的解偶联时间(主要取决于偶联聚合物的肠溶降解速率,如本文所述)和系统以其压缩形式的贮存期限(主要取决于弹性体的性质)。由于该系统将被施用于胃肠道,因此所有系统组件应与胃肠环境生物相容。

[0261] 药物从载体聚合物-药物组件中的洗脱速率受许多因素的影响,包括载体聚合物的组成和性质,其本身可以是几种聚合物和非聚合物成分的混合物;药物的特性如亲水性/疏水性,电荷状态,pKa和氢键能力;以及胃环境的特性。在胃的水性环境中,避免药物的突释(其中突释是指在胃中初始展开系统时活性药物成分的高初始递送),特别是亲水性药物,和维持药物在几天到一周或两周的时间内的持续释放是具有挑战性的。

[0262] 通过选择在连接区中使用的偶联聚合物来调节系统在胃中的停留时间。尽管使用肠溶偶联聚合物,但系统最终会在胃中分解,因为胃的机械作用和波动的pH最终会削弱肠溶偶联聚合物。在胃中以时间依赖性方式降解的偶联聚合物也可用于调节直至系统崩解的时间并因此调节停留时间。一旦系统崩解,它就进入肠道然后被消除。

[0263] 系统中使用的弹性体对系统的贮存期限至关重要。当系统被压缩时,弹性体受到机械应力。该应力又会引起聚合物蠕变,如果其足够广泛,可以阻止系统在从胶囊或其他容器中释放时返回其未压紧的构型;这进而会导致系统从胃过早通过。聚合物蠕变也可以是温度依赖性的,因此在选择弹性体和其他聚合物成分时也需要考虑系统的预期储存条件。

[0264] 在胃环境中,系统组件和聚合物不应溶胀或应具有最小的溶胀。在停留期间在胃内环境中组件膨胀应不超过约20%,不超过约10%或优选不超过约5%。

[0265] 用于载体聚合物-药物组件的载体聚合物

[0266] 载体聚合物-药物组件含有将要从胃环境中的胃驻留系统洗脱的药物或其盐。将药物(或其盐)掺入载体聚合物中以形成载体聚合物-药物混合物。该混合物可以形成所需的形状或用作系统中的载体聚合物-药物组件的形状。在将药物或药物盐共混到载体聚合

物中以形成载体聚合物-药物混合物后,将药物或药物盐分布或分散在整个共混的混合物中。如果赋形剂、抗氧化剂或其他成分包含在载体聚合物-药物混合物中,则它们也将分布或分散在整个共混的混合物中。

[0267] 优选地,载体聚合物具有以下特征。它们应该是热塑性的,以允许使用热熔挤出或3D打印技术进行挤出。它们还应具有足够高的熔体强度和粘度,以便挤出成所需的几何形状。它们应具有低熔融温度(例如,低于约120℃),以避免在制造过程中将活性剂或药物暴露于高温。它们应具有足够的机械强度(杨氏模量,耐压强度,拉伸强度),以避免在期望的停留期间在胃中破裂。它们应该能够与活性剂、药物、药物、赋形剂、分散剂和其他添加剂形成共混物。

[0268] 适用于本发明的示例性载体聚合物包括但不限于亲水性纤维素衍生物(例如羟丙基甲基纤维素,羟丙基纤维素,羟甲基纤维素,羟乙基纤维素,羧甲基纤维素,羧甲基纤维素钠),乙酸邻苯二甲酸纤维素,聚(乙烯基吡咯烷酮),乙烯/乙烯醇共聚物,聚(乙烯醇),羧乙烯基聚合物(卡波姆),Carbopol®酸性羧基聚合物,聚卡波非,聚(环氧乙烷)(Polyox WSR),多糖及其衍生物,聚烯基氧化物,聚乙二醇,壳聚糖,海藻酸盐,果胶,阿拉伯树胶,黄蓍胶,瓜尔胶,豆角胶,乙烯基吡咯烷酮乙酸乙烯酯共聚物,葡聚糖,天然树胶,琼脂,琼脂糖,海藻酸钠,角叉菜胶,墨角藻聚糖,帚叉藻聚糖,昆布多糖,hypnea,麒麟菜,阿拉伯树胶,印度胶,刺梧桐胶,阿拉伯半乳聚糖(arbinoglactan),支链淀粉,明胶,胶凝糖,透明质酸,支链淀粉,硬葡聚糖,黄原胶,木糖葡聚糖,马来酸酐共聚物,乙烯马来酸酐共聚物,聚(甲基丙烯酸羟乙酯),铵基甲基丙烯酸酯共聚物(例如Eudragit RL或Eudragit RS),聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯)(Eudragit NE),Eudragit E(基于二甲氨基乙基甲基丙烯酸酯和中性甲基丙烯酸酯的阳离子共聚物),聚(丙烯酸),聚甲基丙烯酸酯/聚丙烯酸乙酯,例如聚(甲基丙烯酸),甲基丙烯酸甲酯和丙烯酸乙酯,聚内酯,如聚(己内酯),聚酸酐,如聚[双-(对羧基苯氧基)-丙烷酸酐],聚(对苯二甲酸酸酐),多肽,例如聚赖氨酸,聚谷氨酸,聚(原酸酯),例如DETOSU与二醇的共聚物,所述二醇例如己二醇,癸二醇,环己烷二甲醇,乙二醇,聚乙二醇,在此引入作为参考,描述和公开在美国专利号4,304,767的聚(原酸)酯,淀粉,特别是预胶化淀粉和基于淀粉的聚合物,卡波姆,麦芽糖糊精,淀粉麦芽糖糊精,葡聚糖,聚(2-乙基-2-噁唑啉),聚(乙烯亚胺),聚氨酯,聚(乳酸),聚(乙醇酸),聚(乳酸-共-羟基乙酸)(PLGA),聚羟基链烷酸酯,聚羟基丁酸酯,以及它们的共聚物、混合物、共混物和组合。聚己内酯(PCL)是一种优选的载体聚合物。在另一个实施方案中,聚二噁烷酮用作载体聚合物。在胃驻留系统的任何实施方案中,胃驻留系统中使用的载体聚合物可以包含聚己内酯,例如线性聚己内酯,其数均分子量(Mn)范围约为60千道尔顿(kDa)-约100kDa;75kDa-85kDa;或约80kDa;或约45kDa-约55kDa。

[0269] 可以向载体聚合物中加入另外的赋形剂以调节药物释放。这类赋形剂的加入量可以约为1%至约30%或1%至约15%、优选约5%至约10%、更优选约5%或约10%。这类赋形剂的实例包括泊洛沙姆407(作为Kolliphor P407商购,Sigma目录号62035)、聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇),CAS编号9003-11-6;H-$(OCH_2CH_2)_x$-(O-$CH(CH_3)CH_2)_y$-$(OCH_2CH_2)_z$-OH,其中x和z约为101,且y约为56);Pluronic P407;Eudragit E,Eudragit EPO(购自Evonik);羟丙甲纤维素(购自Sigma,目录号H3785)、Kolliphor RH40(购自Sigma,目录号07076)、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙烯醇

(PVA)、聚乙二醇(PEG)和Soluplus(购自BASF;聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯和聚乙二醇的共聚物)。优选的可溶性赋形剂包括Eudragit E、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙酸乙烯酯(PVAc)和聚乙烯醇(PVA)。优选的不溶性赋形剂包括Eudragit RS和Eudragit RL。丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸酯共聚物的EUDRAGIT RS和EUDRAGIT RL注册商标Evonik(Darmstadt,Germany),其带有季铵基团(三甲基铵基乙基甲基丙烯酸酯氯化物),Eudragit®RL中具有的丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸三甲基铵基乙酯的摩尔比约为1:2:0.2,且在Eudragit®RS中约1:2:0.1。优选的不溶性、可溶胀赋形剂包括交聚维酮、交联羧甲基纤维素、乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素(HPMCAS)、卡波普、和二噁烷酮和乙二醇的线性嵌段共聚物;丙交酯和乙二醇的线性嵌段共聚物;丙交酯、乙二醇、碳酸三甲酯和己内酯的线性嵌段共聚物;丙交酯、乙交酯和乙二醇的线性嵌段共聚物;乙交酯、聚乙二醇和乙二醇的线性嵌段共聚物;例如二噁烷酮(80%)和乙二醇(20%)的线性嵌段共聚物;丙交酯(60%)和乙二醇(40%)的线性嵌段共聚物;丙交酯(68%)、乙二醇(20%)、碳酸三甲酯(10%)和己内酯(2%)的线性嵌段共聚物;丙交酯(88%)、乙交酯(8%)和乙二醇(4%)的线性嵌段共聚物;乙交酯(67%)、聚乙二醇(28%)和乙二醇(5%)的线性嵌段共聚物。

[0270] 载体聚合物-药物组件的制造方法

[0271] 用于将药物掺入聚合物基质中的共混温度典型地在约80℃至约120℃的范围内,不过,更高或更低的温度可用于在该范围之外的温度下最佳共混的聚合物。当使用特定尺寸的药物颗粒并且期望在共混期间和混合后维持颗粒的大小,可以在低于药物熔点的温度下进行共混,以便维持期望的药物大小。或者,可以使用熔化聚合物和药物的温度。共混温度应低于药物的降解温度。在一个实施方案中,少于约2%的药物在制造过程中降解。在一个实施方案中,少于约1.5%的药物在制造过程中降解。在一个实施方案中,少于约1%的药物在制造过程中降解。在一个实施方案中,少于约0.75%的药物在制造过程中降解。在一个实施方案中,少于约0.5%的药物在制造过程中降解。在一个实施方案中,少于约0.4%的药物在制造过程中降解。在一个实施方案中,少于约0.3%的药物在制造过程中降解。在一个实施方案中,少于约0.2%的药物在制造过程中降解。在一个实施方案中,少于约0.15%的药物在制造过程中降解。在一个实施方案中,少于约0.1%的药物在制造过程中降解。在一个实施方案中,少于约0.05%的药物在制造过程中降解。在一个实施方案中,少于约0.04%的药物在制造过程中降解。在一个实施方案中,少于约0.03%的药物在制造过程中降解。在一个实施方案中,少于约0.02%的药物在制造过程中降解。在一个实施方案中,少于约0.01%的药物在制造过程中降解。

[0272] 热熔挤出可用于制备载体聚合物-药物组件。可以使用单螺杆或优选双螺杆系统。如上所述,如果期望在共混过程中和混合后维持颗粒的大小,应使用载体聚合物,其可以在不降解药物的温度下熔化。否则,可以使用熔化聚合物和药物的温度。

[0273] 熔化和浇铸也可用于制备载体聚合物-药物组件。将载体聚合物和药物和任何其他所需组分混合在一起。将载体聚合物熔化并将熔体混合,使药物颗粒均匀分布在熔体中,倾入模具中并使其冷却。

[0274] 溶剂浇铸也可用于制备载体聚合物-药物组件。将聚合物溶解在溶剂中,并加入药物颗粒。如果要维持药物颗粒的大小,应使用不溶解药物颗粒的溶剂,以避免改变颗粒的尺寸特征;否则,可以使用溶解聚合物和药物颗粒的溶剂。然后将溶剂-载体聚合物-药物颗粒

混合物(或溶剂-载体颗粒-药物溶液)混合以均匀分布颗粒(或彻底混合溶液),倾入模具中并蒸发溶剂。

[0275] 3D打印的种子聚合物的制造

[0276] 三维打印通常通过将固体材料的棒或纤维供给到打印头来完成,此时熔化和沉积,随后固化,这被称为熔化沉积制造(有时也称为挤出沉积);参见美国专利号5,121,329和5,340,433。本文描述的用于制造载体聚合物-药物组件的方法也可用于制造进料材料,其可通过胃驻留系统的组件的三维打印而用于制造。

[0277] 药物粒径和研磨

[0278] 控制胃驻留系统中使用的金刚烷类药物,例如美金刚的粒度对于系统的最佳药物释放和机械稳定性都是重要的。当胃液渗透到系统的载体聚合物-药物组件时,药物的颗粒大小影响可溶出的可利用药物的表面积。而且,由于系统的"臂"(细长构件)的直径相对较薄(例如1毫米至5毫米),因此在药物从装置洗脱之前和洗脱之后,存在尺寸超过臂直径的几个百分点的药物颗粒将产生较弱的臂,此时药物颗粒先前占据的空间中留有空隙。这种臂的弱化是不利的,因为它可能导致在期望的停留期结束之前系统过早破裂和通过。图34显示未经加工的美金刚(左图)和研磨后的美金刚(右图),表明颗粒尺寸的减小和研磨药物的均匀性增加。

[0279] 在一个实施方案中,用于共混入载体聚合物-药物组件的药物颗粒直径小于约100微米。在一些实施方案中,治疗药物颗粒的直径小于约75微米。在一些实施方案中,治疗药物颗粒的直径小于约50微米。在一些实施方案中,治疗药物颗粒的直径小于约40微米。在一些实施方案中,治疗药物颗粒的直径小于约30微米。在一些实施方案中,治疗药物颗粒的直径小于约25微米。在一些实施方案中,治疗药物颗粒的直径小于约20微米。在一些实施方案中,治疗药物颗粒的直径小于约10微米。在一些实施方案中,治疗药物颗粒的直径小于约5微米。

[0280] 在一个实施方案中,用于共混入载体聚合物-药物组件的药物颗粒总数的至少约80%的直径小于约100微米。在一些实施方案中,药物颗粒总数的至少约80%的直径小于约75微米。在一些实施方案中,药物颗粒总数的至少约80%的直径小于约50微米。在一些实施方案中,药物颗粒总数的至少约80%的直径小于约40微米。在一些实施方案中,药物颗粒总数的至少约80%的直径小于约30微米。在一些实施方案中,药物颗粒总数的至少约80%的直径小于约25微米。在一些实施方案中,药物颗粒总数的至少约80%的直径小于约20微米。在一些实施方案中,药物颗粒总数的至少约80%的直径小于约10微米。在一些实施方案中,药物颗粒总数的至少约80%的直径小于约5微米。

[0281] 在一个实施方案中,用于共混入载体聚合物-药物组件的药物颗粒团的至少约80%具有约1微米至约100微米的直径尺寸。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约1微米至约75微米的直径尺寸。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约1微米至约50微米的直径尺寸。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约1微米至约40微米的直径尺寸。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约1微米至约30微米的直径尺寸。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约1微米至约25微米的直径尺寸。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约1微米至约20微米的直径尺寸。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约1微米至约10微米的直径尺寸。在

一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约1微米至约5微米的直径尺寸。

[0282] 在一个实施方案中,用于共混入载体聚合物-药物组件的药物颗粒团的至少约80%具有约2微米至约100微米的直径尺寸。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约2微米至约75微米的直径尺寸。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约2微米至约50微米的直径尺寸。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约2微米至约40微米的直径尺寸。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约2微米至约30微米的直径尺寸。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约2微米至约25微米的直径尺寸。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约2微米至约20微米的直径尺寸。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约2微米至约10微米的直径尺寸。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约2微米至约5微米的直径尺寸。

[0283] 在一个实施方案中,用于共混入载体聚合物-药物组件的药物颗粒团的至少约80%具有约5微米至约100微米直径。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约5微米至约75微米直径。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约5微米至约50微米直径。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约5微米至约40微米直径。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约5微米至约30微米直径。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约5微米至约25微米直径。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约5微米至约20微米直径。在一些实施方案中,药物颗粒团的至少约80%具有约5微米至约10微米直径。

[0284] 通过研磨可以容易地调节药物的粒度。有几种研磨技术可用于将较大的颗粒减小成期望尺寸的较小颗粒。流能磨是一种干研磨技术,它使用颗粒间碰撞来减小颗粒的尺寸。一种称为空气喷射磨的流能磨将空气射入圆柱形腔室中,以使药物颗粒之间的碰撞最大化。球磨使用滚动圆柱形腔室,其围绕其主轴旋转。药物和研磨材料(例如钢球,由铬钢或CR-NI钢制成;陶瓷球,例如氧化锆;或塑料聚酰胺)碰撞,导致药物的颗粒尺寸减小。球磨可以在干燥状态下进行,或者将液体加入到圆筒中,其中药物和研磨材料不溶于液体。有关研磨的更多信息,请参阅如下章节:R.W.Lee等人,标题“Particle Size Reduction”in Water-Insoluble Drug Formulation,第2版(Ron Liu,编辑),Boca Raton,Florida:CRC Press,2008;A.W.Brzeczko等人,标题“Granulation of Poorly Water-Soluble Drug”,Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology,第3版(Dilip M.Parikh,编辑),Boca Raton,Florida:CRC Press/Taylor&Francis Group,2010(和手册中的其他章节)。流能磨(即空气喷射磨)是研磨的优选方法,因为它与其他干研磨技术例如球磨相比易于扩大规模。

[0285] 研磨添加剂

[0286] 可以在研磨期间将物质添加到药物材料中以帮助获得期望尺寸的颗粒并使处理期间的团聚最小化。硅石(二氧化硅,SiO_2)是优选的研磨添加剂,因为它廉价,广泛可用且无毒。可以使用的其他添加剂包括二氧化硅,磷酸钙,粉状纤维素,胶体二氧化硅,疏水胶体二氧化硅,氧化镁,硅酸镁,三硅酸镁,滑石粉,聚乙烯吡咯烷酮,纤维素醚,聚乙二醇,聚乙烯醇和表面活性剂。特别地,直径小于5微米的疏水性颗粒特别易于团聚,并且在研磨这种颗粒时使用亲水性添加剂。重量/重量比约为0.1%至约20%的研磨添加剂,例如二氧化硅,可用于流体磨或球磨,或约0.1%-约15%或约0.1%-约10%或约0.1%-约5%或约0.1%-

约4%、约0.1%-约3%、约0.1%-约2%、约0.1%-约1%、约1%-约20%、约1%-约15%、约1%-约10%、约1%-约5%、约1%-约4%、约1%-约3%、约1%-约2%、或约0.1%、约0.5%、约1%、约2%、约3%、约4%或约5%。

[0287] 颗粒分选

[0288] 研磨后,可使颗粒通过适当尺寸的筛网,以获得期望尺寸的颗粒。为了获得期望的最大尺寸的颗粒,使颗粒通过具有期望最大尺寸的孔的筛网;过大的颗粒将保留在筛网上,通过筛网的颗粒将具有期望的最大尺寸。为了获得期望的最小尺寸的颗粒,使颗粒通过具有期望最小尺寸的孔的筛网;通过筛网的颗粒过小,并且期望的颗粒将保留在筛网上。

[0289] 用于调节药物释放和聚合物共混物稳定性的分散剂

[0290] 在载体聚合物-药物组件中使用分散剂提供了许多优点。药物从载体聚合物-药物组件中的洗脱速率受到如前所述的许多因素的影响,包括载体聚合物的组成和性质(其本身可包含多个聚合物和非聚合物成分);药物的物理和化学性质;和胃的环境。避免药物的突释和在驻留期间维持药物的持续释放是该系统的重要特征。使用本发明的分散剂能够更好地控制释放速率和抑制突释。可以通过使用不同浓度的分散剂来调节突释和释放速率。

[0291] 可用于本发明的分散剂包括:二氧化硅(硅石,SiO_2)(亲水性烟雾);硬脂酸盐,例如硬脂酸钙和硬脂酸镁;微晶纤维素;羧甲基纤维素;疏水性胶体二氧化硅;羟丙甲纤维素;硅酸镁铝;磷脂;聚氧乙烯硬脂酸酯;乙酸锌;藻酸;卵磷脂;脂肪酸;十二烷基硫酸钠;和无毒金属氧化物,例如氧化铝。可以使用多孔无机材料和极性无机材料。亲水性烟雾二氧化硅是优选的分散剂。一种特别有用的二氧化硅由Cabot Corporation(Boston,Massachusetts,USA)以注册商标CAB-O-SIL®M-5P(CAS#112945-52-5))出售,其为具有BET表面积约为200m^2/g±15m^2/g的亲水性烟雾二氧化硅。该产品的筛网残留物在45微米筛上小于约0.02%。典型的初级团聚体尺寸约为150-约300nm,而单个颗粒尺寸可以约为5nm-约50nm。

[0292] 除了抗聚集/抗絮凝活性之外,分散剂还可有助于防止在系统的制造和/或储存期间的相分离。这对于通过热熔挤出制造所述系统特别有用。

[0293] 分散剂与药物物质的重量/重量比可以在约0.1%-约5%、约0.1%-约4%、约0.1%-约3%、约0.1%-约2%、约0.1%-约1%、约1%-约5%、约1%-约4%、约1%-约3%、约1%-约2%、约2%-约4%、约2%-约3%、约3%-约4%、约4%-约5%或约0.1%、约0.5%、约1%、约2%、约3%、约4%或约5%。

[0294] 分散剂可以占载体聚合物-活性剂组件的约0.1%-约4%,例如约0.1%-约3.5%、约0.1%-约3%、约0.1%-约2.5%、约0.1%-约2%、约0.1%-约1.5%、约0.1%-约1%、约0.1%-约0.5%或约0.2%-约0.8%。

[0295] 分散剂也可用于调节施用胃驻留系统的初始阶段期间的突释量。在每周施用一次的胃驻留系统的实施方案中,在初始施用后大约前六小时的突释小于系统中药物量的约8%、优选小于约6%。在每三天施用一次的胃驻留系统的实施方案中,在初始施用后大约前六小时内的突释小于系统中药物总量的约12%、优选小于约10%。在每天施用一次的胃驻留系统的实施方案中,在初始施用后大约前六小时的突释小于系统中药物总量的约40%、优选小于约30%。一般地,如果每D天施用一个新的胃驻留系统,并且药物的总质量为M,则在初始施用后大约前6小时期间,胃驻留系统释放小于约[(M除以D)乘以0.5],优选小于约

[(M)除以D)乘以0.4]或小于约[(M除以D)乘以3/8],更优选小于约[(M除以D)乘以0.3]。在另外的实施方案中,胃驻留系统在初始施用后的大约前六小时内释放至少约[(M除以D)乘以0.25],即,在施用的第一天的前四分之一期间,系统释放至少约为日剂量的四分之一。

[0296] 偶联聚合物

[0297] 偶联聚合物用于将一个或多个载体聚合物-药物组件与一个或多个载体聚合物-药物组件连接,连接一个或多个载体聚合物-药物组件与一个或多个弹性体组件或连接一个或多个弹性体组件与一个或多个弹性体组件。因此,偶联聚合物在系统的其他组件之间形成连接区。肠溶聚合物和时间依赖性聚合物优选用作偶联聚合物。在一些实施方案中,肠溶聚合物用作偶联聚合物。在一些实施方案中,使用耐pH的时间依赖性聚合物作为偶联聚合物,即,所述聚合物对pH变化的敏感性低于肠溶聚合物。在一些实施方案中,肠溶聚合物和时间依赖性聚合物(其对pH变化的敏感性低于肠溶聚合物)被用作偶联聚合物。

[0298] 肠溶聚合物在酸性条件下相对不溶,例如在胃中遇到的条件,但在小肠中遇到的较弱酸性至碱性条件下可溶。在约pH5或更高pH下溶解的肠溶聚合物可用作偶联聚合物,因为小肠的初始部分十二指肠的pH范围为约5.4至6.1。如果胃驻留系统完整地通过幽门瓣膜,则肠溶偶联聚合物将溶解,并且由偶联聚合物连接的组件将断开,允许停留系统通过小肠和大肠。因此,胃驻留系统被设计成通过偶联聚合物的溶解在肠环境中快速解偶联,在48小时内,优选在24小时内,更优选在12小时内,更优选在1-2小时内解偶联,从而避免潜在的肠梗阻。如果在治疗期间由于任何原因必须快速除去胃驻留系统,则患者可以饮用温和的碱性水溶液(例如碳酸氢盐溶液)以诱导胃驻留系统立即解偶联。

[0299] 所谓“耐pH的时间依赖性聚合物”(或等效地,“耐pH的时间依赖的聚合物”)是指在肠溶聚合物降解至不再连接组件的条件下,依赖于时间的聚合物仍然具有足够的机械强度以将组件连接在一起。在一些实施方案中,在暴露于约pH 7-约pH 8的溶液后,时间依赖性聚合物保留与暴露于约pH 2-约pH 3溶液后基本上相同的连接能力,即其连接强度的约100%,其中暴露是约1小时、约1天、约3天或约1周。在一些实施方案中,在暴露于约pH 7-约pH 8的溶液后,时间依赖性聚合物保留与暴露于约pH 2-约pH 3溶液后相比至少约90%的连接强度,其中暴露是约1小时、约1天、约3天或约1周。在一些实施方案中,在暴露于约pH 7-约pH 8的溶液后,时间依赖性聚合物保留与暴露于约pH 2-约pH 3溶液后相比至少约75%的连接强度,其中暴露是约1小时、约1天、约3天或约1周。在一些实施方案中,在暴露于约pH 7-约pH 8的溶液后,时间依赖性聚合物保留与暴露于约pH 2-约pH 3溶液后相比至少约60%的连接强度,其中暴露是约1小时、约1天、约3天或约1周。在一些实施方案中,在暴露于约pH 7-约pH 8的溶液后,时间依赖性聚合物保留与暴露于约pH 2-约pH 3溶液后相比至少约50%的连接强度,其中暴露是约1小时、约1天、约3天或约1周。在一些实施方案中,在暴露于约pH 7-约pH 8的溶液后,时间依赖性聚合物保留与暴露于约pH 2-约pH 3溶液后相比至少约25%的连接强度,其中暴露是约1小时、约1天、约3天或约1周。在一些实施方案中,时间依赖性聚合物在暴露于约pH 7-约pH 8的溶液后,在约0.2牛顿(N)、约0.3N、约0.4N、约0.5N、约0.75N、约1N、约1.5N、约2N、约2.5N、约3N、约4N或约5N的弯曲力下抵抗断裂,其中暴露是约1小时、约1天、约3天或约1周。连接强度可以通过用于测试连接能力的任意相关测试来测定,例如4-点弯曲试验(ASTM D790)。

[0300] 示例性偶联聚合物包括但不限于乙酸邻苯二甲酸纤维素,乙酸琥珀酸纤维素,甲

基纤维素邻苯二甲酸酯,乙基羟基纤维素邻苯二甲酸酯,聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯,聚丁酸乙烯酯乙酸酯,乙酸乙烯酯-马来酸酐共聚物,苯乙烯-马来酸单酯共聚物,甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物,丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物,甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸-丙烯酸辛酯共聚物和共聚物,混合物,共混物和它们的组合。表2中列出了可用于本发明的一些肠溶聚合物及其溶解pH。(参见Mukherji,Gour和Clive G.Wilson,"Enteric Coating for Colonic Delivery,"Modified-Release Drug Delivery Technology的第18章(编辑Michael J.Rathbone,Jonathan Hadgraft,Michael S.Roberts),Drug and the Pharmaceutical Sciences第126卷,New York:Marcel Dekker,2002.)。优选使用在不大于约5或约5.5的pH下溶解的肠溶聚合物。聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯共聚物)(以商品名EUDRAGIT L 100-55出售;EUDRAGIT是Evonik Röhm GmbH,Darmstadt,Germany的注册商标)是优选的肠溶聚合物。另一种优选的肠溶聚合物是醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(乙酸琥珀酸羟丙甲纤维素或HPMCAS;Ashland,Inc.,Covington,Kentucky,USA),其具有约5.5至约7.0的可调的pH截断值。乙酸邻苯二甲酸纤维素,乙酸琥珀酸纤维素和邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素也是适合的肠溶聚合物。

[0301] 在一个实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在pH高于约4下溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在pH高于约5下溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在pH高于约6下溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在pH高于约7下溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在pH高于约7.5下溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在pH约4-约5下溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在pH约4-约6下溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在pH约4-约7下溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在pH约4-约7.5下溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在pH约5-约6下溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在pH约5-约7下溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在pH约5-约7.5下溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在pH约6-约7下溶解。在一些实施方案中,用于胃驻留系统的肠溶聚合物在pH约6-约7.5下溶解。

[0302] 表2

[0303]

聚合物	溶出 pH
乙酸邻苯二甲酸纤维素	6.0-6.4
邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 50	4.8
邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素 55	5.2
聚乙酸乙烯酯邻苯二甲酸酯	5.0

[0304]

甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:1)	6.0
甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(2:1)	6.5-7.5
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(2:1)	5.5
虫胶	7.0
乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素	7.0
聚(甲基乙烯基醚/马来酸)一乙酯	4.5-5.0
聚(甲基乙烯基醚/马来酸)正丁酯	5.4

[0305] 用作偶联聚合物的其它优选聚合物是在胃环境中以时间依赖性方式降解的聚合物。液体增塑剂三乙酸甘油酯在模拟胃液中在7天内以时间依赖性方式从聚合物制剂中释放,而Plastoid B在模拟胃液中保持7天的其强度。因此,通过混合Plastoid B和三乙酸甘油酯可以容易地制备以时间依赖性方式降解的聚合物;通过增加混合物中使用的Plastoid B的量,可以延长Plastoid B-三乙酸甘油酯混合物的降解时间(即,在混合物中使用较少的三乙酸甘油酯),而通过减少混合物中使用的Plastoid B的量(即,在混合物中使用更多的三乙酸甘油酯)可以减少降解时间。

[0306] 各种时间依赖性机制是可用的。当水渗透聚合物时,水溶性的时间依赖性聚合物分解。这种聚合物的实例是羟丙基甲基纤维素和聚乙酸乙烯酯。酸溶性的时间依赖性聚合物在酸性环境中随时间分解。实例包括Eudragit EPO。时间依赖性聚合物可以使用水溶性增塑剂;当增塑剂被释放时,剩余的聚合物变得脆弱并且在胃力下断裂。这种聚合物的实例包括三乙酸甘油酯和柠檬酸三乙酯。

[0307] 在一些实施方案中,载体聚合物-药物组件是由肠溶聚合物连接的区段组成的细长构件。在一些实施方案中,载体聚合物-药物组件通过肠溶聚合物连接到系统的弹性体组件上。在任何这些实施方案中,当肠溶聚合物用于区段与区段的连接和用于将细长构件连接到弹性体组件时,用于区段连接的肠溶聚合物可以是与用于将细长构件连接到弹性体组件的肠溶聚合物相同的肠溶聚合物,或用于区段连接的肠溶聚合物可以是与用于将细长构件连接到弹性体组件的肠溶聚合物不同的肠溶聚合物。用于区段连接的肠溶聚合物可以是相同的肠溶聚合物,或者都可以是不同的肠溶聚合物,或者区段连接中的一些肠溶聚合物可以是相同的并且区段连接中的一些肠溶聚合物可以不同。也就是说,可以独立地选择用于每个区段连接的肠溶聚合物和用于将细长构件连接到弹性体组件的肠溶聚合物。

[0308] 在一些实施方案中,载体聚合物-药物组件是通过肠溶聚合物、时间依赖性连接物或崩解基质或通过肠溶聚合物、时间依赖性连接物和/或崩解基质的任何组合连接至系统的弹性体组件的非区段化的细长构件。

[0309] 在本文所述的胃驻留系统的任意实施方案中,偶联聚合物或连接物可以包含乙酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)和聚己内酯(PCL)。这些共混物可以用于形成崩解连接物或崩解基质。崩解连接物或崩解基质中的HPMCAS与聚己内酯之比可以约为80%HPMCAS:20%PCL至约20%HPMCAS:80%PCL。HPMCAS与聚己内酯之比可以约为80%HPMCAS:20%PCL至约20%HPMCAS:80%PCL;约70%HPMCAS:30%PCL至约30%HPMCAS:70%PCL;约60%HPMCAS:40%PCL至约40%HPMCAS:60%PCL;约80%HPMCAS:20%PCL至约50%HPMCAS:50%PCL;约80%HPMCAS:20%PCL至约60%HPMCAS:40%PCL;约70%HPMCAS:30%PCL至约50%

HPMCAS:50％PCL;约70％HPMCAS:30％PCL至约60％HPMCAS:40％PCL;约20％HPMCAS:80％PCL至约40％HPMCAS:60％PCL;约20％HPMCAS:80％PCL至约50％HPMCAS:50％PCL;约30％HPMCAS:70％PCL至约40％HPMCAS:60％PCL;约30％HPMCAS:70％PCL至约50％HPMCAS:50％PCL;或约80％HPMCAS:20％PCL、约70％HPMCAS:30％PCL、约60％HPMCAS:40％PCL、约50％HPMCAS:50％PCL、约40％HPMCAS:60％PCL、约30％HPMCAS:70％PCL或约20％HPMCAS:80％PCL。连接物还可以包含增塑剂,其选自三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、柠檬酸三丁酯、泊洛沙姆、聚乙二醇、聚丙二醇、邻苯二甲酸二乙酯、癸二酸二丁酯、甘油、蓖麻油、乙酰基三乙基柠檬酸酯、乙酰基三丁基柠檬酸酯、聚乙二醇一甲醚、山梨醇、山梨聚糖、山梨醇-山梨聚糖混合物和二乙酰单酸甘油酯。

[0310] 选择连接物以便在指定的一段时间后充分减弱,从而使胃驻留系统在期望的停留期后达到它们分离和通过幽门并离开胃的点,或减弱至足以使胃驻留系统不再保留在胃中;也就是说,连接物减弱到解偶联点(解偶联点)或胃驻留系统可以通过幽门的点(幽门通过点或通过点)。因此,在一个实施方案中,使用在人胃中约2天后;在人胃中约3天后;在人胃中约4天后;在人胃中约5天后;在人胃中约6天后;在人胃中约7天后;在人胃中约8天后;在人胃中约9天后;在人胃中约10天后;或在人胃中约两周后解偶联的连接物。在一个实施方案中,使用在狗胃中约2天之后;在狗胃中约3天之后;在狗胃中约4天后;在狗胃中约5天后;在狗胃中约6天后;在狗胃中约7天后;在狗胃中约8天后;在狗胃中约9天后;在狗胃中约10天后;或在狗胃中约2周后解偶联的连接物。在一个实施方案中,使用在猪胃中约2天之后;在猪胃中约3天后;在猪胃中约4天后;在猪胃中约5天后;在猪胃中约6天后;在猪胃中约7天后;在猪胃中约8天后;在猪胃中约9天后;在猪胃中约10天后;或在猪胃中约2周后解偶联的连接物。在一个实施方案中,使用在禁食态模拟胃液中约2天后;在禁食态模拟胃液中约3天后;在禁食态模拟胃液中约4天后;在禁食态模拟胃液中约5天后;在禁食态模拟胃液中约6天后;在禁食态模拟胃液中约7天后;在禁食态模拟胃液中约8天后;在禁食态模拟胃液中约9天后;在禁食态模拟胃液中约10后;或在禁食态模拟胃液中约2周后解偶联的连接物。在一个实施方案中,使用在进食态模拟胃液中约2天后;在进食态模拟胃液中约3天后;在进食态模拟胃液中约4天后;在禁食态模拟胃液中约5天后;在禁食态模拟胃液中约6天后;在进食态模拟胃液中约7天后;在进食态模拟胃液中约8天后;在进食态模拟胃液中约9天后;在进食态模拟胃液中约10后;或在进食态模拟胃液中约2周后解偶联的连接物。在一个实施方案中,使用在pH 2的水中约2天后;在pH 2水中约3天后;在pH 2水中约4天后;在pH 2水中约5天后;在pH 2的水中约6天后;在pH 2的水中约7天后;在pH 2的水中约8天后;在pH 2的水中约9天后;在pH 2水中约10天后;在pH 2的水中约2周后解偶联的连接物。在一个实施方案中,使用在pH约1的水中约2天后;在pH1的水中约3天后;在pH1的水中约4天后;在pH 1的水中约5天后;在pH 1的水中约6天后;在pH 1的水中约7天后;在pH 1的水中约8天后;在pH1的水中约9天后;在pH 1的水中约10天后;或在pH 1的水中约2周后解偶联的连接物。

[0311] 当系统离开胃时,即当它通过幽门时,出现人、狗或猪的解偶联或幽门通过点。对于模拟胃液或酸性水中的体外测量,当连接物减小至在胃的正常压力下断裂的点(典型地约0.1牛顿至0.2牛顿)时,出现解偶联或幽门通过点。连接强度(断裂点)可以通过用于测试偶联能力的任何相关测试来测量,即,断开连接物所需的力,例如WO 2017/070612的实施例18或PCT/US2016/065453的实施例12、13、15、17或18中描述的四点弯曲测试(ASTM D790)。

在一个实施方案中,当连接物在约0.2N的力下解偶联时,达到解偶联幽门通过点。在另一个实施方案中,当连接物头在约0.1N的力下解偶联时,达到解偶联或幽门通过点。

[0312] 胃驻留系统可以到达幽门通过点而没有任何或所有的连接物实际上破裂。如果连接物减弱或降解到它们不能再将胃驻留系统保持在胃中的程度,即使一个、一些或全部连接物不断裂,胃驻留系统也会通过幽门并进入小肠(幽门通过点或通过点)。在一些实施方案中,使用在人胃中约2天后;在人胃中约3天后;在人胃中约4天后;在人胃中约5天后;在人胃中约6天后;在人胃中约7天后;在人胃中约8天后;在人胃中约9天后;在人胃中约10天后;或在人胃中约2周后减弱至通过点的连接物。在一些实施方案中,使用在狗胃中约2天后;在狗胃中约3天后;在狗胃中约4天后;在狗胃中约5天后;在狗胃中约6天后;在狗胃中约7天后;在狗胃中约8天后;在狗胃中约9天后;在狗胃中约10天后;或在狗胃中约2周后减弱至通过点的连接物。在一些实施方案中,使用在猪胃中约2天后;在猪胃中约3天后;在猪胃中约4天后;在猪胃中约5天后;在猪胃中约6天后;在猪胃中约7天后;在猪胃中约8天后;在猪胃中约9天后;在猪胃中约10天后;或在猪胃中约2周后减弱至通过点的连接物。在一些实施方案中,使用在禁食态模拟胃液中约2天后;在禁食态模拟胃液中约3天后;在禁食态模拟胃液中约4天后;在禁食态模拟胃液中约5天后;在禁食态模拟胃液中约6天后;在禁食态模拟胃液中约7天后;在禁食态模拟胃液中约8天后;在禁食态模拟胃液中约9天后;在禁食态模拟胃液中约10天后;或在禁食态模拟胃液中约2周后减弱至通过点的连接物。在一些实施方案中,使用在进食态模拟胃液中约2天后;在进食态模拟胃液中约3天后;在进食态模拟胃液中约4天后;在进食态模拟胃液中约5天后;在进食态模拟胃液中约6天后;在进食态模拟胃液中约7天后;在进食态模拟胃液中约8天后;在进食态模拟胃液中约9天后;在进食态模拟胃液中约10天后;或在进食态模拟胃液中约2周后减弱至通过点的连接物。在一些实施方案中,使用在pH 2的水中约2天后;在pH 2的水中约3天后;在pH 2的水中约4天后;在pH 2的水中约5天后;在pH 2的水中约6天后;在pH 2的水中约7天后;在pH 2的水中约8天后;在pH 2的水中约9天后;在pH 2的水中约10天后;或在pH 2的水中约2周后减弱至通过点的连接物。在一些实施方案中,使用在pH 1的水中约2天后;在pH 1的水中约3天后;在pH 1的水中约4天后;在pH 1的水中约5天后;在pH 1的水中约6天后;在pH 1的水中约7天后;在pH 1的水中约8天后;在pH 1的水中约9天后;在pH 1的水中约10天后;或在pH 1的水中约2周后减弱至通过点的连接物。

[0313] 弹性体

[0314] 弹性体(也称为弹性聚合物或拉伸聚合物)可用作偶联聚合物,并能够例如通过折叠或压缩将胃驻留系统压缩成适合于通过吞咽包含压缩的系统的容器或胶囊而施用至胃的形式。当胶囊在胃中溶解时,胃驻留系统扩张成阻止该系统通过患者幽门括约肌达到系统所需停留时间的形状。因此,弹性体必须能够存储在胶囊中的压缩构型中以保持合理的储存期限,并且能够在从胶囊释放时膨胀到其原始形状或近似其原始形状。在一个实施方案中,弹性体是硅酮弹性体。在一个实施方案中,弹性体是由液体硅酮橡胶形成,例如以Dow Corning QP-1液体硅酮橡胶药盒的形式销售。在一个实施方案中,弹性体是交联聚己内酯。在一个实施方案中,弹性体是肠溶聚合物,例如表2中列出的那些。在一些实施方案中,用于系统的偶联聚合物也是弹性体。弹性体优选用作胃驻留系统的星形或星状设计中的中心聚合物。

[0315] 在一个实施方案中,偶联聚合物和弹性体都是肠溶聚合物,如果系统进入肠道,或者如果患者饮用温和的碱性溶液,其可以使系统更完全地破碎成载体聚合物-药物碎片,以便诱导系统通过。

[0316] 可以使用的弹性体实例包括硅酮,例如使用Dow Corning QP-1药盒所形成的那些;氨基甲酸乙酯交联的聚己内酯;聚(丙烯酰基6-氨基己酸)(PA6ACA);聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)(EUDRAGIT L 100-55);以及聚(丙烯酰基6-氨基己酸)(PA6ACA)和聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)(EUDRAGIT L 100-55)的混合物。

[0317] 柔性的偶联聚合物,即弹性偶联聚合物或弹性体,用作胃驻留系统的星形或星形设计中的中心聚合物。用作星状或星形构型的中心弹性体的特别优选的弹性体是硅酮橡胶。液态硅酮橡胶(LSR)可以容易地模塑并固化成期望的形状。Dow Corning QP-1系列包含交联的二甲基和甲基-乙烯基硅氧烷共聚物和增强的二氧化硅,是这种硅酮橡胶聚合物的实例(参见例如网站www.dowcorning.com/DataFiles/090276fe8018ed07.pdf)。然后可以将未分区段的细长构件或包含载体聚合物-活性剂组件的细长构件连接到中心硅酮橡胶弹性体上。可用作星形设计中的中心弹性体的另一种弹性体是交联的聚己内酯。

[0318] 其它的系统特征

[0319] 药物的稳定

[0320] 当暴露于可存在于胃中的活性氧物质时,许多药物易于氧化降解。因此,系统中包含的药物可能由于系统在胃中延长的停留和药物从系统延长释放期而被氧化。因此,希望稳定药物以防止氧化降解和其他降解。

[0321] 所述系统中可以包括以减少或防止药物氧化的抗氧化应激稳定剂包括α-生育酚(约0.01-约0.05%v/v),抗坏血酸(约0.01-约0.1%w/v),抗坏血酸棕榈酸酯(约0.01-约0.1%w/v),丁羟甲苯(约0.01-约0.1%w/w),丁羟茴醚(约0.01-约0.1%w/w)和富马酸(至多3600ppm)。维生素E、生育酚、维生素E酯、生育酚酯、抗坏血酸或胡萝卜素例如α-生育酚、琥珀酸维生素E酯、琥珀酸α-生育酚酯、乙酸维生素E酯、乙酸α-生育酚酯、烟酸维生素E酯、烟酸α-生育酚酯、亚油酸维生素E酯或亚油酸α-生育酚酯可以用作抗氧化稳定剂。

[0322] 某些药物可以是pH敏感的,尤其是在胃环境中存在的低pH下。如果胃驻留系统中的金刚类药物,例如美金刚需要稳定化,则可以在系统中包含稳定剂化合物以减少或防止药物在低pH下降解。这种稳定剂包括碳酸钙,乳酸钙,磷酸钙,磷酸钠和碳酸氢钠。它们通常以最多约2%w/w的量使用。

[0323] 通过将稳定剂共混到熔化的载体聚合物-药物混合物中,将抗氧化稳定剂、pH稳定剂和其它稳定剂化合物共混到含有药物的聚合物中。在将药物混合到聚合物-稳定剂混合物中之前,可以将稳定剂共混入熔化的载体聚合物中;或者可以将稳定剂与药物共混,然后在载体聚合物中配制混合的药物-稳定剂混合物;或稳定剂、药物和熔化载体聚合物可以同时混合。在将稳定剂混合到聚合物-药物混合物中之前,药物也可以与熔化的载体聚合物共混。

[0324] 在一个实施方案中,保留在所述系统中的药物的约10%以下在约24小时的胃驻留期限后降解或氧化。在一个实施方案中,保留在所述系统中的药物的约10%以下在约48小时的胃驻留期限后降解或氧化。在一个实施方案中,保留在所述系统中的药物的约10%以下在约72小时的胃驻留期限后降解或氧化。在一个实施方案中,保留在所述系统中的药物

的约10％以下在约96小时胃驻留期限后降解或氧化。在一个实施方案中,保留在所述系统中的药物的约10％以下在约5天的胃驻留期限后降解或氧化。在一些实施方案中,保留在所述系统中的药物的约10％以下在约1周的胃驻留期限后降解或氧化。在一些实施方案中,保留在所述系统中的药物的约10％以下在约2周的胃驻留期限后降解或氧化。

[0325] 在一个实施方案中,保留在所述系统中的药物的约5％以下在约24小时的胃驻留期限后降解或氧化。在一个实施方案中,保留在所述系统中的药物的约5％以下在约48小时的胃驻留期限后降解或氧化。在一个实施方案中,保留在所述系统中的药物的约5％以下在约72小时的胃驻留期限后降解或氧化。在一个实施方案中,保留在所述系统中的药物的约5％以下在约96小时的胃驻留期限后降解或氧化。在一个实施方案中,保留在所述系统中的药物的约5％以下在约5天的胃驻留期限后降解或氧化。在一些实施方案中,保留在所述系统中的药物的约5％以下在约1周的胃驻留期限后降解或氧化。在一些实施方案中,保留在所述系统中的药物的约5％以下在约2周的胃驻留期限后降解或氧化。

[0326] 驻留时间

[0327] 将所述胃驻留系统的驻留时间定义为系统向胃施用和从胃排出该系统之间的时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约24小时或至多约24小时的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约48小时或至多约48小时的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约72小时或至多约72小时的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约96小时或至多约96小时的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约5天或至多约5天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约6天或至多约6天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约7天(约1周)或至多约7天(约1周)的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约10天或至多约10天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约14天(约2周)或至多约14天(约2周)的驻留时间。

[0328] 在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约24小时-约7天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约48小时-约7天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约72小时-约7天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约96小时-约7天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约5天到约7天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约6天到约7天的驻留时间。

[0329] 在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约24小时-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约48小时-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约72小时-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约96小时-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约5天到约10天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约6天到约10天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约7天到约10天的驻留时间。

[0330] 在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约24小时-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约48小时-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统约72小时-约14天具有的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约96小时-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约5天到约14天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约6天到约14天的驻留时间。在一个实施方

案中,所述胃驻留系统具有约7天到约14天的驻留时间。在一个实施方案中,所述胃驻留系统具有约10天到约14天的驻留时间。

[0331] 胃驻留系统在该系统驻留在胃中驻留时间的至少一部分时间或停留期间释放治疗有效量的药物。在一个实施方案中,该系统在至少约25%的驻留时间期间释放治疗有效量的药物。在一个实施方案中,该系统在至少约50%的驻留时间期间释放治疗有效量的药物。在一个实施方案中,该系统在至少约60%的驻留时间期间释放治疗有效量的药物。在一个实施方案中,该系统在至少约70%的驻留时间期间释放治疗有效量的药物。在一个实施方案中,该系统在至少约75%的驻留时间期间释放治疗有效量的药物。在一个实施方案中,该系统在至少约80%的驻留时间期间释放治疗有效量的药物。在一个实施方案中,该系统在至少约85%的驻留时间期间释放治疗有效量的药物。在一个实施方案中,该系统在至少约90%的驻留时间期间释放治疗有效量的药物。在一个实施方案中,该系统在至少约95%的驻留时间释放治疗有效量的药物。在一个实施方案中,该系统在至少约98%的驻留时间期间释放治疗有效量的药物。在一个实施方案中,该系统在至少约99%的驻留时间期间释放治疗有效量的药物。

[0332] 射线不透性

[0333] 该系统任选地是不透射线的,因此如果需要,它们可以通过腹部X射线定位。在一些实施方案中,用于构造系统的一种或多种材料对于X射线可视化而言是足够不透射线的。在其它实施方案中,将不透射线的物质添加到系统的一种或多种材料中,或涂覆到系统的一种或多种材料上,或添加到系统的一小部分中。合适的不透射线物质的实例是硫酸钡、碱式碳酸铋、氯氧化铋和三氧化铋。优选这些材料不会混入用于构建胃驻留系统的聚合物中,以免改变治疗剂从载体聚合物中的释放或其它系统聚合物的所需性质。也可以使用一小部分系统部件上的金属条带或尖端,例如钨。

[0334] 载体聚合物-药物/药物盐与赋形剂和其它添加剂的组合

[0335] 载体聚合物-金刚烷类药物或载体聚合物-金刚烷类药物盐的共混物可以包含各种赋形剂和其他添加剂。下表CPE-1列出了赋形剂和其他添加剂的组合,其可以与构成胃系统系统细长构件或细长构件的区段的组合物中的金刚烷类药物或其盐和载体聚合物组合使用。这些赋形剂和其他添加剂可与金刚烷类药物或其盐(其中药物或药物盐占组合物重量的约10%-约60%)以及载体聚合物例如聚己内酯组合,构成组成的剩余部分。赋形剂包括以下物质,其可以单独使用或以任何组合使用,其量为约1%-约30%,例如约5%-约20%,以组合物的重量计:Kolliphor P407(泊洛沙姆407,聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)),Eudragit RS(聚[丙烯酸乙酯,甲基丙烯酸甲酯,甲基丙烯酸三甲基铵乙基酯氯化物]1:2:0.1),Eudragit RL(聚[丙烯酸乙酯,甲基丙烯酸甲酯,甲基丙烯酸三甲基铵基乙酯氯化物]1:2:0.2),PDO(聚二噁烷酮),PEG-PCL,SIF(来自BioRelevant的FaSSIF/FaSSGF粉末),EPO(甲基丙烯酸二甲基氨基乙酯-甲基丙烯酸丁酯-甲基丙烯酸甲酯共聚物),Kollidon VA64(乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物,质量比为6:4),聚乙酸乙烯酯,聚乙烯吡咯烷。

[0336] 另外的添加剂包括二氧化硅(例如占组合物重量的约0.1%-约5%,例如约0.1%-1%、或约0.5%)和抗氧化剂,例如α-生育酚(例如占组合物重量的约0.1%-约5%,例如约0.1%-1%、或约0.5%)。

[0337] 表CPE-1

与金刚烷类药物或其盐和载体聚合物组合的赋形剂和添加剂
EPO, P407, 二氧化硅, α-生育酚
EPO, 二氧化硅, α-生育酚
Eudragit RL, Eudragit RS, Kolliphor P407, 二氧化硅, α-生育酚
Eudragit RL, Kolliphor P407, 二氧化硅, α-生育酚
Eudragit RL, Eudragit RS, Kolliphor P407, 二氧化硅, α-生育酚
Eudragit RL, Kolliphor P407, 二氧化硅, α-生育酚
Eudragit RL, Kolliphor P407, 二氧化硅, α-生育酚

[0338]

Eudragit RS, P407, 二氧化硅, α-生育酚
Eudragit RS, 二氧化硅, α-生育酚
Kollidon VA64, 二氧化硅, α-生育酚
Kolliphor P407, 二氧化硅, α-生育酚
Kolliphor RH40, 二氧化硅, α-生育酚
PDO, 二氧化硅, α-生育酚
PEG-PCL, 二氧化硅, α-生育酚
聚乙酸乙烯酯, 二氧化硅, α-生育酚
PVP, 二氧化硅, α-生育酚

[0339]

SIF, 二氧化硅, α-生育酚
二氧化硅, P188, P407, α-生育酚
二氧化硅, α-生育酚

[0340] 表CPE-2列出了可以与构成胃驻留系统的细长构件或细长构件区段的组合物中的金刚烷类药物或其盐和载体聚合物组合的赋形剂和另外的添加剂的具体量。

[0341] 表CPE-2中列出的量可以在每种成分的±20%改变(例如,0.5%二氧化硅可以在0.4%-0.6%二氧化硅之间改变,因为0.5%的20%为0.1%)。

[0342] 表CPE-2

[0343]

与金刚烷类药物或其盐和载体聚合物组合的赋形剂和添加剂
0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
0.5%二氧化硅, 2% P407, 0.5% α-生育酚
0.5%二氧化硅, 2% P188, 2% P407, 0.5% α-生育酚
0.5%二氧化硅, 3% Eudragit RS, 2% P407, 0.5% α-生育酚
1% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
10% Eudragit RS, 2.5% P407, 2%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
10% Eudragit RS, 5% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
10% Eudragit RS, 5% P407, 2%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
12% Eudragit RL, 3% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
12% Eudragit RL, 5% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
14.78% Eudragit RS, 0.226% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
17.5% Eudragit RS, 5% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
19.8% Eudragit RS, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
2% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
2% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
20% Eudragit RS, 2% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
21.25% Eudragit RS, 2.5% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
25% Eudragit RL, 5% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
25% Eudragit RS, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
25% Eudragit RS, 5% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
3% Eudragit RL, 9% Eudragit RS, 5% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
3.5% Eudragit RS, 2.5% P407, 2%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
3.5% Eudragit RS, 5% P407, 2%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
30% PDO, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
39.5% PEG-PCL, 0.36%二氧化硅, 0.36% α-生育酚
4.5% EPO, 4.5% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚

[0344]

与金刚烷类药物或其盐和载体聚合物组合的赋形剂和添加剂
5% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
5% Kolliphor RH40, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
5% SIF, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
6% Eudragit RL, 5% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
6% Eudragit RL, 6% Eudragit RS, 5% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
6.75% Eudragit RS, 3.75% P407, 2%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
7% EPO, 2% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
9% EPO, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
9% Eudragit RL, 3% Eudragit RS, 5% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
9% Kollidon VA64, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
9% 聚乙酸乙烯酯, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
9% PVP, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚
9% SIF, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚

[0345] 系统制造/组装:3D-打印

[0346] 使用市售设备进行胃驻留系统的组件(例如臂或臂区段)的3D打印。3D打印已用于药物制备;参见Khaled等人,“Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets,”International Journal of Pharmaceutics 461:105-111(2014);美国专利7,276,252;Alhnan等人,“Emergence of 3D Printed Dosage Forms:Opportunities and Challenges,”Pharm.Res.,2016年5月18日,PubMed PMID:27194002);Yu等人,“Three-dimensional printing in pharmaceutics:promises and problems,”J.Pharm.Sci.97(9):3666-3690(2008);和Ursan等人,“Three-dimensional Drug printing:A structured review,”J.Am.Pharm.Assoc.53(2):136-44(2013)。

[0347] 用于3D打印的初始原料是聚合物或聚合物共混物(例如肠溶聚合物、时间依赖性聚合物、或一种或多种活性剂、药物、赋形剂等与载体聚合物、肠溶聚合物或时间依赖性聚合物的共混物)。将要用于区段的一个区域的聚合物或成分或待制造的细长构件使用热熔挤出混合和造粒。聚合物或共混的聚合物材料通过圆形模头挤出,形成缠绕在线轴上的圆柱形纤维。

[0348] 将多个线轴送入3D打印机(例如Hyrel Printer,购自Hyrel 3D,Norcross,Georgia,United States),以将其送入其代表性的打印头。打印头加热并熔化喷嘴处的材料,并向正在制造的部件上的特定位置放置薄的材料层(聚合物或聚合物共混物)。材料在几秒钟内冷却并硬化,并且添加下一层直到形成完整的结构。剂型的质量取决于进料速率、喷嘴温度和打印机分辨率;可调节进料速率和喷嘴温度以获得期望的质量。

[0349] 3D打印可用于制造单独的细长构件或细长构件的区段。3D打印也可用于制备大块构型(bulk configuration),例如固结的“板坯”,类似于通过本文所述的共挤出方法制备的那些。根据需要,可以将大块构型切割成单独的部件(即,单独的细长构件或单个区段)。

[0350] 在本发明的一些实施方案中,预期通过细长构件的3D打印产生胃驻留系统的整个

细长构件或“臂”。在本发明的一些实施方案中,预期通过细长构件的区段的3D打印产生胃驻留系统的细长构件或“臂”的区段。在一些实施方案中,细长构件或其区段通过载体聚合物-药物共混物和连接材料的相邻部分的3D打印以大块构型例如平板构型而产生。在3D打印之后,可以将大块构型切割成具有期望形状的细长构件或其区段的条。在3D打印之后,可以将大块构型的部分压缩成型为具有期望形状的细长构件或其区段的条。

[0351] 系统制造/组装:共挤出

[0352] 胃驻留系统的组件可以通过共挤出来制造。本文讨论的区段的各种结构中的大部分,例如“海中岛”结构,可以通过3D打印或共挤出来制造。然而,与3D打印相反,共挤出较低廉并且可以作为连续工艺运行,3D打印通常作为批处理方法运行。.

[0353] “海中岛”结构的共挤出用于纺织工业和用于生产光纤,但很少应用于生物医学系统。参见美国专利3,531,368;3,716,614;4,812,012;和Haslauer等人,J.Biomed.Mater.Res.B Appl.Biomater.103(5):1050-8(2015))。

[0354] 胃驻留系统的组件的共挤出,例如细长构件(臂)或细长构件(臂)的区段,可以使用市售设备,与定制的共挤出机管道和用于期望结构定制模具组合来进行。用于共挤出的初始原料是聚合物或聚合物共混物(例如肠溶聚合物、时间依赖性聚合物、或一种或多种活性剂、药物、赋形剂等与载体聚合物、肠溶聚合物或时间依赖的聚合物的共混物)。将要用于待制造的区段或细长构件的一个区域的聚合物或成分混合并使用热熔挤出造粒。将由此形成的聚合物粒料放入单螺杆挤出机上方的料斗中并干燥以除去表面水分。将粒料重量计量进料到单独的单螺杆挤出机中,其中将它们熔化并加压以进行共挤出。

[0355] 然后将合适的熔化聚合物经泵送通过具有多个通道的定制设计的模具,在那里它们形成所需的几何形状。将复合聚合物团块冷却(水冷却、空气冷却或两者)并切割或冲压成期望的形状,包括但不限于三角形棱柱、矩形棱柱或圆柱形截面(饼状楔形)等形状。

[0356] 在本发明的一些实施方案中,预期通过共挤出细长构件产生胃驻留系统的整个细长构件或“臂”。在本发明的一些实施方案中,考虑通过共挤出细长构件的区段来产生胃驻留系统的细长构件或“臂”的区段。在一些实施方案中,细长构件或其区段通过以大块构型(例如平板构型)共挤出载体聚合物-药物共混物和连接物材料的相邻部分而生产。在共挤出之后,可以将大块构型切割成具有期望形状的细长构件或其区段的块。在共挤出之后,可以将大块构型的部分压缩模制成具有期望形状的细长构件或其区段的块。

[0357] 在一些实施方案中,细长构件或其区段通过下列步骤生产:以大块构型、例如平板构型共挤出载体聚合物-药物共混物和连接物材料的相邻部分,同时还共挤出在载体聚合物-药物共混物内另外的聚合物、连接物材料或载体聚合物-药物共混物和连接物材料。所述共挤出在载体聚合物-药物共混物内另外的聚合物、连接物材料或载体聚合物-药物共混物和连接物材料可以以海中岛型结构进行。在共挤出之后,可以将大块构型切割成具有期望形状的细长构件或其区段的块。在共挤出之后,可以将大块构型的部分压缩模制成具有期望形状的细长构件或其区段的块。

[0358] 系统的制造/组装:细长构件与中心弹性体的连接

[0359] 对于星状胃驻留系统,胃驻留系统的细长构件或“臂”可以以多种方式固定到中央弹性体上。中心聚合物可以用短的“星号”臂铸造或模制,并且连接物聚合物可以用于将细长构件固定到中心弹性体的星号臂上。或者,中心弹性体可以在模具中形成,并将细长构件

的近端突出到模具中。弹性体凝固、固化或以其他方式硬化成其期望形式,其中细长构件的一部分延伸到中心弹性体的主体中。或者,中心弹性体可制备成具有空腔,细长构件可牢固地插入空腔中。

[0360] 因此,本发明包括制备胃驻留系统的方法,包括制备至少三个由包含本文公开的任何药物-载体聚合物-赋形剂制剂的材料形成的细长构件;和将细长构件连接到中心弹性体,以形成胃驻留系统。胃驻留系统的细长构件从中心弹性体径向突出,例如以“毂和辐条”的排布。

[0361] 在一些实施方案中,包含任何如本文所公开的药物-载体聚合物-赋形剂的制剂可以被热焊接到聚己内酯区段,例如固定在中心弹性体上的短聚己内酯“星号”臂。在连接药物-载体聚合物-赋形剂制剂臂之前,可以将连接物区段焊接至短的“星号”臂上。如实施例13所示,将药物-载体聚合物-赋形剂制剂臂在140℃至170℃的温度下热焊至MW 80,000PCL段,然后在8℃冷却24小时,产生更强的焊接。因此,在一个实施方案中,将包含本文公开的任何药物-载体聚合物-赋形剂制剂的细长构件连接到中心弹性体上以形成胃驻留系统,其可以包含在约140℃-约170℃温度下将细长构件热焊接到其他系统组件,例如星号臂或包含至少约90%、至少约95%或至少约99%聚己内酯(例如MW 80,000PCL)的其他区段,然后在约2℃-约14℃、例如约5℃-约10℃或约8℃的温度下冷却连接至其他系统组件的焊接的构件约12到约48小时。其他系统组件可选地为连接物元件。

[0362] 因此,本发明包括制备胃驻留系统的方法,包括制备至少三个细长构件,所述细长构件由包含本文公开的任何药物-载体聚合物-赋形剂制剂的材料形成;和将细长构件连接至中心弹性体,形成胃驻留系统。细长构件可以包含至少一个具有控制释放速率的聚合物薄膜的区段。胃驻留系统的细长构件从中心弹性体径向突出,例如以“毂和辐条”排布。优选数量的细长构件或“臂”是六个。然而,也可以使用具有三个,四个,五个,七个或八个细长构件的星形系统。

[0363] 在一些实施方案中,包含任何载体聚合物-活性剂的细长构件或“臂”,包括具有调节释放速率的聚合物薄膜的臂,可以热焊接、溶剂焊接或以其他方式固定到其他元件,包括崩解基质、偶联聚合物或分界面聚合物,然后再固定在中心弹性体上。在一些实施方案中,臂直接固定在中心弹性体上。在固定细长构件之前,可以将崩解基质、偶联聚合物或分界面聚合物区段焊接或以其他方式固定到中心弹性体上。

[0364] 系统的制造/组装:将胃驻留系统包装入胶囊

[0365] 一旦胃驻留系统的细长构件已经固定到中心弹性体上,系统就可以折叠成其压紧结构并放入胶囊中用于储存、运输和最终施用。该系统可以在自动机械过程中折叠或通过手动折叠并放入适当尺寸和材料的胶囊中。有关胃驻留系统的制造和组装以及胃驻留系统包装到胶囊中的更详细内容可以在国际专利申请号WO 2015/191920、WO 2015/191925、WO 2017/070612、PCT/US2016/065453和PCT/US2017/034856中找到。

[0366] 载体聚合物-活性剂/调节释放速率的薄膜的组合

[0367] 多种载体聚合物-活性剂区段制剂可与任何给定的调节释放速率的薄膜一起使用,以便从薄膜涂覆的区段提供期望的释放特性。同样,各种调节释放速率的薄膜可与任何给定的载体聚合物-活性剂区段制剂一起使用。载体聚合物-活性剂/薄膜的一种有用的组合包含这样的区段,其具有约15%-约40%活性剂,约3%-约15%的赋形剂,选自P407、二氧

化硅和维生素E琥珀酸酯中的一种或多种,区段的其余部分由聚己内酯(PCL)构成;和调节释放速率的薄膜,其为约75%-约95%的聚己内酯,薄膜的其余部分包含交联聚维酮致孔剂,其中薄膜重量占所覆盖的区段的重量的约0.5%-约2%,和/或其中薄膜厚度在约3微米至约10微米。示例性的组合为27.5%活性剂、6%赋形剂(P407、二氧化硅、维生素E琥珀酸酯)和66.5% PCL,其中薄膜为90% PCL 10%交联聚维酮致孔剂,其中薄膜重量占所覆盖的区段重量的约1%。

[0368] 载体聚合物-活性剂/薄膜的另一种有用组合包含这样的区段,其具有约30%-约50%活性剂、约10%-约30%增塑剂、约0%-约10%的赋形剂,选自P407、二氧化硅和维生素E琥珀酸酯中的一种或多种,区段的其余部分由聚己内酯(PCL)构成;和调节释放速率的薄膜,其为约75%-约95%的聚己内酯,薄膜的其余部分包含交联聚维酮致孔剂,其中薄膜重量占所覆盖的区段的重量的约0.5%-约3%,和/或其中薄膜厚度在约3微米至约12微米。

[0369] 胃驻留系统的溶出特性、生物利用度和药代动力学

[0370] 溶出:本文所述的胃驻留系统在延长的时间期限内提供药物的稳定释放。该系统被设计成在胃中停留期间释放治疗有效量的金刚烷类药物,例如美金刚。可以在体外或体内测量药物的释放,以建立药物在特定环境中从给定的驻留系统的溶出特性(洗脱曲线,释放速率)。可以将溶出特性指定为系统中存在的药物原始量的百分比,其在给定时间期限内从系统洗脱。

[0371] 因此,在一些实施方案中,包含在胃驻留系统中的药物在给定环境中在零小时与24小时之间可具有10-20%释放的溶出特性。也就是说,在最初将胃驻留系统导入感兴趣的环境后的24小时内,系统中包含的初始药物的10-20%从系统中洗脱。

[0372] 感兴趣的环境可以为:1)患者的胃(即体内环境)或2)模拟胃液(即体外环境)。

[0373] 相对于药物的常规口服制剂的生物利用度,本发明的胃驻留系统提供了在施用系统后通过AUC_{inf}测量的药物的高生物利用度。该系统还提供药物的基本恒定的血浆水平的维持。

[0374] 用于释放的感兴趣的参数包括胃驻留系统的停留期间的释放线性度、停留期间的释放的标准偏差(其与释放的线性度有关;标准偏差为零表示释放在整个停留期间是线性的)、在最初的六小时停留期间的释放(即,在初始施用时的突释)和在停留期间药物的总释放。优选停留期为7天,不过,也可应用其它期限例如2、3、4、5、6、8、9、10、11、12、13或14天。

[0375] 在停留期间药物释放的线性度是指在每个24小时的停留期间释放的量。对于7天的停留期,理想的是每天释放药物的量、即药物释放的线性度最大化。这将最小化停留期间每日药物释放的标准偏差。在一些实施方案中,胃驻留系统具有的每日药物释放的变异度(或标准偏差)为在停留期间小于约100%、小于约90%、小于约80%、小于约70%、小于约60%、小于约50%、小于约40%、小于约30%、小于约25%、小于约20%、小于约15%、小于约10%或小于约5%。在一些实施方案中,停留期可以约为3天、约7天、约10天或约2周。

[0376] 为了维持可预测的和稳定的释放特性,需要最小化突释,其为在初始停留期间的释放(例如在施用胃驻留系统后6小时,12小时或24小时)。如果T是停留期间的总药物释放(以质量为单位)并且D是停留期的天数,则完全线性释放将意味着每天释放药物的约T/D的量。如果测量突释的时间是前6小时,则线性释放特性将导致在前6小时期间释放的药物为0.25×T/D的量。在D天停留期间释放的药物总量的百分比方面,线性释放为每天约100/D%

药物,并且在前6小时内的线性释放为25/D%。(注意,在本文上下文中100%表示药物的总量,无论初始制剂中含有多少药物)。因此,对于7天的停留期,前6小时的线性释放将为7天内释放的药物总量的约3.6%。

[0377] 在一些实施方案中,在施用后的初始6小时期间,胃驻留系统释放在D天驻留期间释放的药物T的总质量的约0.2-约2倍T/D、或在D天驻留期间释放的药物T的总质量的约0.2-约1.75倍T/D、或在D天驻留期间释放的药物T的总质量的约0.2-约1.5倍T/D、或在D天驻留期间释放的药物T的总质量的约0.2-约1.25倍T/D、或在D天驻留期间释放的药物T的总质量的约0.2-约1倍T/D、或在D天驻留期间释放的药物T的总质量的约0.2-约0.8倍T/D、或约0.2-约0.75倍T/D、或约0.2-约0.7倍T/D、或约0.2-约0.6倍T/D、或约0.2-约0.5倍T/D、或约0.2-约0.4倍T/D、或约0.2-约0.3倍T/D、或约0.25-约2倍T/D、或约0.3-约2倍T/D、或约0.4-约2倍T/D、或约0.5-约2倍T/D、或约0.6-约2倍T/D、或约0.7-约2倍T/D、或约0.25-约1.5倍T/D、或约0.3-约1.5倍T/D、或约0.4-约1.5倍T/D、或约0.5-约1.5倍T/D、或约0.6-约1.5倍T/D、或约0.7-约1.5倍T/D、或约0.25-约1.25倍T/D、或约0.3-约1.25倍T/D、或约0.4-约1.25倍T/D、或约0.5-约1.25倍T/D、或约0.6-约1.25倍T/D、或约0.7-约1.25倍T/D、或约0.25-约1倍T/D、或约0.3-约1倍T/D、或约0.4-约1倍T/D、或约0.5-约1倍T/D、或约0.6-约1倍T/D、或约0.7-约1倍T/D、或约0.25倍T/D、或约0.25-约0.8倍T/D、或约0.3-约0.8倍T/D、或约0.4-约0.8倍T/D、或约0.5-约0.8倍T/D、或约0.6-约0.8倍T/D、或约0.7-约0.8倍T/D、或约0.8倍T/D、约1倍T/D、约1.25倍T/D、约1.5倍T/D、或约2倍T/D。

[0378] 在胃驻留系统的一些实施方案中,在施用后的初始6小时期间,胃驻留系统释放在驻留期间释放的药物的总质量的约2%-约10%、或约3%-约10%、或约4%-约10%、或约5%-约10%、或约6%-约10%、或约7%-约10%、或约8%-约10%、或约9%-约10%、或约2%-约9%、或约2%-约8%、或约2%-约7%、或约2%-约6%、或约2%-约5%、或约2%-约4%、或约2%-约3%。

[0379] 在胃驻留系统的一些实施方案中,其中该胃驻留系统具有约7天的驻留期,在施用后的初始6小时期间,胃驻留系统释放在7天驻留期间释放的药物的总质量的约2%-约10%、或约3%-约10%、或约4%-约10%、或约5%-约10%、或约6%-约10%、或约7%-约10%、或约8%-约10%、或约9%-约10%、或约2%-约9%、或约2%-约8%、或约2%-约7%、或约2%-约6%、或约2%-约5%、或约2%-约4%、或约2%-约3%。

[0380] 在一些实施方案中,在施用后的初始24小时期间,胃驻留系统释放在驻留期间释放的药物总质量的约10%-约35%、或约10%-约30%、或约10%-约25%、或约10%-约20%、或约10%-约15%、或约15%-约35%、或约15%-约35%、或约15%-约30%、或约20%-约30%、或约25%-约35%、或约25%-约30%、或约30%-约35%。

[0381] 在一些实施方案中,其中该胃驻留系统具有约7天的驻留期,在施用后的初始6小时期间,胃驻留系统释放在7天驻留期间释放的药物的总质量的约10%-约35%、或约10%-约30%、或约10%-约25%、或约10%-约20%、或约10%-约15%、或约15%-约35%、或约15%-约35%、或约15%-约30%、或约20%-约30%、或约25%-约35%、或约25%-约30%、或约30%-约35%。

[0382] 生物利用度和药代动力学:将两种不同制剂,制剂A和制剂B的相对生物利用度F_{REL}定义为:

[0383] $F_{REL}=100x(AUC_A\ x剂量_B)/(AUC_B\ x剂量_A)$

[0384] 其中AUC_A是制剂A的曲线下面积,AUC_B是制剂B的曲线下面积,$剂量_A$是所用制剂A的剂量,$剂量_B$是所用制剂B的剂量。AUC(药物血浆浓度-时间曲线的曲线下面积)通常在每种制剂施用后的同一时间(t)测量,以便在相同时间点提供制剂的相对生物利用度。AUC_{inf}是指在"无限"时间内测量或计算的AUC,即,在从初始施用开始到药物的血浆水平降至可忽略量的结束的一段时间内。

[0385] 本发明的胃驻留系统可以提供从系统释放的由包含相同量药物的速释剂型提供的药物量的至少约50%、至少约60%、至少约70%或至少约80%的药物生物利用度。如上所述,通过血浆浓度-时间曲线下的面积(AUCinf)测量生物利用度。

[0386] 在一个实施方案中,本发明的胃驻留系统提供的药物的基本上恒定的血浆水平可以在常规口服制剂中每天施用时药物的血浆水平的谷值(即,每天以速释制剂施用药物的C_{min})或其以上,到常规口服制剂中每天施用时药物的峰值血浆水平(即,速释制剂中每天施用的药物的C_{max})或低于该血浆水平之间。在一些实施方案中,由本发明胃驻留系统提供的药物的基本上恒定的血浆水平可以为常规口服制剂每天施用时药物的峰值血浆水平(即以速释制剂每日施用的的药物的C_{max})的约50%-约90%。由本发明胃驻留系统提供的药物的基本上恒定的血浆水平可以为常规口服制剂每天施用时药物的平均血浆水平(即以速释制剂每日施用的的药物的C_{ave})的约75%-约125%。由本发明胃驻留系统提供的药物的基本上恒定的血浆水平可以处于或高于常规口服制剂每天施用时药物的谷水平(即以速释制剂每日施用的的药物的C_{min}),例如C_{min}的约100%-约150%。

[0387] 表3列出了以ng/mL为单位和以微摩尔浓度为单位测定的美金刚浓度之间的转化。美金刚的分子量为179.30。(盐酸美金刚的分子量为215.77。)

[0388] 表3

[0389]

血浆浓度 (ng/mL 单位)	血浆浓度 (微摩尔单位)
179.3 ng/mL	1.00 μM
89.7 ng/mL	0.500 μM
84.3 ng/mL	0.470 μM
60 ng/mL	0.334 μM
53.8 ng/mL	0.300 μM
17.9 ng/mL	0.100 μM

[0390] 美金刚的最大治疗相关浓度约为1μM(Rammes等人,Curr.Neuropharmacol.6(1):55-78(2008)),相当于约180ng/mL的血浆水平。推荐的治疗范围在约90ng/mL-150ng/mL,而实验室警报值为300ng/mL(Hiemke等人,Pharmacopsychiatry 44:195(2011))。因此,在一个实施方案中,本发明的胃驻留系统提供了不低于约50ng/mL美金刚的最低血浆浓度和不大于约200ng/mL的最高血浆浓度C_{max}。在一个实施方案中,本发明的胃驻留系统提供了不低于约60ng/mL美金刚的C_{min}和不大于约190ng/mL的C_{max}。在一个实施方案中,本发明的胃驻留系统提供了不低于约70ng/mL美金刚的C_{min}和不大于约180ng/mL的C_{max}。在一个实施方案中,本发明的胃驻留系统提供了不低于约75ng/mL美金刚的C_{min}和不大于约175ng/mL的C_{max}。在

一个实施方案中,本发明的胃驻留系统提供了不低于约80ng/mL美金刚的C_{min}和不大于约170ng/mL的C_{max}。在一个实施方案中,本发明的胃驻留系统提供了不低于约90ng/mL美金刚的C_{min}和不大于约150ng/mL的C_{max}。

[0391] 在一个实施方案中,本发明的胃驻留系统提供约50ng/mL±10%、约60ng/mL±10%、约70ng/mL±10%、约75ng/mL±10%、约80ng/mL±10%、约90ng/mL±10%、约100ng/mL±10%、约110ng/mL±10%、约120ng/mL±10%、约130ng/mL±10%、约140ng/mL±10%、约150ng/mL±10%、约160ng/mL±10%、约170ng/mL±10%、约180ng/mL±10%、约190ng/mL±10%、约或200ng/mL±10ng/mL的平均美金刚血浆浓度C_{ave}。在一个实施方案中,由本发明胃驻留系统提供的平均美金刚血浆浓度约为90ng/mL±10%、约100ng/mL±10%、约110ng/mL±10%、约120ng/mL±10%、约130ng/mL±10%、约140ng/mL±10%、或约150ng/mL±10%。

[0392] 在一个实施方案中,本发明的胃驻留系统提供约50ng/mL±5%、约60ng/mL±5%、约70ng/mL±5%、约75ng/mL±5%、约80ng/mL±5%、约90ng/mL±5%、约100ng/mL±5%、约110ng/mL±5%、约120ng/mL±5%、约130ng/mL±5%、约140ng/mL±5%、约150ng/mL±5%、约160ng/mL±5%、约170ng/mL±5%、约180ng/mL±5%、约190ng/mL±5%、或约200ng/mL±5ng/mL的平均美金刚血浆浓度C_{ave}。在一个实施方案中,由本发明胃驻留系统提供的平均美金刚血浆浓度约为90ng/mL±5%、约100ng/mL±5%、约110ng/mL±5%、约120ng/mL±5%、约130ng/mL±5%、约140ng/mL±5%、或约150ng/mL±5%。

[0393] 在一个实施方案中,本发明的胃驻留系统提供约50ng/mL±10ng/mL、约60ng/mL±10ng/mL、约70ng/mL±10ng/mL、约75ng/mL±10ng/mL、约80ng/mL±10ng/mL、约90ng/mL±10ng/mL、约100ng/mL±10ng/mL、约110ng/mL±10ng/mL、约120ng/mL±10ng/mL、约130ng/mL±10ng/mL、约140ng/mL±10ng/mL、约150ng/mL±10ng/mL、约160ng/mL±10ng/mL、约170ng/mL±10ng/mL、约180ng/mL±10ng/mL、约190ng/mL±10ng/mL、或约200ng/mL±10ng/mL的平均美金刚血浆浓度C_{ave}。在一个实施方案中,由本发明胃驻留系统提供的平均美金刚血浆浓度约为90ng/mL±10ng/mL、约100ng/mL±10ng/mL、约110ng/mL±10ng/mL、约120ng/mL±10ng/mL、约130ng/mL±10ng/mL、约140ng/mL±10ng/mL或约150ng/mL±10ng/mL。

[0394] 在一个实施方案中,本发明的胃驻留系统提供约50ng/mL±5ng/mL、约60ng/mL±5ng/mL、约70ng/mL±5ng/mL、约75ng/mL±5ng/mL、约80ng/mL±5ng/mL、约90ng/mL±5ng/mL、约100ng/mL±5ng/mL、约110ng/mL±5ng/mL、约120ng/mL±5ng/mL、约130ng/mL±5ng/mL、约140ng/mL±5ng/mL、约150ng/mL±5ng/mL、约160ng/mL±5ng/mL、约170ng/mL±5ng/mL、约180ng/mL±5ng/mL、约190ng/mL±5ng/mL或约200ng/mL±5ng/mL的平均美金刚血浆浓度C_{ave}。在一个实施方案中,由本发明胃驻留系统提供的平均美金刚血浆浓度约为90ng/mL±5ng/mL、约100ng/mL±5ng/mL、约110ng/mL±5ng/mL、约120ng/mL±5ng/mL、约130ng/mL±5ng/mL、约140ng/mL±5ng/mL或约150ng/mL±5ng/mL。

[0395] 在一个实施方案中,本发明的胃驻留系统提供约50ng/mL、约60ng/mL、约70ng/mL、约75ng/mL、约80ng/mL、约90ng/mL、约100ng/mL、约110ng/mL、约120ng/mL、约130ng/mL、约140ng/mL、约150ng/mL、约160ng/mL、约170ng/mL、约180ng/mL、约190ng/mL、或约200ng/mL的平均美金刚血浆浓度C_{ave}。在一个实施方案中,由本发明胃驻留系统提供的平均美金刚血浆浓度约为90ng/mL、约100ng/mL、约110ng/mL、约120ng/mL、约130ng/mL、约140ng/mL或约

150ng/mL。

[0396] C_{ave}的优选范围是约100ng/mL-约130ng/mL,更优选约110ng/mL-约120ng/mL。

[0397] 使用胃驻留系统的治疗方法

[0398] 胃驻留系统可用于治疗需要在延长时间期限内施用药物的病症。对于服用数月、数年或无限期的药物长期施用,定期施用胃驻留系统,例如每周一次或每两周一次,可以在患者依从性和便利性方面提供显著的优势。因此,本发明的胃驻留系统可以每3天施用1次,每5天施用1次,每周施用1次,每10天施用1次或每2周施用1次。施用频率的设定与为施用该胃驻留系统而设计的胃停留时间一致,使得基本上在胃驻留系统停留后的胃驻留系统通过的同时,施用新的胃驻留系统。

[0399] 一旦将胃驻留系统施用于患者,则该系统在胃驻留期间提供药物的持续释放。在胃驻留期后,系统降解并从胃中排出。因此,对于胃驻留期为一周的系统,患者将每周吞咽(或通过其他方法施用于胃)新系统。因此,在一个实施方案中,一种用本发明的胃驻留系统治疗患者的方法具有在使用系统的药物总期望的治疗期T-总计(其中T-总计是以天计的期望的治疗期限)之内的所述胃驻留系统的多个D天的胃停留期(其中D天是以天计的胃停留期)),该方法包括在总期望的治疗期内通过口服施用或其他方法每D天将新的胃驻留系统导入患者的胃中。给患者施用的胃驻留系统的数量将是(T-总计)除以(D天)。例如,如果期望对患者进行一年的治疗(T-总计=365天)并且该系统的胃停留期是7天(D天=7天),则将在365天内将约52个胃驻留系统施用于患者,每7天施用1次新系统。

[0400] 使用本发明的胃驻留系统可治疗的疾病

[0401] 已经提出金刚烷类药物用于治疗神经性障碍,最特别地是阿尔茨海默病。美金刚(在商品名Namenda®下由Forest Laboratories销售,New York,New York,USA)在美国、日本、欧洲和其他司法管辖地区被批准用于阿尔茨海默病。美金刚是N-甲基-D-天冬氨酸(NMDA)受体拮抗剂。对美金刚提出的一些另外的适应证包括治疗强迫症(OCD)(Pittenger,C.;Psychiatr.Ann.45:308(2015));非阿尔茨海默性变性痴呆(López-Pousa,S.等人,Drug Aging 29(9):733(2012));严重抑郁(Szakacs,R.等人Neuropsychopharmacol.Hung.14(2):29(2012));和中风、血管性痴呆、HIV-相关痴呆、神经性疼痛(包括糖尿病性神经性疼痛)和青光眼(Lipton,S.A.;NeuroRx1(1):101(2004))。金刚烷胺已经用作抗病毒药物,例如用于流感,例如甲型流感。

[0402] 因此,包含金刚烷类药物的本发明胃驻留系统可以用于治疗神经或精神障碍。包含金刚烷类药物的本发明胃驻留系统可以用于治疗阿尔茨海默病。包含金刚烷类药物的本发明胃驻留系统可以用于治疗痴呆,例如Lewy体痴呆、HIV-相关痴呆或血管性痴呆。包含金刚烷类药物的本发明胃驻留系统可以用于治疗器质性脑病综合征。

[0403] 包含金刚烷类药物的本发明胃驻留系统可以用于治疗痉挛状态,中风或中风产生的后果(即中风后遗症)、孤独症谱疾病、帕金森病、神经性疼痛、注意缺陷/多动症(ADHD)、强迫症(OCD)或严重抑郁。

[0404] 包含金刚烷类药物的本发明胃驻留系统可以用于治疗青光眼。

[0405] 包含金刚烷类药物的本发明胃驻留系统可以用于治疗病毒感染,例如流感,例如甲型流感。用于治疗病毒感染的胃驻留系统的优选化合物为金刚烷胺。

[0406] 药盒和商品

[0407] 本文还提供了用本发明的胃驻留系统治疗患者的药盒。该药盒可以包含例如足量的胃驻留系统,用于在期望的总治疗时间期限内向患者定期施用。如果以天计的总治疗时间为(T-总计),并且胃驻留系统具有(D天)的驻留时间,则该药盒将包含多个胃驻留系统,其等于((T-总计)除以(D天))(近似为整数),用于每D天1次的施用。或者,如果以天计的总治疗时间为(T-总计),并且胃驻留系统具有(E天)的有效释放期,则该药盒将包含多个胃驻留系统,其等于((T-总计)除以(E天))(近似为整数),用于每E天1次的施用。该药盒可以包含例如几个在容器中的胃驻留系统(其中容器可以是胶囊),并且可以任选地还包含关于给药方案、治疗期限或与胃驻留系统应用相关的其它信息和/或胃驻留系统中包含的活性剂和/或药物的印刷的或计算机可读的说明书。例如,如果为患者规定的总治疗期限为1年且胃驻留系统具有1周的驻留时间或1周的有效释放期,则该药盒可包含52个胶囊,每个胶囊包含1个胃驻留系统,并且具有1周1次在同一天吞服1个胶囊的说明书(例如,每周六)。

[0408] 本发明还包括制造的商品,其包含足够数量的胃驻留系统,用于在期望的总治疗时间期限内向患者定期施用,并且任选地包含用于给药方案、治疗期限或与使用胃驻留系统和/或包含在胃驻留系统中的活性剂和/或药物有关的其它信息的说明书。制造的商品可以以适当的包装供应,所述包装例如分配器、托盘或其它有助于患者在规定的间隔施用胃驻留系统的包装。

[0409] 示例性实施方案

[0410] 通过下列实施方案进一步描述本发明。所述实施方案各自的特征可以与任意另外实施方案组合(如果适合和切实可行的话)。

[0411] 实施方案1:提供延长释放的药物剂型的胃驻留系统,包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和适合于在水性环境中延长释放金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的组件,其中该系统具有如下特征的溶出特性:在水性环境中的初始24小时期间,存在于所述系统中的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的初始量的约10%-20%溶出率。

[0412] 实施方案2:实施方案1的胃驻留系统,其中该系统具有如下特征的溶出特性:在水性环境中的初始48小时期间,存在于所述系统中的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的初始量的约20%-40%溶出率。

[0413] 实施方案3:实施方案1或实施方案2的胃驻留系统,其中该系统在水性环境中每天洗脱约20mg至约36mg金刚烷类药物或其药学上可接受的盐。

[0414] 实施方案4:实施方案1-3任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐为美金刚或美金刚的药学上可接受的盐。

[0415] 实施方案5:实施方案1-4任一项的胃驻留系统,其中水性环境为人类患者的胃。

[0416] 实施方案6:实施方案1-4任一项的胃驻留系统,其中水性环境为模拟胃液。

[0417] 实施方案7:实施方案1-5任一项的胃驻留系统,其中当施用于人类患者时,该系统具有至少约4天的胃驻留期限。

[0418] 实施方案8:实施方案7的胃驻留系统,其中该系统具有约7天的胃驻留期限。

[0419] 实施方案9:实施方案1-3任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐与适合于提供金刚烷类药物或其药学上可接受的盐延长释放的组件共混。

[0420] 实施方案10:实施方案9的胃驻留系统,其中适合于提供金刚烷类药物或其药学上

可接受的盐的延长释放的组件包含载体聚合物和至少一种赋形剂。

[0421] 实施方案11:胃驻留系统,包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐,其中该胃驻留系统的特征在于如下特征的一种或多种:

[0422] a)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于将单个胃驻留系统施用于人类患者后金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的t_{max}约25小时±15小时;

[0423] b)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于对人类患者施用单个胃驻留系统后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的C_{max}/D约1ng/mL/mg±0.5ng/mL/mg,其中D为以毫克计的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐在胃驻留系统中的总质量;

[0424] c)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于对人类患者施用单个胃驻留系统后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的C_{max}/D'约1ng/mL/mg±0.5ng/mL/mg,其中D'为以毫克计的在胃中停留期间药物从胃驻留系统中释放的总质量;

[0425] d)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于将单个胃驻留系统施用于人类患者后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的0-72小时的AUC/D为约55小时-ng/mL/mg±25小时-ng/mL/mg;或

[0426] e)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于将单个胃驻留系统施用于人类患者后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的0-72小时的AUC/D'为约55小时-ng/mL/mg±25小时-ng/mL/mg。

[0427] 实施方案12:胃驻留系统,包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐,其中该胃驻留系统在稳态时提供金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的人体内血浆特征,其特征在于约40%±35%的波动F。

[0428] 实施方案13:实施方案11-12任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐包含美金刚或其药学上可接受的盐。

[0429] 实施方案14:实施方案11-13任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐包含约28mg的美金刚或其药学上可接受的盐。

[0430] 实施方案15:包含美金刚或其药学上可接受的盐的胃驻留系统,其中该胃驻留系统的特征在于如下特征的一个或多个:

[0431] a)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于将单个胃驻留系统施用于人类患者后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的t_{max}约25小时±15小时;

[0432] b)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于对人类患者施用单个胃驻留系统后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的C_{max}/D为约1ng/mL/mg±0.5ng/mL/mg,其中D为以毫克计的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐在胃驻留系统中的总质量;

[0433] c)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于对人类患者施用单个胃驻留系统后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的C_{max}/D'为约1ng/mL/mg±0.5ng/mL/mg,其中D'为在胃中停留期间金刚烷类药物或其药学上可接受的盐从胃驻留系统中释放的总质量;

[0434] d)将单个胃驻留系统施用于人类患者后,所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的0-72小时的AUC/D为约55小时-ng/mL/mg±25小时-ng/mL/mg;

[0435] e)将单个胃驻留系统施用于人类患者后,所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,

其特征在于金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的0-72小时的AUC/D'为55小时-ng/mL/mg±25小时-ng/mL/mg;

[0436] f)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于将单个胃驻留系统施用于人类患者后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的C_{max}约30ng/mL±15ng/mL;和

[0437] g)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于将单个胃驻留系统施用于人类患者后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的0-72小时的AUC约1500小时-ng/mL±750小时-ng/mL。

[0438] 实施方案16:包含美金刚或其药学上可接受的盐的胃驻留系统,其中该胃驻留系统的特征在于如下特征的一个或多个:

[0439] a)所述胃驻留系统在稳态时提供人体内血浆特征,其具有约140ng/mL±50ng/mL的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的$C_{max,ss}$;

[0440] b)所述胃驻留系统在稳态时提供人体内血浆特征,其具有约90ng/mL±40ng/mL的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的$C_{min,ss}$,条件是$C_{min,ss}$小于$C_{max,ss}$;

[0441] c)所述胃驻留系统在稳态时提供人体内血浆特征,其具有约115ng/mL±15ng/mL的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的$C_{ave,ss}$,条件是$C_{ave,ss}$大于$C_{min,ss}$且$C_{ave,ss}$小于$C_{max,ss}$;和

[0442] d)所述胃驻留系统在稳态时提供人体内血浆特征,其具有约2750小时-ng/mL·±750小时-ng/mL的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的AUC_{τ}。

[0443] 实施方案17:实施方案15或实施方案16的胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含约20mg至约60mg的美金刚或其药学上可接受的盐,或其中该胃驻留系统包含约140mg至约420mg的美金刚或其药学上可接受的盐。

[0444] 实施方案18:实施方案15或实施方案16的胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含约20mg至约40mg的美金刚或其药学上可接受的盐,或其中该胃驻留系统包含约140mg至约280mg的美金刚或其药学上可接受的盐。

[0445] 实施方案19:实施方案15或实施方案16的胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含约28mg的美金刚或其药学上可接受的盐,或其中该胃驻留系统包含约196mg的美金刚或其药学上可接受的盐。

[0446] 实施方案20:胃驻留系统,其包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐,其中:该胃驻留系统具有压紧的构型和未压紧的构型,该胃驻留系统包含多个连接至中心弹性体上的细长构件,每个细长构件包含至少两个通过连接物连接的区段,其中所述连接物被配置,使得它们在指定的胃驻留期限后不再连接每个细长构件的所述至少两个区段;其中所述细长构件包含:a)载体聚合物、b)至少一种赋形剂和c)金刚烷类药物或其药学上可接受的盐;其中所述胃驻留系统被配置为在指定的胃驻留期限内释放金刚烷类药物或其药学上可接受的盐。

[0447] 实施方案21:实施方案20的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐为美金刚或其药学上可接受的盐。

[0448] 实施方案22:实施方案20或实施方案21的胃驻留系统,其中连接物的至少一个包含肠溶聚合物。

[0449] 实施方案23:实施方案20-22任一项的胃驻留系统,其中连接物的至少一个包含在

水性环境中以时间依赖性方式降解的聚合物。

[0450] 实施方案24:实施方案20-23任一项的胃驻留系统,其中胃驻留期限至少约4天。

[0451] 实施方案25:实施方案20-23任一项的胃驻留系统,其中胃驻留期限约7天。

[0452] 实施方案26:实施方案20-25任一项的胃驻留系统,其中载体聚合物为聚己内酯。

[0453] 实施方案27:实施方案20-26任一项的胃驻留系统,其中所述至少一种赋形剂选自可溶性赋形剂、不溶性芯吸赋形剂、可降解赋形剂、不溶性可溶胀赋形剂和表面活性剂。

[0454] 实施方案28:实施方案20-26任一项的胃驻留系统,其中所述至少一种赋形剂选自P407、Eudragit E、PEG、聚乙烯吡咯烷酮(PVP)、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、聚乙烯醇(PVA)、Eudragit RS、Eudragit RL、PLA、PLGA、PLA-PCL、聚二噁烷酮、交聚维酮、交联羧甲基纤维素、HPMCAS、卵磷脂、牛磺胆酸盐、SDS、Soluplus、脂肪酸和Kolliphor RH40。

[0455] 实施方案29:实施方案20-28任一项的胃驻留系统,其中至少一个连接物为肠溶聚合物,且该肠溶聚合物选自聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)、乙酸邻苯二甲酸纤维素、乙酸琥珀酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、邻苯二甲酸甲基纤维素、邻苯二甲酸乙基羟基纤维素、聚乙烯基乙酸酯邻苯二甲酸酯、聚乙烯基丁酸酯乙酸酯、乙酸乙烯酯-马来酸酐共聚物、苯乙烯-马来酸一酯共聚物、甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸-丙烯酸辛酯共聚物;及其共聚物、混合物、共混物和组合。

[0456] 实施方案30:实施方案20-29任一项的胃驻留系统,其中中心弹性体包含硅酮橡胶。

[0457] 实施方案31:实施方案20-30任一项的胃驻留系统,其中该系统还包含分散剂,其选自二氧化硅、亲水性烟雾二氧化硅、硬脂酸盐、硬脂酸钙、硬脂酸镁、微晶纤维素、羧甲基纤维素、疏水性胶体二氧化硅、羟丙甲纤维素、硅酸镁铝、磷脂、聚氧乙烯硬脂酸酯、硬脂酸锌、乙酸锌、藻酸、卵磷脂、脂肪酸、十二烷基硫酸钠、无毒性金属氧化物、氧化铝、多孔无机材料和极性无机材料。

[0458] 实施方案32:实施方案20-31任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐包含排列在载体聚合物中的颗粒形式的美金刚或其药学上可接受的盐的颗粒,其中至少约80%的颗粒团具有直径约1微米至约50微米的尺寸。

[0459] 实施方案33:实施方案20-32任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐为美金刚或其药学上可接受的盐,且其中该胃驻留系统包含约150mg至约350mg的美金刚或其药学上可接受的盐。

[0460] 实施方案34:金刚烷类药物的延长释放制剂,包含:金刚烷类药物或其药学上可接受的盐;二氧化硅;丙烯酸酯聚合物或共聚物;聚亚烷基二醇;和聚内酯。

[0461] 实施方案35:实施方案34的制剂,还包含抗氧化剂材料。

[0462] 实施方案36:金刚烷类药物的延长释放制剂,包含:

[0463] a)约10%-约30%的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐;b)约0.1%-约4%的二氧化硅;c)约5%-约30%的丙烯酸酯聚合物或共聚物;和d)约0.2%-约10%的聚亚烷基二醇;其中e)组合物中的其余部分包含聚内酯。

[0464] 实施方案37:实施方案36的制剂,还包含:f)约0.1%-约2%的抗氧化剂材料。

[0465] 实施方案38:实施方案37的制剂,其中抗氧化剂材料包含选自生育酚、抗坏血酸或

胡萝卜素的一种或多种化合物。

[0466] 实施方案39:实施方案37的制剂,其中抗氧化剂材料包含α-生育酚。

[0467] 实施方案40:实施方案34-39任一项的制剂,其中金刚烷类药物是美金刚或其药学上可接受的盐.

[0468] 实施方案41:实施方案34-40任一项的制剂,其中二氧化硅包含亲水性烟雾二氧化硅颗粒。

[0469] 实施方案42:实施方案34-41任一项的制剂,其中丙烯酸酯聚合物或共聚物包含丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸三甲基铵基乙酯的共聚物。

[0470] 实施方案43:实施方案42的制剂,其中丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸三甲基铵基乙酯的共聚物包含约1:2:0.1的摩尔比的丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯和甲基丙烯酸三甲基铵基乙酯。

[0471] 实施方案44:实施方案34-43任一项的制剂,其中聚亚烷基二醇选自聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)以及PEG和PPG的嵌段共聚物。

[0472] 实施方案45:实施方案34-44任一项的制剂,其中聚亚烷基二醇包含PEG和PPG的嵌段共聚物。

[0473] 实施方案46:实施方案45的制剂,其中PEG和PPG的嵌段共聚物包含$H-(OCH_2CH_2)_x-(O-CH(CH_3)CH_2)_y-(OCH_2CH_2)_z-OH$,其中x和z约为101,且y约为56。

[0474] 实施方案47:实施方案34-46任一项的制剂,其中聚内酯包含聚己内酯。

[0475] 实施方案48:实施方案47的制剂,其中聚己内酯具有约60,000-100,000的平均M_n。

[0476] 实施方案49:实施方案47的制剂,其中聚己内酯具有约75,000-85,000的平均M_n。

[0477] 实施方案50:实施方案47的制剂,其中聚己内酯具有约80,000的平均M_n。

[0478] 实施方案51:细长构件,由包含实施方案34-50任一项的制剂的材料形成。

[0479] 实施方案52:包含至少一个如实施方案51所述的细长构件的胃驻留系统。

[0480] 实施方案53:实施方案1-33任一项的胃驻留系统,其包含至少一个如实施方案51所述的细长构件。

[0481] 实施方案54:制备胃驻留系统的方法,包含:a)制备由包含实施方案34-50任一项的制剂的材料形成的至少三个细长构件;和b)使所述细长构件连接至中心弹性体,以形成具有从中心弹性体径向突出的细长构件的胃驻留系统。

[0482] 实施方案55:在需要治疗神经或精神障碍的个体中治疗神经或精神障碍的方法,包括对该个体施用实施方案1-33或52-53任一项的胃驻留系统。

[0483] 实施方案56:实施方案55的方法,其中所述神经或精神障碍为中枢神经系统障碍。

[0484] 实施方案57:实施方案55的方法,其中所述神经或精神障碍为阿尔茨海默病。

[0485] 实施方案58:实施方案55的方法,其中所述神经或精神障碍为痴呆。

[0486] 实施方案59:实施方案55的方法,其中所述神经或精神障碍为Lewy体痴呆。

[0487] 实施方案60:实施方案55的方法,其中所述神经或精神障碍为HIV-相关痴呆。

[0488] 实施方案61:实施方案55的方法,其中所述神经或精神障碍为血管性痴呆。

[0489] 实施方案62:实施方案55的方法,其中所述神经或精神障碍为器质性脑病综合征。

[0490] 实施方案63:实施方案55的方法,其中所述神经或精神障碍为痉挛状态。

[0491] 实施方案64:实施方案55的方法,其中所述神经或精神障碍为中风或中风产生的

后果。

[0492] 实施方案65:实施方案55的方法,其中所述神经或精神障碍为孤独症谱疾病。

[0493] 实施方案66:实施方案55的方法,其中所述神经或精神障碍为帕金森病。

[0494] 实施方案67:实施方案55的方法,其中所述神经或精神障碍为神经性疼痛。

[0495] 实施方案68:实施方案55的方法,其中所述神经或精神障碍为注意缺陷/多动症(ADHD)。

[0496] 实施方案69:实施方案55的方法,其中所述神经或精神障碍为强迫症(OCD)。

[0497] 实施方案70:实施方案55的方法,其中所述神经或精神障碍为严重抑郁。

[0498] 实施方案71:实施方案55-70任一项的方法,其中在至少约一个月的期限内基于接近每周一次将所述胃驻留系统施用于患者。

[0499] 实施方案72:实施方案1-33或52-53任一项的胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含至少一个具有控制释放速率的聚合物薄膜的区段。

[0500] 实施方案73:在需要治疗的个体中治疗青光眼的方法,包含对该个体施用实施方案1-33、52-53或72任一项的胃驻留系统。

[0501] 实施方案74:在需要治疗的个体中治疗病毒感染的方法,包含对该个体施用实施方案1-33、52-53或72任一项的胃驻留系统。

[0502] 实施方案75:实施方案74的方法,其中所述病毒感染为流感。

[0503] 实施方案76:实施方案55-71或73-75任一项的方法,其中所述个体为人。

[0504] 实施方案77:胃驻留系统的区段,该区段包含:载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其被配置以便控制金刚烷类药物或其盐的释放速率,其中在所述区段在模拟胃液中的7天温育期间,在第5天期间从该区段中释放的金刚烷类药物或其盐的量为在第2天期间释放的金刚烷类药物或其盐的量的至少约40%;并且其中在第2天时释放所述区段中金刚烷类药物或其盐总量的至少约7%,并且在第5天时释放金刚烷类药物或其盐的总量的至少约7%。

[0505] 实施方案78:胃驻留系统的区段,该区段包含:载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其被配置以便控制金刚烷类药物或其盐的释放速率,其中在所述区段在模拟胃液中的7天温育期间,在第7天期间从该区段中释放的金刚烷类药物或其盐的量为在第1天期间释放的金刚烷类药物或其盐的量的至少约20%;并且其中在第1天时释放所述区段中金刚烷类药物或其盐总量的至少约4%,并且在第7天时释放金刚烷类药物或其盐的总量的至少约4%。

[0506] 实施方案79:胃驻留系统的区段,该区段包含:载体聚合物、金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其被配置以便控制金刚烷类药物或其盐的释放速率,其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置,使得金刚烷类药物或其盐在1小时内在40%乙醇/60%模拟胃液中从所述区段中的释放与金刚烷类药物或其盐在1小时内在100%模拟胃液中从等同区段中的释放相比高不超过约40%。

[0507] 实施方案80:胃驻留系统的区段,该区段包含:载体聚合物、金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其被配置以便控制金刚烷类药物或其盐的释放速率,其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置,使得金刚烷类药物或其盐在1小时内在40%乙醇/60%模拟胃液中从所述区段中的释放比金刚烷类药物或其盐在1小时内在40%乙醇/60%模拟

胃液中从第二区段中的释放低至少约40％,所述第二区段包含载体聚合物和金刚烷类药物或其盐的相同组合,但不含调节释放速率的聚合物薄膜。

[0508] 实施方案81:胃驻留系统的区段,该区段包含:载体聚合物、金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其被配置以便控制金刚烷类药物或其盐的释放速率,其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置,使得金刚烷类药物或其盐在初始6小时内在模拟胃液中从所述区段中的释放比金刚烷类药物或其盐在初始6小时内在模拟胃液中从第二区段中的释放低至少约40％,所述第二区段包含载体聚合物和金刚烷类药物或其盐的相同组合,但不含调节释放速率的聚合物薄膜;并且其中金刚烷类药物或其盐在7天期限内在模拟胃液中从所述区段中的释放为最初存在于该区段中的金刚烷类药物或其盐的总量的至少约60％。

[0509] 实施方案82:实施方案81的区段,其中金刚烷类药物或其盐在7天期限内在模拟胃液中从所述区段中的释放为最初存在于该区段中的金刚烷类药物或其盐的总量的至少约70％。

[0510] 实施方案83:实施方案81的区段,其中金刚烷类药物或其盐在7天期限内在模拟胃液中从所述区段中的释放为最初存在于该区段中的金刚烷类药物或其盐的总量的至少约80％。

[0511] 实施方案84:胃驻留系统的区段,该区段包含:载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其被配置以便控制金刚烷类药物或其盐的释放速率,使得金刚烷类药物或其盐在模拟胃液中从所述区段中的释放速率的最佳拟合回归模型在7天的初始期限内具有至少约0.8的决定系数R^2;并且其中所述区段在7天期限的约40％-约60％的时间内释放约40％-约60％的金刚烷类药物或其盐。

[0512] 实施方案85:实施方案84的区段,其中所述聚合物薄膜被配置以便控制金刚烷类药物或其盐的释放速率,使得金刚烷类药物或其盐在模拟胃液中从所述区段中的释放速率的最佳拟合回归模型在7天的初始期限内具有至少约0.9的决定系数R^2;并且其中所述区段在7天期限的约40％-约60％的时间内释放约40％-约60％的金刚烷类药物或其盐。

[0513] 实施方案86:胃驻留系统的区段,该区段包含:载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其中该聚合物被配置以便控制金刚烷类药物或其盐在7天期限内在模拟胃液中从所述区段中的释放速率,使得在7天的任意一天内从所述区段中的释放速率与在7天内从该区段中的平均每日总释放相比的变化不超过约25％。

[0514] 实施方案87:实施方案77-86任一项的胃驻留系统的区段,其中调节释放速率的聚合物薄膜包含一种或多种聚酯材料。

[0515] 实施方案88:实施方案87的区段,其中聚合物薄膜包含具有如下形式的重复单元的聚酯:-R^1-O-C(=O)-,其中R^1选自C_1-C_{12}亚烷基、包含2-12个碳原子的醚和包含3-12个碳原子的聚醚。

[0516] 实施方案89:实施方案87的区段,其中聚合物薄膜包含聚己内酯或聚二噁烷酮。

[0517] 实施方案90:实施方案87的区段,其中聚合物薄膜包含约10,000-约150,000Mn的聚己内酯。

[0518] 实施方案91:实施方案87的区段,其中聚合物薄膜包含约80,000Mn-约110,000Mn的聚己内酯。

[0519] 实施方案92:实施方案87的区段,其中聚合物薄膜包含约90,000Mn的聚己内酯。

[0520] 实施方案93:实施方案87的区段,其中聚合物薄膜包含具有约1.5dL/g到约2.1dL/g的特性粘度的聚己内酯。

[0521] 实施方案94:实施方案77-93任一项的区段,其中聚合物薄膜还包含致孔剂。

[0522] 实施方案95:实施方案77-93任一项的区段,其中致孔剂包含水溶性聚合物、水溶性小分子、无机盐或有机盐。

[0523] 实施方案96:实施方案77-93任一项的区段,其中致孔剂占薄膜重量的约1%-约30%。

[0524] 实施方案97:实施方案77-93任一项的区段,其中致孔剂选自碱金属盐、氯化钠、溴化钠、氯化钾、硫酸钾、磷酸钾、苯甲酸钠、乙酸钠、柠檬酸钠、硝酸钾、碱土金属盐、氯化钙、硝酸钙、过渡金属盐、三氯化铁、硫酸亚铁、硫酸锌、氯化铜、糖例如蔗糖、葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖、己醛糖、阿卓糖、塔罗糖、乳糖、纤维素、单糖、二糖、水溶性多糖、山梨醇、甘露醇、有机脂族和芳族油、二元醇和多元醇、多元醇、聚(亚烷基二醇)、聚乙二醇、亚烷基二醇、聚(a,m)亚烷基二醇酯、亚烷基二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、水溶性聚合物材料、泊洛沙姆、羟丙甲纤维素(HPMC)、Kolliphor RH40、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、聚乙二醇(PEG)、Soluplus(聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯和聚乙二醇的共聚物)、交联聚维酮、Eudragits(E,RS,RL)、聚(甲基乙烯基醚-alt-马来酸酐)、聚氧乙烯烷基醚、聚山梨酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚葡萄糖、聚丙烯酸、藻酸盐、淀粉羟乙酸钠、交联聚丙烯酸(卡波普)、交联PVP(交聚维酮)、交联纤维素(交联羧甲基纤维素)、硅酸钙、黄原胶和胶凝糖。

[0525] 实施方案98:实施方案77-93任一项的区段,其中致孔剂选自聚维酮、交联聚维酮和聚氧乙烯蓖麻油。

[0526] 实施方案99:胃驻留系统的区段,该区段包含:载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;调节释放速率的聚合物薄膜,其中聚合物薄膜包含一种或多种聚酯材料。

[0527] 实施方案100:实施方案99的区段,其中聚合物薄膜包含具有如下形式的重复单元的聚酯:-R^1-O-C(=O)-,其中R^1选自C_1-C_{12}亚烷基、包含2-12个碳原子的醚和包含3-12个碳原子的聚醚。

[0528] 实施方案101:实施方案99的区段,其中聚合物薄膜包含聚己内酯或聚二噁烷酮。

[0529] 实施方案102:实施方案99的区段,其中聚合物薄膜包含约10,000-约150,000Mn的聚己内酯。

[0530] 实施方案103:实施方案99的区段,其中聚合物薄膜包含约80,000Mn-约110,000Mn的聚己内酯。

[0531] 实施方案104:实施方案99的区段,其中聚合物薄膜包含约90,000Mn的聚己内酯。

[0532] 实施方案105:实施方案99的区段,其中聚合物薄膜包含具有约1.5dL/g到约2.1dL/g特性粘度的聚己内酯。

[0533] 实施方案106:胃驻留系统的区段,该区段包含:载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;调节释放速率的聚合物薄膜,其中聚合物薄膜包含选自聚己内酯、乙酸纤维素和乙基纤维素的材料。

[0534] 实施方案107:胃驻留系统的区段,该区段包含:载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其中聚合物薄膜占所述区段总重的约0.1%-约10%。

[0535] 实施方案108:实施方案107的区段,其中聚合物薄膜占所述区段总重的约0.1%-约5%。

[0536] 实施方案109:实施方案107的区段,其中聚合物薄膜占所述区段总重的约0.5%-约5%。

[0537] 实施方案110:实施方案107的区段,其中聚合物薄膜占所述区段总重的约0.5%-约2%。

[0538] 实施方案111:实施方案107的区段,其中聚合物薄膜占所述区段总重的约1%-约2%。

[0539] 实施方案112:胃驻留系统的区段,该区段包含:载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其中该聚合物薄膜具有约1微米至约20微米的厚度。

[0540] 实施方案113:实施方案112的区段,其中该聚合物薄膜具有约5微米至约15微米的厚度。

[0541] 实施方案114:实施方案107-113任一项的区段,其中聚合物薄膜包含具有如下形式的重复单元的聚酯:-R^1-O-C(=O)-,其中R^1选自C_1-C_{12}亚烷基、包含2-12个碳原子的醚和包含3-12个碳原子的聚醚。

[0542] 实施方案115:实施方案107-113任一项的区段,其中聚合物薄膜包含聚己内酯或聚二噁烷酮。

[0543] 实施方案116:实施方案107-113任一项的区段,其中聚合物薄膜包含约10,000-约150,000Mn的聚己内酯。

[0544] 实施方案117:实施方案107-113任一项的区段,其中聚合物薄膜包含约80,000Mn-约110,000Mn的聚己内酯。

[0545] 实施方案118:实施方案107-113任一项的区段,其中聚合物薄膜包含约90,000Mn的聚己内酯。

[0546] 实施方案119:实施方案107-113任一项的区段,其中聚合物薄膜包含具有约1.5dL/g到约2.1dL/g特性粘度的聚己内酯。

[0547] 实施方案120:胃驻留系统的区段,该区段包含:载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其中该聚合物薄膜包含致孔剂。

[0548] 实施方案121:实施方案120的区段,其中致孔剂包含水溶性聚合物、水溶性小分子、无机盐或有机盐。

[0549] 实施方案122:实施方案120或实施方案121的区段,其中致孔剂占薄膜重量的约1%-约30%。

[0550] 实施方案123:实施方案44-46任一项的区段,其中致孔剂选自碱金属盐、氯化钠、溴化钠、氯化钾、硫酸钾、磷酸钾、苯甲酸钠、乙酸钠、柠檬酸钠、硝酸钾、碱土金属盐、氯化钙、硝酸钙、过渡金属盐、三氯化铁、硫酸亚铁、硫酸锌、氯化铜、糖例如蔗糖、葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖、己醛糖、阿卓糖、塔罗糖、乳糖、纤维素、单糖、二糖、水溶性多糖、山梨醇、甘露醇、有机脂族和芳族油、二元醇和多元醇、多元醇、聚(亚烷基二醇)、聚乙二醇、亚烷基二醇、聚(a,m)亚烷基二醇酯、亚烷基二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、水溶性聚合物材料、泊洛沙姆、羟丙甲纤维素(HPMC)、Kolliphor RH40、聚乙烯已内酰胺、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、聚乙二醇(PEG)、Soluplus(聚乙烯已内酰胺、聚乙酸乙烯酯和聚乙二醇的共聚物)、交联聚维

酮、Eudragits(E,RS,RL)、聚(甲基乙烯基醚-alt-马来酸酐)、聚氧乙烯烷基醚、聚山梨酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚葡萄糖、聚丙烯酸、藻酸盐、淀粉羟乙酸钠、交联聚丙烯酸(卡波普)、交联PVP(交聚维酮)、交联纤维素(交联羧甲基纤维素)、硅酸钙、黄原胶和胶凝糖。

[0551] 实施方案124:实施方案120-122任一项的区段,其中致孔剂选自聚维酮、交联聚维酮和聚氧乙烯蓖麻油。

[0552] 实施方案125:实施方案120-124任一项的区段,其中所述聚合物薄膜还包含增塑剂。

[0553] 实施方案126:实施方案125的区段,其中增塑剂占薄膜重量的约1%-40%。

[0554] 实施方案127:实施方案125或实施方案126的区段,其中增塑剂选自邻苯二甲酸酯、磷酸酯、柠檬酸酯、酒石酸酯、己二酸酯、癸二酸酯、磺酰胺、琥珀酸酯、乙醇酸酯、甘油酸酯、苯甲酸酯、肉豆蔻酸酯、卤代苯基化合物、三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、PEG和泊洛沙姆。

[0555] 实施方案128:实施方案125或实施方案126的区段,其中增塑剂选自柠檬酸三乙酯和三乙酸甘油酯。

[0556] 实施方案129:实施方案120-128任一项的区段,其中聚合物薄膜包含具有如下形式的重复单元的聚酯:-R^1-O-C(=O)-,其中R^1选自C_1-C_{12}亚烷基、包含2-12个碳原子的醚和包含3-12个碳原子的聚醚。

[0557] 实施方案130:实施方案120-128任一项的区段,其中聚合物薄膜包含聚己内酯或聚二噁烷酮。

[0558] 实施方案131:实施方案120-128任一项的区段,其中聚合物薄膜包含约10,000-约150,000Mn的聚己内酯。

[0559] 实施方案132:实施方案120-128任一项的区段,其中聚合物薄膜包含约80,000Mn-约110,000Mn的聚己内酯。

[0560] 实施方案133:实施方案120-128任一项的区段,其中聚合物薄膜包含约90,000Mn的聚己内酯。

[0561] 实施方案134:实施方案120-128任一项的区段,其中聚合物薄膜包含具有约1.5dL/g到约2.1dL/g特性粘度的聚己内酯。

[0562] 实施方案135:胃驻留系统的区段,该区段包含:载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其中该聚合物薄膜还包含可渗透的组件,其可透过金刚烷类药物或其盐并且可透过水。

[0563] 实施方案136:实施方案135的区段,其中可渗透的组件是聚合物或可溶胀材料。

[0564] 实施方案137:实施方案135或实施方案136的区段,其中可渗透的组件占薄膜重量的约1%-约30%。

[0565] 实施方案138:实施方案135-137任一项的区段,其中可渗透的组件选自SSG、交聚维酮、交联羧甲基纤维素和卡波普(PAA)。

[0566] 实施方案139:实施方案135-138任一项的区段,其中所述聚合物薄膜还包含增塑剂。

[0567] 实施方案140:实施方案139的区段,其中增塑剂占薄膜重量的约1%-40%。

[0568] 实施方案141:实施方案139或实施方案140的区段,其中增塑剂选自邻苯二甲酸

酯、磷酸酯、柠檬酸酯、酒石酸酯、己二酸酯、癸二酸酯、磺酰胺、琥珀酸酯、乙醇酸酯、甘油酸酯、苯甲酸酯、肉豆蔻酸酯、卤代苯基化合物、三乙酸甘油酯、柠檬酸三乙酯、PEG、泊洛沙姆、柠檬酸三丁酯和癸二酸二丁酯。

[0569] 实施方案142.139或实施方案140的区段,其中增塑剂选自柠檬酸三乙酯和三乙酸甘油酯。

[0570] 实施方案143:实施方案135-142任一项的区段,其中聚合物薄膜包含具有如下形式的重复单元的聚酯:-R^1-O-C(=O)-,其中R^1选自C_1-C_{12}亚烷基、包含2-12个碳原子的醚和包含3-12个碳原子的聚醚。

[0571] 实施方案144:实施方案135-142任一项的区段,其中聚合物薄膜包含聚己内酯或聚二噁烷酮。

[0572] 实施方案145:实施方案135-142任一项的区段,其中聚合物薄膜包含约10,000-约150,000Mn的聚己内酯。

[0573] 实施方案146:实施方案135-142任一项的区段,其中聚合物薄膜包含约80,000Mn-约110,000Mn的聚己内酯。

[0574] 实施方案147:实施方案135-142任一项的区段,其中聚合物薄膜包含约90,000Mn的聚己内酯。

[0575] 实施方案148:实施方案135-142任一项的区段,其中聚合物薄膜包含具有约1.5dL/g到约2.1dL/g特性粘度的聚己内酯。

[0576] 实施方案149:用于施用于患者的胃驻留系统,包含:弹性体组件和连接至该弹性体组件的至少3个细长构件,其中每个细长构件包含近端、远端和它们之间的外表面;每个细长构件的近端可以连接到弹性体组件并且从弹性体组件径向突出,每个细长构件的远端不连接到弹性体组件并且位于距弹性体组件比近端更大的径向距离处;其中至少一个细长构件包含实施方案77-148任一项的至少一个区段。

[0577] 实施方案150:用于施用于患者的胃驻留系统,包含至少一个如实施方案77-148任一项所述的区段。

[0578] 实施方案151:制备胃驻留系统的区段的方法,包含:用聚合物薄膜制剂的溶液涂覆包含载体聚合物和金刚烷类药物或其盐的区段;并且干燥所述薄膜涂覆的区段。

[0579] 实施方案152:实施方案151的方法,其中涂覆通过浸渍涂覆进行。

[0580] 实施方案153:实施方案151的方法,其中涂覆通过锅涂覆进行。

[0581] 实施方案154:实施方案151的方法,其中涂覆通过喷雾涂覆进行。

[0582] 实施方案155:实施方案151的方法,其中涂覆通过流化床涂覆进行。

[0583] 实施方案156:实施方案151-155任一项的方法,其中用于聚合物薄膜制剂溶液的溶剂包含有机溶剂。

[0584] 实施方案157:实施方案156的方法,其中用于聚合物薄膜制剂溶液的溶剂包含乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮或其任意组合。

[0585] 实施方案158:制备胃驻留系统的区段的方法,包含:

[0586] 将聚合物薄膜与载体聚合物和金刚烷类药物或其盐的混合物共挤出。

[0587] 实施方案159:实施方案151-158任一项的方法,其中聚合物薄膜制剂包含具有如下形式的重复单元的聚酯:-R^1-O-C(=O)-,其中R^1选自C_1-C_{12}亚烷基、包含2-12个碳原子的

醚和包含3-12个碳原子的聚醚。

[0588] 实施方案160:实施方案151-158任一项的方法,其中聚合物薄膜制剂包含聚己内酯或聚二噁烷酮.

[0589] 实施方案161:实施方案151-158任一项的方法,其中聚合物薄膜制剂包含约10,000-约150,000Mn的聚己内酯。

[0590] 实施方案162:实施方案151-158任一项的方法,其中聚合物薄膜制剂包含约80,000Mn-约110,000Mn的聚己内酯。

[0591] 实施方案163:实施方案151-158任一项的方法,其中聚合物薄膜制剂包含约90,000Mn的聚己内酯。

[0592] 实施方案164:实施方案151-158任一项的方法,其中聚合物薄膜制剂包含具有约1.5dL/g到约2.1dL/g特性粘度的聚己内酯。

[0593] 实施方案165:实施方案151-164任一项的方法,其中聚合物薄膜还包含致孔剂。

[0594] 实施方案166:实施方案164的方法,其中致孔剂包含水溶性聚合物、水溶性小分子、无机盐或有机盐。

[0595] 实施方案167:实施方案165-166任一项的方法,其中致孔剂占薄膜重量的约1%-约30%。

[0596] 实施方案168:实施方案165-167任一项的方法,其中致孔剂选自碱金属盐、氯化钠、溴化钠、氯化钾、硫酸钾、磷酸钾、苯甲酸钠、乙酸钠、柠檬酸钠、硝酸钾、碱土金属盐、氯化钙、硝酸钙、过渡金属盐、三氯化铁、硫酸亚铁、硫酸锌、氯化铜、糖例如蔗糖、葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖、己醛糖、阿卓糖、塔罗糖、乳糖、纤维素、单糖、二糖、水溶性多糖、山梨醇、甘露醇、有机脂族和芳族油、二元醇和多元醇、多元醇、聚(亚烷基二醇)、聚乙二醇、亚烷基二醇、聚(a,m)亚烷基二醇酯、亚烷基二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、水溶性聚合物材料、泊洛沙姆、羟丙甲纤维素(HPMC)、Kolliphor RH40、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、聚乙二醇(PEG)、Soluplus(聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯和聚乙二醇的共聚物)、交联聚维酮、Eudragits(E,RS,RL)、聚(甲基乙烯基醚-alt-马来酸酐)、聚氧乙烯烷基醚、聚山梨酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚葡萄糖、聚丙烯酸、藻酸盐、淀粉羟乙酸钠、交联聚丙烯酸(卡波普)、交联PVP(交聚维酮)、交联纤维素(交联羧甲基纤维素)、硅酸钙、黄原胶和胶凝糖。

[0597] 实施方案169:实施方案165-168任一项的方法,其中致孔剂选自聚维酮、交联聚维酮和聚氧乙烯蓖麻油。

[0598] 实施方案170:实施方案149的胃驻留系统,其中中心弹性体由液体硅酮橡胶形成。

[0599] 实施方案171:实施方案149或实施方案170的胃驻留系统,其中细长构件通过崩解基质连接至中心弹性体。

[0600] 实施方案172:实施方案171的胃驻留系统,其中崩解基质包含HPMC-AS和聚己内酯。

[0601] 实施方案173:将胃驻留系统施用于患者的方法,包含:对患者施用包含压紧状态的实施方案149、150或170-172任一项的胃驻留系统的容器,其中所述容器进入患者胃并且在进入胃后溶解,从而释放胃驻留系统,其随后变成未压紧状态。

[0602] 实施方案174:实施方案173的方法,其中所述患者是人。

[0603] 实施方案175:实施方案173或174的方法,其中包含胃驻留系统的容器通过吞咽、

通过管饲或通过胃造口术管施用。

[0604] 实施方案176:实施方案77-148任一项的区段,其中金刚烷类药物或其盐选自美金刚、金刚烷胺、adapromine、nitromemantine、金刚乙胺、布罗曼坦、曲金刚胺、奈拉美生,美金刚的药学上可接受的盐、金刚烷胺的药学上可接受的盐、adapromine的药学上可接受的盐、nitromemantine的药学上可接受的盐、金刚乙胺的药学上可接受的盐、布罗曼坦的药学上可接受的盐、曲金刚胺的药学上可接受的盐和奈拉美生的药学上可接受的盐。

[0605] 实施方案177:实施方案77-148任一项的区段,其中金刚烷类药物或其盐选自美金刚和美金刚的药学上可接受的盐。

[0606] 实施方案178:实施方案77-148任一项的区段,其中金刚烷类药物或其盐是美金刚。

[0607] 实施方案179:实施方案77-148任一项的区段,其中金刚烷类药物或其盐是美金刚的药学上可接受的盐。

[0608] 实施方案180:实施方案77-148任一项的区段,其中金刚烷类药物或其盐是盐酸美金刚。

[0609] 实施方案181:实施方案149-150或170-172任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其盐选自美金刚、金刚烷胺、adapromine、nitromemantine、金刚乙胺、布罗曼坦、曲金刚胺、奈拉美生,美金刚的药学上可接受的盐、金刚烷胺的药学上可接受的盐、adapromine的药学上可接受的盐、nitromemantine的药学上可接受的盐、金刚乙胺的药学上可接受的盐、布罗曼坦的药学上可接受的盐、曲金刚胺的药学上可接受的盐和奈拉美生的药学上可接受的盐。

[0610] 实施方案182:实施方案149-150或170-172任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其盐选自美金刚和美金刚的药学上可接受的盐。

[0611] 实施方案183:实施方案149-150或170-172任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其盐是美金刚。

[0612] 实施方案184:实施方案149-150或170-172任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其盐是美金刚的药学上可接受的盐。

[0613] 实施方案185:实施方案149-150或170-172任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其盐是盐酸美金刚。

[0614] 实施方案186:实施方案任一项的方法151-169或173-175,其中金刚烷类药物或其盐选自美金刚、金刚烷胺、adapromine、nitromemantine、金刚乙胺、布罗曼坦、曲金刚胺、奈拉美生,美金刚的药学上可接受的盐、金刚烷胺的药学上可接受的盐、adapromine的药学上可接受的盐、nitromemantine的药学上可接受的盐、金刚乙胺的药学上可接受的盐、布罗曼坦的药学上可接受的盐、曲金刚胺的药学上可接受的盐和奈拉美生的药学上可接受的盐。

[0615] 实施方案187:实施方案151-169或173-175任一项的方法,其中金刚烷类药物或其盐选自美金刚和美金刚的药学上可接受的盐。

[0616] 实施方案188:实施方案151-169或173-175任一项的方法,其中金刚烷类药物或其盐是美金刚.

[0617] 实施方案189:实施方案151-169或173-175任一项的方法,其中金刚烷类药物或其盐为美金刚的药学上可接受的盐。

[0618] 实施方案190:实施方案151-169或173-175任一项的方法,其中金刚烷类药物或其盐是盐酸美金刚。

[0619] 实施方案191:在需要治疗神经或精神障碍的个体中治疗神经或精神障碍的方法,包含对该个体施用实施方案149-150或170-172任一项的胃驻留系统。

[0620] 实施方案192:实施方案191的方法,其中所述神经或精神障碍为中枢神经系统障碍。

[0621] 实施方案193:实施方案191的方法,其中所述神经或精神障碍为阿尔茨海默病。

[0622] 实施方案194:实施方案191的方法,其中所述神经或精神障碍为痴呆。

[0623] 实施方案195:实施方案191的方法,其中所述神经或精神障碍为Lewy体痴呆。

[0624] 实施方案196:实施方案191的方法,其中所述神经或精神障碍为HIV-相关痴呆。

[0625] 实施方案197:实施方案191的方法,其中所述神经或精神障碍为血管性痴呆。

[0626] 实施方案198:实施方案191的方法,其中所述神经或精神障碍为器质性脑病综合征。

[0627] 实施方案199:实施方案191的方法,其中所述神经或精神障碍为痉挛状态。

[0628] 实施方案200:实施方案191的方法,其中所述神经或精神障碍为中风或中风产生的后果。

[0629] 实施方案201:实施方案191的方法,其中所述神经或精神障碍为孤独症谱疾病。

[0630] 实施方案202:实施方案191的方法,其中所述神经或精神障碍为帕金森病。

[0631] 实施方案203:实施方案191的方法,其中所述神经或精神障碍为神经性疼痛。

[0632] 实施方案204:实施方案191的方法,其中所述神经或精神障碍为注意缺陷/多动症(ADHD)。

[0633] 实施方案205:实施方案191的方法,其中所述神经或精神障碍为强迫症(OCD)。

[0634] 实施方案206:实施方案191的方法,其中所述神经或精神障碍为严重抑郁。

[0635] 实施方案207:实施方案191-206任一项的方法,其中在至少约1个月的期限内基于接近每周1次将胃驻留系统施用于患者。

[0636] 实施方案208:治疗需要这类治疗的个体的青光眼的方法,包含对该个体施用实施方案149-150或170-172任一项的胃驻留系统。

[0637] 实施方案209:治疗需要这类治疗的个体的病毒感染的方法,包含对该个体施用实施方案149-150或170-172任一项的胃驻留系统。

[0638] 实施方案210:实施方案209的方法,其中所述病毒感染是流感。

[0639] 实施方案211:实施方案191-210任一项的方法,其中所述个体是人。

[0640] 实施方案212:实施方案11-12任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐包含美金刚、金刚烷胺、adapromine、nitromemantine、金刚乙胺、布罗曼坦、曲金刚胺、奈拉美生,美金刚的药学上可接受的盐、金刚烷胺的药学上可接受的盐、adapromine的药学上可接受的盐、nitromemantine的药学上可接受的盐、金刚乙胺的药学上可接受的盐、布罗曼坦的药学上可接受的盐、曲金刚胺的药学上可接受的盐和奈拉美生的药学上可接受的盐。

[0641] 实施方案213:胃驻留系统,包含美金刚或其药学上可接受的盐,其中该胃驻留系统的特征在于如下特征的一个或多个:

[0642] a)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于将单个胃驻留系统施用于人类患者后,美金刚或其药学上可接受的盐的t_{max}约25小时±15小时;

[0643] b)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于对人类患者施用单个胃驻留系统后,美金刚或其药学上可接受的盐的C_{max}/D约1ng/mL/mg±0.5ng/mL/mg,其中D为以毫克计的胃驻留系统中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的总质量;

[0644] c)所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于对人类患者施用单个胃驻留系统后,美金刚或其药学上可接受的盐的C_{max}/D'约1ng/mL/mg±0.5ng/mL/mg,其中D'为以毫克计的在胃中停留期间从胃驻留系统中释放的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的总质量;

[0645] d)将单个胃驻留系统施用于人类患者后,所述胃驻留系统提供体内血浆分布,其特征在于美金刚或其药学上可接受的盐0-72小时的AUC/D为约55小时-ng/mL/mg±25小时-ng/mL/mg;

[0646] e)将单个胃驻留系统施用于人类患者后,所述胃驻留系统提供体内血浆分布,其特征在于美金刚或其药学上可接受的盐0-72小时的AUC/D'为约55小时-ng/mL/mg±25小时-ng/mL/mg;

[0647] f)将单个胃驻留系统施用于人类患者后,所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于美金刚或其药学上可接受的盐的C_{max}约30ng/mL±15ng/mL;和

[0648] g)将单个胃驻留系统施用于人类患者后,所述胃驻留系统提供人体内血浆特征,其特征在于美金刚或其药学上可接受的盐的0-72小时的AUC约1500小时-ng/mL±750小时-ng/mL。

[0649] 实施方案214:胃驻留系统,包含美金刚或其药学上可接受的盐,其中该胃驻留系统的特征在于如下特征的一个或多个:

[0650] a)所述胃驻留系统在稳态时提供人体内血浆特征,其具有约140ng/mL±50ng/mL的美金刚或其药学上可接受的盐的$C_{max,ss}$;

[0651] b)所述胃驻留系统在稳态时提供人体内血浆特征,其具有约90ng/mL±40ng/mL的美金刚或其药学上可接受的盐的$C_{min,ss}$,条件是$C_{min,ss}$小于$C_{max,ss}$;

[0652] c)所述胃驻留系统在稳态时提供人体内血浆特征,其具有约115ng/mL±15ng/mL的美金刚或其药学上可接受的盐的$C_{ave,ss}$,条件是$C_{ave,ss}$大于$C_{min,ss}$且$C_{ave,ss}$小于$C_{max,ss}$;和

[0653] d)所述胃驻留系统在稳态时提供人体内血浆特征,其具有约2750小时-ng/mL·±750小时-ng/mL的美金刚或其药学上可接受的盐的AUC_{τ}。

[0654] 实施方案215:提供延长释放的药物剂型的胃驻留系统,包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和适合于使药物或其盐在水性环境中延长释放的组件,其中在将所述胃驻留系统施用于狗时,该狗在施用胃驻留系统后7天内的每个24小时期间吸收至少5%的可得到的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐,其中可得到的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐代表在胃停留期间吸收的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的总量。

[0655] 实施方案216:提供延长释放的药物剂型的胃驻留系统,包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和适合于使药物或其盐在水性环境中延长释放的组件,其中在将所述胃驻留系统施用于狗时,在施用后24小时至施用后7天的区间内金刚烷类药物或

其药学上可接受的盐的平均血浆浓度约为8ng/mL到约60ng/mL。

[0656] 实施方案217:实施方案215或216的胃驻留系统,其中所述狗为体重约8kg-约12kg、优选约10kg的小猎犬。

[0657] 实施方案218:实施方案215-217任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐为美金刚或盐酸美金刚。

[0658] 实施方案219:实施方案215-217任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐为盐酸美金刚。

[0659] 实施方案220:实施方案215-219任一项的胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含约100mg至约200mg的盐酸美金刚,优选约125mg至约175mg的盐酸美金刚,优选约150mg的盐酸美金刚。

[0660] 实施方案221:实施方案215-220任一项的胃驻留系统,其中在将该胃驻留系统施用后,在7天期限内的每个24小时期间吸收不超过可得到的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的约25%。

[0661] 实施方案222:实施方案215-220任一项的胃驻留系统,其中在将该胃驻留系统施用后,在7天期限内的每个24小时期间吸收约5%-约25%的可得到的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐。

[0662] 实施方案223:实施方案215-222任一项的胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含多个连接至中心弹性体的细长构件,其中至少一个细长构件包含适合于提供药物或其盐的延长释放的组件,其中所述适合于提供药物或其盐的延长释放的组件包含载体聚合物。

[0663] 实施方案224:实施方案215-223任一项的胃驻留系统,其中该胃驻留系统还包含调节释放速率的聚合物薄膜。

[0664] 实施方案225:实施方案223的胃驻留系统,其中该胃驻留系统的至少一个细长构件还包含调节释放速率的聚合物薄膜。

[0665] 实施方案226:胃驻留系统,包含载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其中所述聚合物薄膜被配置以便控制金刚烷类药物或其盐的释放速率,使得在7天的初始期限内金刚烷类药物或其盐在模拟胃液中从所述系统中的释放速率的最佳拟合线性回归模型具有至少约0.9的决定系数R^2;并且其中该系统在7天期限的约40%-约60%时间内释放约40%-约60%的金刚烷类药物或其盐。

[0666] 实施方案A1:胃驻留系统,包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐,其中:该胃驻留系统具有压紧的构型和未压紧的构型,该胃驻留系统包含多个连接至中心弹性体的细长构件,其中至少一个细长构件包含:载体聚合物、金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和涂覆在至少一个细长构件薄膜上的调节释放速率的聚合物薄膜;其中所述胃驻留系统被配置,以便在特定的胃驻留期限内释放金刚烷类药物或其药学上可接受的盐。

[0667] 实施方案A2:实施方案A1的胃驻留系统,其中所述细长构件通过连接物连接至中心弹性体,其中所述连接物被配置为减弱或降解,从而允许胃驻留系统在指定的胃驻留期限后通过幽门。

[0668] 实施方案A3:实施方案A1的胃驻留系统,其中至少一个细长构件包含至少通过连接物连接的两个区段,其中所述连接物被配置为减弱或降解,从而允许胃驻留系统在指定的胃驻留期限后通过幽门。

[0669] 实施方案A4:实施方案A1-A3任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐选自美金刚;金刚烷胺;adapromine;nitromemantine;金刚乙胺;布罗曼坦;曲金刚胺;奈拉美生;和美金刚、金刚烷胺、adapromine、nitromemantine、金刚乙胺、布罗曼坦、曲金刚胺和奈拉美生中任意一个的药学上可接受的盐。

[0670] 实施方案A5:实施方案A1-A3任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐选自美金刚;和美金刚的药学上可接受的盐。

[0671] 实施方案A6:实施方案A1-A3任一项的胃驻留系统,其中调节释放速率的聚合物薄膜包含一种或多种聚合物材料。

[0672] 实施方案A7:实施方案A6的胃驻留系统,其中聚合物薄膜包含具有如下形式的重复单元的聚酯:-R^1-O-C(=O)-,其中R^1选自C_1-C_{12}亚烷基、包含2-12个碳原子的醚和包含3-12个碳原子的聚醚。

[0673] 实施方案A8:实施方案A7的胃驻留系统,其中聚合物薄膜包含聚己内酯.

[0674] 实施方案A9:实施方案A7的胃驻留系统,其中所述聚合物薄膜还包含致孔剂。

[0675] 实施方案A10:实施方案A9的胃驻留系统,其中所述致孔剂选自聚维酮、交联聚维酮和聚氧乙烯蓖麻油。

[0676] 实施方案A11:实施方案A1-A5任一项的胃驻留系统,其中调节释放速率的聚合物薄膜包含一种或多种聚酯材料。

[0677] 实施方案A12:实施方案A11的胃驻留系统,其中聚合物薄膜包含具有如下形式的重复单元的聚酯:-R^1-O-C(=O)-,其中R^1选自C_1-C_{12}亚烷基、包含2-12个碳原子的醚和包含3-12个碳原子的聚醚。

[0678] 实施方案A13:实施方案A12的胃驻留系统,其中聚合物薄膜包含聚己内酯或聚二噁烷酮。

[0679] 实施方案A14:实施方案A13的胃驻留系统,其中聚合物薄膜包含约10,000-约150,000Mn的聚己内酯。

[0680] 实施方案A15:实施方案A13的胃驻留系统,其中聚合物薄膜包含约80,000Mn-约110,000Mn的聚己内酯。

[0681] 实施方案A16:实施方案A13的胃驻留系统,其中聚合物薄膜包含约90,000Mn的聚己内酯。

[0682] 实施方案A17:实施方案A13的胃驻留系统,其中聚合物薄膜包含具有约1.5dL/g到约2.1dL/g的特性粘度的聚己内酯。

[0683] 实施方案A18:实施方案A1-A17任一项的胃驻留系统,其中所述聚合物薄膜还包含致孔剂。

[0684] 实施方案A19:实施方案A18的胃驻留系统,其中所述致孔剂选自水溶性聚合物、水溶性小分子、无机盐或有机盐。

[0685] 实施方案A20:实施方案A18或实施方案A19的胃驻留系统,其中致孔剂占薄膜重量的约5%-约30%。

[0686] 实施方案A21:实施方案A18-A20任一项的胃驻留系统,其中所述致孔剂选自碱金属盐、氯化钠、溴化钠、氯化钾、硫酸钾、磷酸钾、苯甲酸钠、乙酸钠、柠檬酸钠、硝酸钾、碱土金属盐、氯化钙、硝酸钙、过渡金属盐、三氯化铁、硫酸亚铁、硫酸锌、氯化铜、糖例如蔗糖、葡

葡糖、果糖、甘露糖、半乳糖、己醛糖、阿卓糖、塔罗糖、乳糖、纤维素、单糖、二糖、水溶性多糖、山梨醇、甘露醇、有机脂族和芳族油、二元醇和多元醇、多元醇、聚(亚烷基二醇)、聚乙二醇、亚烷基二醇、聚(a,m)亚烷基二醇酯、亚烷基二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、水溶性聚合物材料、泊洛沙姆、羟丙甲纤维素(HPMC)、Kolliphor RH40、聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、聚乙二醇(PEG)、Soluplus(聚乙烯己内酰胺、聚乙酸乙烯酯和聚乙二醇的共聚物)、交联聚维酮、Eudragits(E,RS,RL)、聚(甲基乙烯基醚-alt-马来酸酐)、聚氧乙烯烷基醚、聚山梨酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚葡萄糖、聚丙烯酸、藻酸盐、淀粉羟乙酸钠、交联聚丙烯酸(卡波普)、交联PVP(交聚维酮)、交联纤维素(交联羧甲基纤维素)、硅酸钙、黄原胶和胶凝糖。

[0687] 实施方案A22:实施方案A18-A20任一项的胃驻留系统,其中所述致孔剂选自聚维酮、交联聚维酮和聚氧乙烯蓖麻油。

[0688] 实施方案A23:实施方案A1-A22任一项的胃驻留系统,其中所述聚合物薄膜还包含增塑剂。

[0689] 实施方案A24:实施方案A23的胃驻留系统,其中所述增塑剂包含柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、PEG、泊洛沙姆、柠檬酸三丁酯或癸二酸二丁酯。

[0690] 实施方案A25:实施方案A23或实施方案A24的胃驻留系统,其中增塑剂占薄膜重量的约5%-约30%。

[0691] 实施方案A26:实施方案A1-A25任一项的胃驻留系统,其中所述聚合物薄膜还包含抗粘剂。

[0692] 实施方案A27:实施方案A26的胃驻留系统,其中所述抗粘剂选自硬脂酸镁、滑石粉和单硬脂酸甘油酯。

[0693] 实施方案A28:实施方案A1-A27任一项的胃驻留系统,其中所述载体聚合物包含聚内酯。

[0694] 实施方案A29:实施方案A28的胃驻留系统,其中所述聚内酯包含聚己内酯。

[0695] 实施方案A30:实施方案A29的胃驻留系统,其中聚己内酯具有约60,000-约100,000的平均M_n。

[0696] 实施方案A31:实施方案A29的胃驻留系统,其中聚己内酯具有约75,000-约85,000的平均M_n。

[0697] 实施方案A32:实施方案A29的胃驻留系统,其中聚己内酯具有约80,000的平均M_n。

[0698] 实施方案A33:实施方案A1-A32任一项的胃驻留系统,其中所述细长构件还包含至少一种赋形剂。

[0699] 实施方案A34:实施方案A33的胃驻留系统,其中所述至少一种赋形剂包含聚亚烷基二醇。

[0700] 实施方案A35:实施方案A34的胃驻留系统,其中聚亚烷基二醇选自聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)以及PEG和PPG的嵌段共聚物。

[0701] 实施方案A36:实施方案A34的胃驻留系统,其中聚亚烷基二醇包含PEG和PPG的嵌段共聚物。

[0702] 实施方案A37:实施方案A34的胃驻留系统,其中PEG和PPG的嵌段共聚物包含$H-(OCH_2CH_2)_x-(O-CH(CH_3)CH_2)_y-(OCH_2CH_2)_z-OH$,其中x和z约为101,且y约为56。

[0703] 实施方案A38:实施方案A1-A37任一项的胃驻留系统,其中所述细长构件还包含抗氧化剂。

[0704] 实施方案A39:实施方案A1-A38任一项的胃驻留系统,其中所述细长构件还包含二氧化硅。

[0705] 实施方案A40:实施方案A1-A39任一项的胃驻留系统,其中所述中心弹性体包含硅酮橡胶。

[0706] 实施方案A41:实施方案A1-A40任一项的胃驻留系统,其中所述多个细长构件包含至少三个细长构件。

[0707] 实施方案A42:实施方案A1-A40任一项的胃驻留系统,其中所述多个细长构件是六个细长构件。

[0708] 实施方案A43:实施方案A1-A42任一项的胃驻留系统,其中当施用于人类患者时,该系统具有约4天到约8天的胃驻留期限。

[0709] 实施方案A44:实施方案A1-A42任一项的胃驻留系统,其中当施用于人类患者时,该系统具有约7天到约10天的胃驻留期限。

[0710] 实施方案A45:实施方案A1-A44任一项的胃驻留系统,其中该系统被配置,以具有如下特征的溶出特性:在水性环境中的初始24小时期间金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的初始量的约10%-20%溶出。

[0711] 实施方案A46:实施方案A1-A44任一项的胃驻留系统,其中该系统被配置,以具有如下特征的溶出特性:在水性环境中的初始48小时期间金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的初始量的约20%-40%溶出。

[0712] 实施方案A47:实施方案A1-A44任一项的胃驻留系统,其中该系统被配置,以便在水性环境中的前2天期间每天洗脱约20mg至约36mg的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐。

[0713] 实施方案A48:实施方案A45-A47任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐为美金刚或美金刚的药学上可接受的盐。

[0714] 实施方案A49:实施方案A45-A48任一项的胃驻留系统,其中所述水性环境为哺乳动物的胃。

[0715] 实施方案A50:实施方案A45-A48任一项的胃驻留系统,其中所述水性环境为人类患者胃。

[0716] 实施方案A51:实施方案A45-A48任一项的胃驻留系统,其中所述水性环境为模拟胃液、禁食态模拟胃液或进食态模拟胃液。

[0717] 实施方案A52:实施方案A1-A51任一项的胃驻留系统,其中该胃驻留系统被配置,以便提供具有如下特征的体内血浆特征:将单个胃驻留系统施用于人类患者后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的t_{max}约25小时±15小时;或其中该胃驻留系统被配置,以便提供具有如下特征的体内血浆特征:对人类患者施用单个胃驻留系统后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的C_{max}/D约1ng/mL/mg±0.5ng/mL/mg,其中D为以毫克计的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐在胃驻留系统中的总质量;或其中该胃驻留系统被配置,以便提供具有如下特征的体内血浆特征:对人类患者施用单个胃驻留系统后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的C_{max}/D'约1ng/mL/mg±0.5ng/mL/mg,其中D'为在胃中停留期间以毫克计

的药物从胃驻留系统中释放的总质量;或其中该胃驻留系统被配置,以便提供具有如下特征的体内血浆特征:将单个胃驻留系统施用于人类患者后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的AUC/D 0-72小时为约55小时-ng/mL/mg±25小时-ng/mL/mg;或其中该胃驻留系统被配置,以便提供具有如下特征的体内血浆特征:将单个胃驻留系统施用于人类患者后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的0-72小时的AUC/D'为约55小时-ng/mL/mg±25小时-ng/mL/mg;或其中该胃驻留系统被配置,以便提供具有如下特征的体内血浆特征:将单个胃驻留系统施用于人类患者后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的C_{max}为30ng/mL±15ng/mL;或其中该胃驻留系统被配置,以便提供具有如下特征的体内血浆特征:将单个胃驻留系统施用于人类患者后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的0-72小时的AUC约1500小时-ng/mL±750小时-ng/mL;或其中该胃驻留系统被配置,以便提供在稳态时以约40%±35%的波动F为特征的人体内血浆特征;或其中该胃驻留系统被配置,以便提供稳态时的人体内血浆特征,其具有金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的$C_{max,ss}$约140ng/mL±50ng/mL;或其中该胃驻留系统被配置,以便提供稳态时的人体内血浆特征,其具有金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的$C_{min,ss}$约90ng/mL±40ng/mL,条件是$C_{min,ss}$小于$C_{max,ss}$;或其中该胃驻留系统被配置,以便提供稳态时的人体内血浆特征,其具有金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的$C_{ave,ss}$约115ng/mL±15ng/mL,条件是$C_{ave,ss}$大于$C_{min,ss}$且$C_{ave,ss}$小于$C_{max,ss}$;或其中该胃驻留系统被配置,以便提供稳态时的人体内血浆特征,其具有金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的AUC_{τ}约2750小时-ng/mL·±750小时-ng/mL;或其中该胃驻留系统被配置,以便提供稳态时的人体内血浆特征,其具有金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的$C_{max,ss}$约140ng/mL±50ng/mL;或其中该胃驻留系统被配置,以便提供稳态时的人体内血浆特征,其具有金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的$C_{min,ss}$约90ng/mL±40ng/mL,条件是$C_{min,ss}$小于$C_{max,ss}$;或

[0718] 其中该胃驻留系统被配置,以便提供稳态时的人体内血浆特征,其具有金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的$C_{ave,ss}$约115ng/mL±15ng/mL,条件是$C_{ave,ss}$大于$C_{min,ss}$且$C_{ave,ss}$小于$C_{max,ss}$;或其中该胃驻留系统被配置,以便提供稳态时的人体内血浆特征,其具有金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的AUC_{τ}约2750小时-ng/mL·±750小时-ng/mL。

[0719] 实施方案A53:实施方案1-52任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐包含美金刚或其药学上可接受的盐。

[0720] 实施方案A54:实施方案A1-A53任一项的胃驻留系统,其中该系统包含约80mg至约260mg的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐。

[0721] 实施方案A55:实施方案A1-A53任一项的胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含约140mg至约420mg的美金刚或其药学上可接受的盐。

[0722] 实施方案A56:实施方案A1-A53任一项的胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含约140mg至约280mg的美金刚或其药学上可接受的盐。

[0723] 实施方案A57:实施方案A1-A53任一项的胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含约196mg的美金刚或其药学上可接受的盐。

[0724] 实施方案A58:胃驻留系统,包含:载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;且其中所述系统在模拟胃液中7天温育期间,在第5天期间从该系统中释放的金刚烷类药物或其盐的量为在第2天期间释放的金刚烷类药物或其盐的量的至少约40%;并且其中在第2天释放系统

中金刚烷类药物或其盐总量的至少约7％,并且在第5天释放金刚烷类药物或其盐总量的至少约7％。

[0725] 实施方案A59:胃驻留系统,包含:载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;且其中所述系统在模拟胃液中7天温育期间,在第7天期间从该系统中释放的金刚烷类药物或其盐的量为在第1天期间释放的金刚烷类药物或其盐的量的至少约20％;并且其中在第1天释放系统中金刚烷类药物或其盐总量的至少约4％,并且在第7天释放金刚烷类药物或其盐总量的至少约4％。

[0726] 实施方案A60:胃驻留系统,包含:载体聚合物、金刚烷类药物或其盐;并且其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置,使得在1小时内在40％乙醇/60％模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从所述系统中的释放与在1小时内在100％模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从相同系统中释放相比高不超过约40％。

[0727] 实施方案A61:实施方案A58-A60任一项的胃驻留系统,还包含调节释放速率的聚合物薄膜,其被配置以便控制金刚烷类药物或其盐的释放速率。

[0728] 实施方案A62:胃驻留系统,包含:载体聚合物、金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其被配置以便控制金刚烷类药物或其盐的释放速率,其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置,使得在1小时内在40％乙醇/60％模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从所述系统中的释放比在1小时内在100％模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从第二系统中的释放至少低约40％,所述第二系统包含载体聚合物和金刚烷类药物或其盐的相同组合,但不含调节释放速率的聚合物薄膜。

[0729] 实施方案A63:胃驻留系统,包含:载体聚合物、金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其被配置以便控制金刚烷类药物或其盐的释放速率,其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置,使得在6小时初始内在模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从所述系统中的释放比在初始6小时内在模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从第二系统中的释放至少低约40％,所述第二系统包含载体聚合物和金刚烷类药物或其盐的相同组合,但不含调节释放速率的聚合物薄膜;并且其中在7天期限内在模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从所述系统中的释放为最初存在于该系统中的金刚烷类药物或其盐总量的至少约60％。

[0730] 实施方案A64:实施方案A63的胃驻留系统,其中在7天期限内在模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从所述系统中的释放为最初存在于该系统中的金刚烷类药物或其盐总量的至少约70％。

[0731] 实施方案A65:实施方案A63的胃驻留系统,其中在7天期限内在模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从所述系统中的释放为最初存在于该系统中的金刚烷类药物或其盐总量的至少约80％。

[0732] 实施方案A66:胃驻留系统,包含:载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其中所述聚合物薄膜被配置以便控制金刚烷类药物或其盐的释放速率,使得在模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从所述系统中的释放速率的最佳拟合线性回归模型在7天初始期限内具有至少约0.8的决定系数R^2;并且其中该系统在7天期限内的约40％-约60％时间内释放约40％-约60％的金刚烷类药物或其盐。

[0733] 实施方案A67:提供延长释放药物剂型的胃驻留系统,包含:多个细长构件,其包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和载体聚合物,其中将金刚烷类药物或

其药学上可接受的盐与载体聚合物共混,使得药物或其盐均匀分布于细长构件,和涂覆至少一个细长构件的调节释放速率的聚合物薄膜;其中所述多个细长构件连接至中心弹性体;并且其中所述胃驻留系统提供金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的延长释放。

[0734] 实施方案A68:实施方案A67的胃驻留系统,其中所述细长构件还包含一种或多种另外的成分,其选自赋形剂和抗氧化剂,其中所述一种或多种另外的成分与金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和载体聚合物共混,使得药物或其盐和一种或多种另外的成分均匀分布于细长构件。

[0735] 实施方案A69:实施方案A67或实施方案A68的胃驻留系统,其中将载体聚合物与金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和一种或多种另外的成分(如果存在)共混,这通过熔化和将载体聚合物、金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和一种或多种另外的成分(如果存在)混合在一起来进行。

[0736] 实施方案A70:实施方案A67-A69任一项的胃驻留系统,其中所述细长构件通过连接物连接至所述中心弹性体,其中所述连接物被配置以便在特定胃驻留期后减弱或降解,从而允许胃驻留系统通过幽门。

[0737] 实施方案A71:实施方案A67-A69任一项的胃驻留系统,其中至少一个细长构件包含通过连接物连接的至少两个区段,其中所述连接物被配置以便在特定胃驻留期后减弱或降解,从而允许胃驻留系统通过幽门。

[0738] 实施方案A72:实施方案A70的胃驻留系统,其中通过用聚合物薄膜制剂溶液涂覆细长构件而将调节释放速率的聚合物薄膜涂覆在细长构件上,产生薄膜涂覆的细长构件;并且干燥薄膜涂覆的细长构件。

[0739] 实施方案A73:实施方案A71的胃驻留系统,其中通过用聚合物薄膜制剂溶液涂覆所述区段而将调节释放速率的聚合物薄膜涂覆在该区段上,产生薄膜涂覆的区段;并且干燥薄膜涂覆的区段。

[0740] 实施方案A74:实施方案A72或实施方案A73的胃驻留系统,其中涂覆通过浸渍涂覆进行。

[0741] 实施方案A75:实施方案A72或实施方案A73的胃驻留系统,其中涂覆通过锅涂覆进行。

[0742] 实施方案A76:实施方案A72或实施方案A73的胃驻留系统,其中涂覆通过喷雾涂覆进行。

[0743] 实施方案A77:实施方案A72或实施方案A73的胃驻留系统,其中涂覆通过流化床涂覆进行。

[0744] 实施方案A78:实施方案A72-A77任一项的胃驻留系统,其中用于聚合物薄膜制剂溶液的溶剂包含有机溶剂。

[0745] 实施方案A79:实施方案A78的胃驻留系统,其中用于聚合物薄膜制剂的溶剂包含乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、异丙醇或其任意的组合。

[0746] 实施方案A80:用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆的胃驻留系统的区段或用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆的胃驻留系统的细长构件,通过共挤出聚合物薄膜和载体聚合物和金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的混合物,形成所述区段或细长构件。

[0747] 实施方案A81:制备用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆的胃驻留系统的区段或用

调节释放速率的聚合物薄膜涂覆的胃驻留系统的细长构件的方法,包含:共挤出聚合物薄膜和载体聚合物和金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的混合物,形成所述所述区段或细长构件。

[0748] 实施方案A82:制备胃驻留系统的方法,包含:共混包含金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的活性剂与载体聚合物,形成载体聚合物-药物共混物或载体聚合物-药物盐共混物,使得活性剂或其盐均匀分布于载体聚合物-药物共混物或载体聚合物-药物盐共混物;由载体聚合物-药物共混物或载体聚合物-药物盐共混物形成多个细长构件,其中活性剂或其盐均匀分布于细长构件中;用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆所述多个细长构件;并且使所述多个细长构件连接至中心弹性体。

[0749] 实施方案A83:实施方案A82的方法,其中至少一个细长构件包含通过连接物连接的至少两个区段,其中所述连接物被配置,使得在指定的胃驻留期限后,它们不再连接每个细长构件的所述至少两个区段。

[0750] 实施方案A84:制备胃驻留系统的方法,包含:共混包含金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的活性剂与载体聚合物,形成载体聚合物-药物共混物或载体聚合物-药物盐共混物,使得活性剂或其盐均匀分布于载体聚合物-药物共混物或载体聚合物-药物盐共混物;由载体聚合物-药物共混物或载体聚合物-药物盐共混物形成多个细长构件,其中活性剂或其盐均匀分布于区段中;用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆所述区段;通过经连接物连接至少两个区段形成多个细长构件,以制成细长构件;并且使多个细长构件连接至中心弹性体。

[0751] 实施方案A85:实施方案A82-A84任一项的方法,还包含:共混一种或多种选自赋形剂和抗氧化剂的另外的成分与金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和载体聚合物,使得药物或其盐和所述一种或多种另外的成分均匀分布于载体聚合物-药物共混物或载体聚合物-药物盐共混物中。

[0752] 实施方案A86:实施方案A82-A85任一项的方法,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和一种或多种另外的成分(如果存在)的共混包含熔化和将载体聚合物、药物或其药学上可接受的盐和一种或多种另外的成分(如果存在)混合在一起。

[0753] 实施方案A87:实施方案A82-A86任一项的方法,其中使细长构件通过连接物连接至中心弹性体,其中所述连接物被配置,使得在指定的胃驻留期限后,它们不再使细长构件连接至中心弹性体。

[0754] 实施方案A88:实施方案A82-A87任一项的方法,其中将调节释放速率的聚合物薄膜涂覆在细长构件上或区段上包含:用聚合物薄膜制剂溶液涂覆细长构件或区段,产生薄膜涂覆的细长构件或薄膜涂覆的区段;并且干燥薄膜涂覆的细长构件或薄膜涂覆的区段。

[0755] 实施方案A89:实施方案A82-A88任一项的方法,其中涂覆包含浸渍涂覆。

[0756] 实施方案A90:实施方案A82-A88任一项的方法,其中涂覆包含锅涂覆。

[0757] 实施方案A91:实施方案A82-A88任一项的方法,其中涂覆包含喷雾涂覆。

[0758] 实施方案A92:实施方案A82-A88任一项的方法,其中涂覆包含流化床涂覆。

[0759] 实施方案A93:实施方案A88-A92任一项的方法,其中用于聚合物薄膜制剂溶液的溶剂包含有机溶剂。

[0760] 实施方案A94:实施方案A93的方法,其中用于聚合物薄膜制剂的溶剂包含乙酸乙

酯、二氯甲烷、丙酮、异丙醇或其任意的组合。

[0761] 实施方案A95:胃驻留系统,通过实施方案A82-A94方法的任意种制备。

[0762] 实施方案A96:制备涂覆调节释放速率的聚合物薄膜的胃驻留系统的区段或涂覆调节释放速率的聚合物薄膜的胃驻留系统的细长构件的方法,包含:共挤出聚合物薄膜和载体聚合物和金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的混合物,形成所述区段或细长构件。

[0763] 实施方案A97:提供延长释放药物剂型的胃驻留系统,包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和适合于提供药物或其盐在水性环境中延长释放的组件,其中该系统具有如下特征的溶出特性:在水性环境中在初始24小时期间,存在于该系统中的药物初始量的约10%-20%溶出。

[0764] 实施方案A98:实施方案A97的胃驻留系统,其中该系统具有如下特征的溶出特性:在水性环境中的初始48小时期间,存在于所述系统中的药物初始量的约20%-40%的溶出。

[0765] 实施方案A99:实施方案A97或实施方案A98的胃驻留系统,其中该系统在水性环境中每天洗脱约20mg至约36mg药物。

[0766] 实施方案A100:实施方案A97-A99任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐为美金刚或美金刚的药学上可接受的盐。

[0767] 实施方案A101:实施方案A97-A100任一项的胃驻留系统,其中所述水性环境为人类患者的胃。

[0768] 实施方案A102:实施方案A97-A100任一项的胃驻留系统,其中所述水性环境为模拟胃液。

[0769] 实施方案A103:实施方案A97-A101任一项的胃驻留系统,其中当施用于人类患者时,该系统具有至少约4天的胃驻留期限。

[0770] 实施方案A104:实施方案A103的胃驻留系统,其中该系统具有约7天的胃驻留期限。

[0771] 实施方案A105:实施方案A97-A100任一项的胃驻留系统,其中将金刚烷类药物或其药学上可接受的盐与适合于提供药物或其盐的延长释放的组件共混。

[0772] 实施方案A106:实施方案A105的胃驻留系统,其中适合于提供药物或其盐的延长释放的组件包含载体聚合物和至少一种赋形剂。

[0773] 实施方案A107:提供延长释放药物剂型的胃驻留系统,包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和适合于提供药物或其盐在水性环境中延长释放的组件,其中该系统具有如下特征的溶出特性:在水性环境中在初始24小时期间,存在于该系统中的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐初始量的约10%-20%溶出。

[0774] 实施方案A108:胃驻留系统的区段,该区段包含:载体聚合物;金刚烷类药物或其盐;和调节释放速率的聚合物薄膜,其被配置以便控制金刚烷类药物或其盐的释放速率,其中所述区段在模拟胃液中在7天温育期间,在第5天期间从该区段中释放的金刚烷类药物或其盐的量为在第2天期间释放的金刚烷类药物或其盐的量的至少约40%;并且其中在第2天释放该区段中金刚烷类药物或其盐总量的至少约7%,且在第5天释放金刚烷类药物或其盐总量的至少约7%。

[0775] 实施方案A109:提供延长释放药物剂型的胃驻留系统,包含多个细长构件,其中至少一个细长构件包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和载体聚合物,且

其中将金刚烷类药物或其药学上可接受的盐为与载体聚合物共混,使得药物或其盐均匀分布于所述至少一个细长构件中;其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐占所述至少一个细长构件重量的约40%-约60%;其中所述多个细长构件连接至中心弹性体;并且其中所述胃驻留系统提供金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的延长释放。

[0776] 实施方案A110:提供延长释放药物剂型的胃驻留系统,包含多个细长构件和涂覆至少一个细长构件的调节释放速率的聚合物薄膜,其中至少一个细长构件包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和载体聚合物,其中将金刚烷类药物或其药学上可接受的盐为与载体聚合物共混,使得药物或其盐均匀分布于所述至少一个细长构件中;其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐占所述至少一个细长构件重量的约40%-约60%;其中所述多个细长构件连接至中心弹性体;并且其中所述胃驻留系统提供金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的延长释放。

[0777] 实施方案A111:实施方案A1-A57、A67-A79、A95、A97-A107、A109或A110任一项的胃驻留系统或实施方案A80或实施方案A108的区段,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐占实施方案A1-A57、A67-A79、A95、A97-A107、A109或A110任一项的细长构件重量的约40%-约60%或实施方案A80或实施方案A108的区段重量的约40%-约60%,不包括连接至所述至少一个细长构件或区段的任意弹性体或连接物的重量。

[0778] 实施方案A112:实施方案A1-A79、A95、A97-A107、A109或A110任一项的胃驻留系统或实施方案A80或实施方案A108的区段,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐占实施方案A1-A57、A67-A79、A95、A97-A107、A109或A110任一项的细长构件重量的约51%-约60%或实施方案A80或实施方案A108的区段重量的约51%-约60%。

[0779] 实施方案A113:实施方案A58-A66任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的存在量为载体聚合物重量的约67%-约150%。

[0780] 实施方案A114:治疗需要这类治疗的个体的神经或精神障碍的方法,包含对该个体施用实施方案A1-A79、A95、A97-A107、A109、A110或A113任一项的胃驻留系统。

[0781] 实施方案A115:实施方案A114的方法,其中所述神经或精神障碍为中枢神经系统障碍。

[0782] 实施方案A116:实施方案A114的方法,其中所述神经或精神障碍为阿尔茨海默病。

[0783] 实施方案A117:实施方案A114的方法,其中所述神经或精神障碍为痴呆。

[0784] 实施方案A118:实施方案A114的方法,其中所述神经或精神障碍为Lewy体痴呆、HIV-相关痴呆、血管性痴呆、器质性脑病综合征、痉挛状态、中风或中风产生的后果、孤独症谱疾病、帕金森病、神经性疼痛、注意缺陷/多动症(ADHD)、强迫症(OCD)或严重抑郁。

[0785] 实施方案A119:实施方案A114-A118任一项的方法,其中在至少约一个月的期限内基于接近每周一次将胃驻留系统施用于患者。

[0786] 实施方案A120:治疗需要这类治疗的个体的青光眼的方法,包含对该个体施用实施方案A1-A79、A95、A109、A110或A113任一项的胃驻留系统。

[0787] 实施方案A121:治疗需要这类治疗的个体的病毒感染的方法,包含对该个体施用实施方案A1-A79、A95、A109、A110或A113任一项的胃驻留系统。

[0788] 实施方案A122:实施方案A121的方法,其中所述病毒感染是流感。

[0789] 实施方案A123:实施方案A114-A122任一项的方法,其中所述个体是人。

[0790] 实施方案A124:上述实施方案1-226或实施方案A1-A123任一项的胃驻留系统、制备或使用胃驻留系统的方法、或区段,其中将载体聚合物和金刚烷类药物或其盐与来自下表的赋形剂和另外添加剂的组合之一合并:

[0791]

EPO,P407,二氧化硅,α-生育酚
EPO,二氧化硅,α-生育酚
Eudragit RL,Eudragit RS,Kolliphor P407,二氧化硅,α-生育酚
Eudragit RL,Kolliphor P407,二氧化硅,α-生育酚
Eudragit RL,Eudragit RS,Kolliphor P407,二氧化硅,α-生育酚
Eudragit RL,Kolliphor P407,二氧化硅,α-生育酚
Eudragit RL,Kolliphor P407,二氧化硅,α-生育酚
Eudragit RS,P407,二氧化硅,α-生育酚
Eudragit RS,二氧化硅,α-生育酚
Kollidon VA64,二氧化硅,α-生育酚
Kolliphor P407,二氧化硅,α-生育酚
Kolliphor RH40,二氧化硅,α-生育酚
PDO,二氧化硅,α-生育酚
PEG-PCL,二氧化硅,α-生育酚
聚乙酸乙烯酯,二氧化硅,α-生育酚
PVP,二氧化硅,α-生育酚
SIF,二氧化硅,α-生育酚
二氧化硅,P188,P407,α-生育酚
二氧化硅,α-生育酚

[0792] 实施方案A125:上述实施方案1-226或实施方案A1-A124任一项的胃驻留系统、制备或使用胃驻留系统的方法、或区段,其中控制释放速率的聚合物薄膜(如果存在)选自下表中的组合物:

[0793]

Eudragit RS
PCL 55k
乙基纤维素
75:25 PLGA
50:50 PLGA
25:75 PLGA
50:50 PLGA
乙基纤维素

[0794]

乙酸纤维素
PCL 55k
PCL 15k
PLGA 50:50 酯终止的 35-45k
PLGA 50:50 酸终止的 35-45k
PCL 80k
乙基纤维素 Cp 10
乙基纤维素 Cp 10
聚己内酯，交联聚维酮，柠檬酸三乙酯，硬脂酸镁
乙基纤维素:PVP 1.3M
PCL 80k:TEC
乙基纤维素 Cp10:TEC
80k PCL:PVP
80k PCL:Kolliphor RH40
80k PCL:Kollidon VA64
PCL 80k:TEC
乙基纤维素 Cp10:TEC
PCL 55k:P407
PCL 55k:P188
PCL 55k:PEG 10k
PCL 55k:PEG 100k
PCL 55k:P407
PCL 55k:P188
PCL 55k:PVP 1M
乙基纤维素:PEG 1M
乙基纤维素:PEG 100k
PCL 80k:TEC
乙基纤维素 Cp10:TEC
PVP
80k PCL:Kolliphor RH40
80k PCL:Kollidon VA64

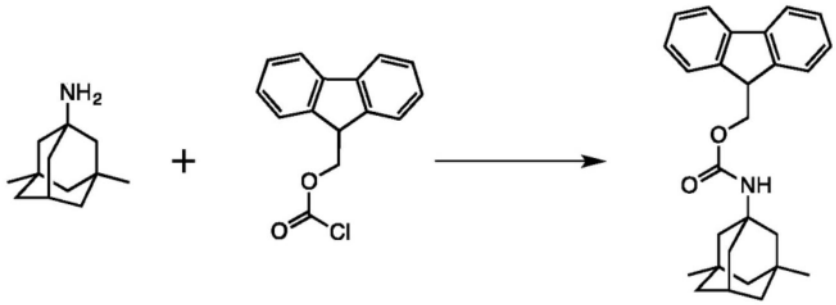
[0795] 实施方案A126:在上述实施方案1-226或实施方案A1-A125的任一项中,术语“约”表示所示数值±10%的变化。

实施例

[0796] 通过下列非限制性实施例进一步示例本发明。

[0797] 实施例1

[0798] 美金刚的HPLC检测

[0799] 

[0800] 用劳基甲氧基羰基方便地使美金刚衍生化,用于HPLC检测。衍生化通过下列步骤进行:合并1mL美金刚在0.1N HCl中的溶液与3mL 0.25M硼酸盐缓冲液pH 8.5(添加至美金刚后的pH>=8.0);5.8mL乙腈以增溶Fmoc-Cl和200μL 100mM Fmoc-Cl。反应在30℃进行至少30min。HPLC色谱图如图23A中所示,而美金刚-Fmoc标准曲线如图23B中所示。所用HPLC条件为:Eclipse XDB C18柱(150mm x 4.6mm x 5μm);柱,在25℃;用5%0.1M TEAA缓冲液、95%乙腈以1mL/min等度洗脱;在254nm测定吸光度。Fmoc-美金刚洗脱时间为5.05min。

[0801] 实施例2

[0802] 美金刚的研磨

[0803] 在配制前研磨美金刚提供与载体聚合物和赋形剂的更均匀共混物。图34显示研磨前(左图)和研磨后(右图)美金刚粉末的亮视野显微镜检查图像(刻度条=400微米)。研磨的颗粒显示尺寸减小且均匀性增加。

[0804] 实施例3

[0805] 美金刚从制剂中的释放速率

[0806] 评价美金刚在模拟胃液中从不同载体聚合物-赋形剂-药物制剂中的体外释放速率。

[0807] 根据销售商的说明制备禁食态模拟胃液(FaSSGF)(Biorelevant.com,London,United Kingdom)。通过将2.0g NaCl溶于约0.9L纯水制备NaCl/HCl溶液。用HCl将pH调整至1.6。在室温下用纯水将体积加至1.0L。将0.060g FaSSIF、FeSSIF&FaSSGF粉末加入到约0.5L HCl/NaCl溶液中,在室温用HCl/NaCl溶液使体积达到1.0L,制成FaSSGF(本文也称作SGF)。

[0808] 使用Jantratid等人,Pharm.Res.25(7):1663-76(2008)公开的处方制备进食态模拟胃液(FeSSGF)。使用NaCl 237.02mmol/L、乙酸17.12mmol/L、乙酸钠29.75mmol/L制备乙酸盐缓冲液;将去离子水加入至总体积达到1000mL。制备Vanilla Ensure®与乙酸盐缓冲液的1:1混合物,用浓HCl调整至pH 5.0。(ENSURE是Abbott Laboratories对营养饮料的注册商标。)

[0809] 测试了与美金刚共混的载体聚合物和赋形剂的不同制剂,并命名为M1、M2等。将美金刚与1%二氧化硅球磨并通过75微米筛筛分。该制剂含有以下成分:20%美金刚,0.5%二氧化硅(Cab-O-Sil),0.5%α生育酚和表4中列出的另外的赋形剂;制剂的余量由聚己内酯(MW 80,000)构成。进行体外释放测定并通过HPLC分析每个时间点的药物定量。

[0810] 表4

[0811]

制剂	另外的赋形剂
M1	9%Eudragit E

M2	9%P407
M3	4.5%Eudragit E, 4.5%P407
M4	9%聚乙酸乙烯酯
M5	9%PVP
M6	9%Kollidon VA64
M7	5%Kolliphor RH40
M17	7%Eudragit E, 2%P407
M18	25%Eudragit RS 5%P407
M19	5%牛磺胆酸盐/卵磷脂
M20	9%牛磺胆酸盐/卵磷脂
M21	25%Eudragit RL, 5%P407
M22	30%聚二噁烷酮
M23	9%Eudragit E
M24	20%Eudragit RS, 2%P407
M25	19.85%Eudragit RS, 0%P407
M26	17.5%Eudragit RS, 5%P407
M27	10%Eudragit RS和5%P407
M28	14.78%Eudragit RS,0.226%P407
M29	25%Eudragit RS, 0%P407
M30	21.25%Eudragit RS, 2.5%P407
M31	25%Eudragit RS, 5%P407

[0812] 图3-图22显示美金刚在FaSSGF和FeSSGF中从载体聚合物和赋形剂的不同制剂中的释放速率。

[0813] 图3显示美金刚制剂M1、M2和M3的体外释放数据,其包含不同量的Eudragit E和P407。制剂M3包含基础制剂,其中添加9% P407,并且导致约24%的总释放、约16%的线性释放和约5%的突释。制剂M1包含基础制剂,其中添加9% Eudragit E,并且导致约60%的更高总释放、约40%的线性释放并且维持约12%的低突释。当制剂包含4.5% Eudragit E和4.5%P407时,存在较低的约26%的总释放、约18%的线性释放和约5%的突释。

[0814] 图4显示制剂M4和M5的体外释放数据,所述制剂包含基础制剂,其中分别添加9%聚乙酸乙烯酯(PVA)或9%聚乙烯吡咯烷酮(PVP)。添加PVA仅导致约5%的总释放,且添加PVP导致约13%的稍高总释放。

[0815] 图5显示制剂M7的体外释放数据,所述制剂包含基础制剂,其中分别添加5%Kolliphor RH40。该制剂具有较低的约9%的总药物释放、约7%的线性释放和约2%的突释。

[0816] 图7显示M17的体外释放数据,所述制剂包含基础制剂,其中添加2% P407和7%Eudragit E。该制剂具有约37%的总药物释放、约25%的线性释放和约7%的突释。

[0817] 图8显示M18、M21和M24的体外释放数据,所述制剂包含基础制剂和不同量的P407和Eudragit RS。M21包含5% P407且不含另外的Eudragit RS,并且导致约92%的极高总释放。然而,该制剂还显示约92%的线性释放和约58%的突释。包含2% P407和20%

Eudragit RS的制剂M24导致更有利的约58％的总释放、约40％的线性释放和约12％的突释。包含5％ P407和25％ Eudragit RS的制剂M18导致约90％的高总释放、约68％的线性释放和约15％的低突释。

[0818] 图9显示制剂M19和M20的体外释放数据,所述制剂包含基础制剂,其中分别添加5％或9％牛磺胆酸盐/卵磷脂。这导致约10％的M19的总药物释放。M20导致约29％的总释放,其中线性释放约18％且突释约7％。

[0819] 图10显示制剂M22的体外释放数据,所述制剂包含基础制剂,其中添加30％聚二噁烷酮。该制剂具有约20％的总药物释放、约15％的线性释放和约7％的突释。

[0820] 图11显示制剂M25和M29的体外释放数据,所述制剂包含基础制剂,其中分别添加19.85％和25％ Eudragit RS。M25导致约22％的总药物释放、约12％的线性释放和约3％的突释。M29导致约31％的总药物释放、约18％的线性释放和约4％的突释。

[0821] 图12显示M26、M27和M31的体外释放数据,所述制剂包含基础制剂、5％ P407和不同量的Eudragit RS。M31制剂与M18相同,但加载药物的制剂以单独研磨批量制备,产生的粒径和粒径分布稍微不同。M26包含17.5％ Eudragit RS并且导致70％总释放、47％线性释放和10％突释。M27包含10％ Eudragit RS并且导致79％总释放、54％线性释放和12％突释。M31包含25％ Eudragit RS并且导致79％总释放、58％线性释放和12％突释。

[0822] 图13显示制剂M30的体外释放数据,所述制剂包含基础制剂,其中添加2.5％ P407和21.25％ Eudragit RS。该制剂具有约29％的总药物释放、约29％的线性释放和约67％的突释。

[0823] 实施例4

[0824] 模拟的人血浆值

[0825] 使用实施例3中确定的释放速率,使用以下药代动力学参数计算每种制剂的人血浆浓度的模拟值:平均分布体积＝9-11L/kg;吸收速率(K_a)＝0.21/hr,且清除率(CL)＝5.2L/hr。

[0826] 将9种制剂M16-M24的累积体外释放曲线用于模拟。在将释放值转化为系统中剩余的药物量(即,100％减去释放的部分)之后进行分析。对于每种制剂,在第一次收集间隔期间(0-6小时)的释放明显比在随后的间隔中更快,表明在该间隔期间“突释”。因此,第一个时间间隔的释放速率(建模为速率常数,即从系统转移到吸收室的药物的瞬时分数)与后续时间间隔的释放速率独立地建模;它通过假设在零时间和第一个间隔结束之间的一级释放来建模(通过将线性回归拟合到对数变换的数据)。使用两种方法将来自这些释放曲线的后续数据结合到药代动力学(PK)模拟中。在一个方面,通过将线性回归拟合到对数变换的数据,将来自整个剩余曲线的释放速率建模为单个一阶过程。另一方面,对每个采样间隔应用相同的程序。这些方法中的第一种假设了区间之间的对数变换数据的斜率的变化是“残余误差”的结果,使得共同释放速率比在较短时间段内测定的释放速率更适合。通常,两种方法之间的差异很小,因此对分析没有影响。

[0827] 然后将这些释放曲线与如上所述的药代动力学参数结合,以估计所得的美金刚血浆浓度曲线。分析的推定为:

[0828] 1.即使药物仍留在系统中,从每个系统中的释放突然在168小时终止。

[0829] 2.美金刚的PK特征关于时间和剂量呈线性关系。因此,模拟来自单个系统的PK曲

线(剂量＝196mg),之后将使用叠加原理模拟每周施用的PK曲线(即,来自重复剂量的Cp曲线是累加性的)。

[0830] 除了模拟Lyndra系统的PK曲线外,使用相同的吸收和系统PK参数模拟速释美金刚的PK曲线。

[0831] 制备图形,显示建模的释放曲线、建模的累积释放曲线(和与测定值的比较)、来自单个施用系统的Cp曲线和来自每周间隔施用的4个系统的Cp曲线(用于速释)系统,只准备后两个组)。速释的(每个剂量28mg)美金刚曲线如图24A所示。制剂M24也显示在图24B中。制剂M16和M17分别显示在图25A和图25B中。制剂M18,M19和M20分别显示在图26A,图26B和图26B中,制剂M21,M22和M23分别显示在图27A,图27B和图27C中。然后制备汇总图形以对单个组叠加所有Lyndra系统(基于最终施用的系统)的稳态Cp曲线。制备了这些图形的两个版本,一个显示原始浓度数据(图28),另一个将数据标准化为相对于该系统的最大Cp的比例(图29)。

[0832] 实施例5

[0833] 美金刚对狗的施用

[0834] 在猎犬中进行研究以比较在胃停留系统中施用美金刚后获得的血浆水平,与施用速释制剂(美金刚的口服溶液)后获得的血浆水平相比较。制剂M18用于将胃驻留系统中的美金刚递送至四只狗。将含有100mg美金刚的口服溶液施用两只狗用于比较。动物322在口服给药后剧烈呕吐,因此在该动物中药物吸收和血浆水平可能显著降低。美金刚的血清水平显示在表5中,以纳克/毫升(ng/mL)为单位。图39A显示了接受星状系统的四只动物中血清水平的图,图39B显示了这四只动物的平均血清水平,并且接受口服溶液的两只动物的血清水平显示在图30中。

[0835] 结果显示,本发明的胃驻留系统在延长的时间期限内可以提供显著的美金刚血浆水平。

[0836] 表5

[0837]

	施用 322 mg 美金刚的动物(两个具有 161 mg/系统的星状胃驻留系统)				施用 100 mg 美金刚口服溶液的动物	
时间(天)	动物 420	动物 357	动物 938	动物 438	动物 667	动物 322*
0	0	0	0	0	0	0
0.041666667	15.3	14.8	5.45	11.2	391	92.0
0.0625	18.5	20.2	16.7	22.0	366	123

[0838]

0.25	26.0	26.8	31.4	27.9	156	46.8
1	14.6	11.0	16.0	12.4	8.32	2.05
2	9.66	6.69	12.1	13.0	0.807	0
3	5.66	7.04	7.79	11.3	0	0
4	5.45	4.70	8.41	10.2	0	0
5	2.79	0.166	8.68	20.2	0	0
6	0	0	5.77	3.58	0	0
7			5.39	3.71	0	0
8			5.27	1.42	0	0

[0839] *施用后动物322剧烈呕吐

[0840] 实施例6

[0841] 美金刚制剂的拉曼和FTIR光谱

[0842] 图31显示美金刚(顶部光谱)的拉曼光谱,不含药物的制剂(中间光谱,包含Eudragit EPO,二氧化硅,α生育酚和80,000MW聚己内酯)和含有美金刚的制剂(底部光谱,20%美金刚,9%EPO,0.5%二氧化硅,0.5%α生育酚,70%80,000MW聚己内酯)。美金刚的特征峰出现在500-700cm^{-1}之间,表明拉曼光谱能够区分美金刚与其他制剂成分。因此,拉曼光谱可用于在制造和储存期间监测制剂。图32显示相同制剂(顶部光谱)、美金刚制剂(中间光谱)和美金刚粉末(未研磨;底部光谱)的傅里叶变换红外光谱。FTIR也可用于监测制备和储存过程中的制剂,但其使用比拉曼光谱更有限,因为美金刚缺乏不与没有药物的制剂的信号重叠的强IR信号。

[0843] 实施例7

[0844] 美金刚制剂的X-射线衍射图

[0845] 图33显示美金刚(上图)的X射线衍射图、不含药物的制剂(中间,包括Eudragit EPO,二氧化硅,α生育酚和80,000MW聚己内酯)和含有美金刚的制剂(底部,20%美金刚,9%EPO,0.5%二氧化硅,0.5%α生育酚,70%80,000MW聚己内酯)。对美金刚可以观察到独特的峰,表明X-射线衍射也可以用于制造和储存过程中的质量控制和监测。曲线拟合软件可以实现美金刚峰的积分,用于近似定量药物结晶度。从图33中可以看出,在用于制备在其载体聚合物制剂中的药物的热熔挤出过程中保存了美金刚的结晶形式。

[0846] 实施例8

[0847] 配制期间美金刚的热稳定性

[0848] 测试了美金刚在热熔加工条件下的稳定性。用于热熔加工的制剂是20%药物,0.5% SiO2,0.5%α生育酚,2% P407,20% Eudragit RS,余量的材料由PCL组成。从图35中的结果可以看出,与聚合物混合的美金刚可以在最高达160℃下加工多达20分钟而不会显著降解。

[0849] 实施例9

[0850] 用于生产星形臂的模头设计

[0851] 用于星状胃驻留系统的星形臂可以通过模具的热熔挤出来生产。用于制备具有近似三角形横截面的星形臂的模具的实例显示在图36中。

[0852] 实施例10

[0853] 包含美金刚的制剂的机械稳定性

[0854] 将两种荷载美金刚的星形臂制剂的机械强度与纯聚己内酯(PCL)的机械强度进行比较。使用标准的4点弯曲测定法。制剂M23含有20%药物,0.5% SiO2,0.5%α生育酚,9% Eudragit E,余量的物质由PCL构成。制剂M24含有20%药物,0.5% SiO2,0.5%α生育酚,2% P407,20% Eudragit RS,余量的物质由PCL构成。

[0855] 结果如图37所示且表明载有美金刚的臂的机械强度与纯聚己内酯相差无几。

[0856] 实施例11

[0857] 胃驻留系统提供的美金刚与胶囊中的美金刚延长释放制剂血清水平的体内比较

[0858] 在狗(猎犬)模型中进行临床前非GLP研究,以比较每日钠门达XR与本发明的胃驻

留系统的药代动力学。钠门达XR是美金刚的延长释放形式,以胶囊形式提供。这些研究在Tufts University Cummings School of Veterinary Medicine(North Grafton,Massachusetts,USA)进行。

[0859] 将星形胃驻留系统设计为具有单一时间依赖性连接物并且含有美金刚。每个星形系统具有六个从中心的聚己内酯-聚氨酯弹性体突出的臂;弹性体的直径为5mm。将臂通过时间依赖性连接物热焊接到弹性体中心,该连接物由二噁烷酮(80%)和乙二醇(20%)的线性嵌段共聚物与聚己内酯的混合物的挤出共混物组成,所述线性嵌段共聚物与PCL的比例为30/70。将美金刚颗粒研磨并筛分至<75μm,使用制剂M18在20%药物载量下将美金刚掺入药物-聚合物臂中。对于在7天内每个系统估计的潜在释放约22mg/天,每个系统的总药物负荷为约156mg。将系统置于00EL HPMC胶囊(Capsugel)中用于施用。在四只猎犬中将两个包封的系统施用于咽喉后部,然后追踪食物。这提供了7天内的潜在释放约44mg/天。在剂量施用的1小时内获得X射线可视化以确保星状剂型的完全展开,然后在第0、1-7、9和11天通过左侧腹部射线照片(或直到系统离开身体)。在施用前12小时使狗禁食,然后喂食标准的每日狗食。

[0860] 对于接受星状胃滞留系统的狗,在第1天0、0.5、1、1.5和6小时收集血液样品,然后在实验期间每天收集血样。将血液收集在红顶收集管中(在消耗1mL后每个时间点收集3mL),离心并将血清移液到Eppendorf管中并在-20℃冷冻。然后将血液运送到Agilux Laboratories进行生物分析。

[0861] 为了比较,另一组狗接受商购的延长释放胶囊。钠门达XR(28mg胶囊)每天在六只猎犬中施用于喉咙后部5天。在第1天0、2、4和6小时以及在第2天至第5天的第0小时(在剂量施用之前)和第4小时收集血样。将血液处理成血清并运送到Agilux Laboratories(Worcester,MA)进行生物分析。

[0862] 所有星状胃驻留系统都正确地展开。每只狗中系统的停留时间如图38A和图38B所示。对每只狗施用两个六臂星状系统,每只狗的总臂数为12个。在对照组中,给予钠门达XR,无事件发生并且耐受性良好。

[0863] 在图39A中针对测试的个体狗(动物357、420、438和938)描述了在施用星状胃驻留系统后体内美金刚浓度的药代动力学;图39B显示了四只狗中美金刚浓度平均值。施用钠门达XR后美金刚的药代动力学如图40所示。图41显示了两种不同剂型的药代动力学数据的叠加图。图42显示类似于图41的示意图,其比较狗的星状胃驻留系统(Lyndra-美金刚)制剂M18和钠门达XR美金刚胶囊的体内药代动力学。合并的两个星状系统含有322mg美金刚。

[0864] 结果表明,通过吞咽,在狗中口服胃内驻留系统是容易实现的,并且系统正确地展开。胃驻留系统在胃中保留长达11天(范围:3-11天)。

[0865] 来自胃驻留系统的初始施用(具有每天约44mg的潜在平均洗脱)的美金刚的C_{max}类似于3次剂量28mg的钠门达XR后的C_{max}。值得注意的是,来自胃驻留系统的美金刚的血清水平比来自钠门达XR每日给药的血清水平更一致。在钠门达XR或胃驻留试验动物的猎犬模型中,该安全性研究中无不良反应。

[0866] 实施例12

[0867] PCL/SGF分配系数

[0868] 在结构聚合物聚己内酯(PCL)与禁食态模拟胃液(FaSSGF)之间分配活性药物成分

(API),例如金刚烷类药物例如美金刚,对于预测来自基于PCL的制剂的API释放速率是有意义的。为了测量API的PCL-SGF分配系数,将API的浓储备溶液添加到1mL FaSSGF和1mL 5:1PCL二醇(MW530):乙酸乙酯的混合物中。将样品涡旋并以10000rpm离心5分钟。通过HPLC分析SGF相以测量药物浓度。在HPLC上定量之前,将PCL相在甲醇中稀释。美金刚的PCL/SGF分配系数如表6所示。

[0869] 表6:美金刚的PCL/SGF分配系数与辛醇/水分配系数的比较

[0870]

活性药物成分	PCL/SGF分配系数	LogP(PCL/SGF)	LogP(辛醇/水)
美金刚	0.28	-0.56	3.28

[0871] 实施例13

[0872] 包含美金刚的臂的热焊接

[0873] 通过挤出和压缩模塑制备载有药物的制剂。通过组合美金刚、聚己内酯(PCL)结构聚合物和赋形剂制备装载药物的制剂。将美金刚和赋形剂粉末共混,然后通过热熔挤出(HME)与聚合物粒料混合。在具有反向旋转双螺杆的Thermo Fisher HAAKE MiniCTW挤出机上进行热熔挤出。将混合物在100℃和75rpm的螺杆速度下分批混合10分钟,然后以20-30rpm的速率挤出。将挤出熔体的部分置于铝压缩模具中,并成形为20mm长和2mm宽的三角形棒。冷却至环境温度时,修剪臂以除去过量的制剂并储存在冰箱中(约-20℃)。

[0874] 将装有药物的臂热焊接到80k PCL的三角形棒上。使用定制夹具进行焊接,该夹具能够控制焊接温度和对准。焊接温度在93-170℃之间变化,焊接部分在室温或8℃下储存24小时(每个条件n=6个样品)。使用具有600微米位移的4点弯曲试验表征焊接强度。记录每个样品的最大弯曲力,以及弯曲测定期间失效的焊缝数量。结果显示在表7中。

[0875] 表7.美金刚制剂的热焊接

[0876]

热焊接温度	弯曲前热焊接后的时间/温度	%焊接物破裂	平均弯曲力(N)
93°C	24hr/RT	0%	66.65-95.48
140°C	24hr/RT	67%	96.68 ± 6.25
160°C		50%	98.00 ± 2.17
140°C	24hr/8°C	17%	102.72 ± 3.97
160°C		0%	100.39 ± 2.41
170°C		17%	98.95 ± 3.29

[0877] 实施例14

[0878] 进食态与禁食态中的美金刚释放

[0879] 评价介质pH和组成对美金刚制剂的体外释放曲线的影响。图43显示了禁食态模拟胃液(FaSSGF)和进食态模拟胃液(FeSSGF)中制剂M1和M3的药物释放的比较。将制剂样品在禁食态模拟胃液(FaSSGF,pH 1.6)和进食态模拟胃液(FeSSGF,pH 5.0)介质中温育。将制剂在37℃,200rpm下进行7天释放研究。在FaSSGF中,M1的总药物释放约为60%,线性释放约为40%,突释约为12%。相同的制剂在FeSSGF中显示出更高的药物释放,总释放约70%(样品在第6天而不是第7天测试),线性释放的约55%和突释约19%。制剂M3在FaSSGF和FESSGF中显示相似的释放,总释放约20%。

[0880] 图44显示制剂M16和M23在禁食状态模拟胃液(FaSSGF)和进食态模拟胃液(FeSSGF)的体外药物释放比较。M16和M23都是不同的研磨批次,其组成与制剂M1相同(20%美金刚,9%Eudragit E,0.5%二氧化硅,0.5%α生育酚,余量为80k PCL。制剂M16在禁食和进食状态下导致总释放均约为30%。制剂M23在禁食和进食状态下显示相似的结果,总释放约50%,线性释放约33%和突释约10%。

[0881] 实施例15

[0882] 来自整体式基质制剂的药物释放随时间减缓

[0883] 测试整体式聚合物基质制剂的药物释放速率随时间的变化。从图45A可以看出,代表性的整体聚合物基质制剂的盐酸美金刚随时间显示逐渐减小的释放速率(参见下表8)。所有制剂含有0.5%w/w二氧化硅,0.5%w/wα生育酚,药物含量和赋形剂如下,余量为80k聚己内酯(PCL)。M17:20%w/w美金刚,7% Eudragit E,2% P407;M18:20%w/w美金刚,25% Eudragit RS,5%P407;M27:20%w/w美金刚,10%Eudragit RS,5%P407;M48:35%w/w美金刚,2%泊洛沙姆P188。随着时间的推移,整体聚合物基质制剂的药物释放方式与基于基质的药物释放的Higuchi模型一致。在Higuchi模型中,累积释放与时间的平方根成正比,比例常数取决于基质的性质(孔隙度,弯曲度)和药物溶解度(Dash等人,Acta Poloniae Pharmaceutica-Drug Research,第67卷第3期pp.217n223,2010)。对于所研究的各种药物-聚合物共混物,观察到时间和累积释放的平方之间的线性关系,代表性如图45B所示。虽然通过改变聚合物基质的性质可以加速或减缓从基质释放的药物,但在每种情况下,释放速率随时间显著减慢。在所研究的整体基质系统中,在第1天递送的药物剂量通常比在第7天递送的剂量大4-6倍。虽然这种逐渐减少的剂量分布对于某些应用可以是接受的,更线性的释放曲线对于许多适应症是理想的。所研究的约50种制剂的盐酸美金刚的线性与释放程度的关系如图45C所示。在图45C中绘制超过7天的总计计释放(表8中的X值)对比(第7天释放/第1天释放)(表8中的Y值)的比率。更接近图的右上角的配方(其中良好的总释放和良好的释放线性)是优选的。从图45C可以看出,第7天的药物释放通常为第1天释放的10-30%。通过第7天的释放与第1天的释放的比率测量的释放线性与7天的总释放呈负相关。因此,在开发基于基质的系统中,在7天的治疗时间内实现完全释放需要牺牲释放的线性,这与Higuchi模型一致。

[0884] 实施例16A

[0885] 浸渍涂覆的聚己内酯提供优良的乙醇耐受性

[0886] 作为调节释放速率的聚合物薄膜,测试乙酸纤维素(CA)、乙基纤维素(EC)、丙烯酸酯和甲基丙烯酸酯共聚物(例如Eudragit RS)和聚己内酯(PCL)。

[0887] 制剂制备

[0888] 在Haake MiniCTW微混合器上将美金刚盐酸盐与PCL和其他赋形剂混合。将成分在100-120℃下分批混合10分钟,然后挤出到2-mm圆筒中。将熔融的挤出物压入具有三角形横截面的20mm棒形压缩模具中,并使其在室温下冷却。

[0889] 代表性的制剂列在表8中。

[0890] 表8.美金刚的代表性的制剂

[0891]

制剂代码	美金刚 (%ww)	80K PCL (%ww)	赋形剂 (%ww)	Y-值	X-值
M1	20	70	9% EPO, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.16	59.35
M2	20	70	9% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.18	23.36
M3	20	70	4.5% EPO, 4.5% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.16	25.48
M4	20	70	9% Poly Vinyl Acetate, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.14	4.87
M5	20	70	9% PVP, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.18	13.47
M6	20	70	9% Kollidon VA64, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.08	28.63
M7	20	74	5% Kolliphor RH40, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.09	9.41
M16	20	70	9% EPO, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.19	33.77

[0892]

制剂代码	美金刚 (%ww)	80K PCL (%ww)	赋形剂 (%ww)	Y-值	X-值
M17	20	70	7% EPO, 2% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.20	37.33
M18	20	49	25% Eudragit RS, 5% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.11	89.73
M19	20	74	5% SIF, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.12	9.81
M20	20	70	9% SIF, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.22	28.97
M21	20	49	25% Eudragit RL, 5% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.00	91.57
M22	20	49	30% PDO, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.00	20.04
M23	20	70	9% EPO, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.17	50.17
M24	20	57	20% Eudragit RS, 2% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.17	57.73
M25	20	59.2	19.8% Eudragit RS, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.31	21.61
M26	20	56.5	17.5% Eudragit RS, 5% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.18	70.45
M27	20	64	10% Eudragit RS, 5% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.15	78.20
M28	20	64	14.78% Eudragit RS, 0.226% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.22	16.08
M29	20	54	25% Eudragit RS, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.28	30.93
M30	20	55.25	21.25% Eudragit RS, 2.5% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.23	45.59
M31	20	49	25% Eudragit RS, 5% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.10	79.42
M32	14.37	56.63	39.5% PEG-PCL, 0.36%二氧化硅, 0.36% α-生育酚	0.00	6.27
M33	20	62.5	10% Eudragit RS, 5% P407, 2%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.13	68.62
M34	20	65	10% Eudragit RS, 2.5% P407, 2%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.23	22.65

[0893]

制剂代码	美金刚 (%ww)	80K PCL (%ww)	赋形剂 (%ww)	Y-值	X-值
M35	20	69	3.5% Eudragit RS, 5% P407, 2%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.17	35.89
M36	20	71.5	3.5% Eudragit RS, 2.5% P407, 2%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.12	11.14
M37	22.5	64.5	6.75% Eudragit RS, 3.75% P407, 2%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.20	49.37
M38	25	57.5	10% Eudragit RS, 5% P407, 2%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.12	74.11
M39	25	64	3.5% Eudragit RS, 5% P407, 2%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.13	77.66
M40	25	66.5	3.5% Eudragit RS, 2.5% P407, 2%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.19	20.43
M41	20	64	10% Eudragit RS, 5% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.17	65.14
M42	35	64	0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.12	7.40
M43	35	62	2% P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.17	47.96
M44	35	62	0.5%二氧化硅, 2% P407, 0.5% α-生育酚	0.13	70.22
M45	35	62	0.5%二氧化硅, 2% P407, 0.5% α-生育酚	0.15	39.91
M46	35	62	0.5%二氧化硅, 2% P407, 0.5% α-生育酚	0.14	55.38
M47	35	62	0.5%二氧化硅, 2% P407, 0.5% α-生育酚	0.15	43.59
M48	35	62	0.5%二氧化硅, 2% P407, 0.5% α-生育酚	0.16	57.47
M49	35	59	0.5%二氧化硅,3% Eudragit RS, 2% P407, 0.5% α-生育酚	0.08	86.84
M50	35	60	0.5%二氧化硅,2% P188, 2% P407, 0.5% α-生育酚	0.09	87.84
M51	40	57	0.5%二氧化硅, 2% P407, 0.5% α-生育酚	0.05	91.39
M52	40	59	0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.14	14.08
M53	45	52	0.5%二氧化硅, 2% P407, 0.5% α-生育酚	0.00	86.72
M54	45	54	0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.11	79.42
M55	50	47	0.5%二氧化硅, 2% P407, 0.5% α-生育酚	0.00	85.24
M56	50	49	0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.00	90.63
M57	20	62	12% Eudragit RL, 5% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.01	85.77

[0894]

制剂代码	美金刚 (%ww)	80K PCL (%ww)	赋形剂 (%ww)	Y-值	X-值
M58	20	62	6% Eudragit RL, 6% Eudragit RS, 5% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.05	88.40
M59	20	62	9% Eudragit RL, 3% Eudragit RS, 5% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.01	87.95
M60	20	62	3% Eudragit RL, 9% Eudragit RS, 5% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.08	88.63
M62	20	68	6% Eudragit RL, 5% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.00	86.67
M77	27.5	66.5	5% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	1.42	91.30
M104	40	58	1% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.01	103.8
M107	45	52	2% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	0.00	94.8

[0895] 浸渍涂覆

[0896] 通过将涂覆成分溶解在适合的有机溶剂中来制备涂覆溶液。乙醇释放研究中使用的包衣溶液的组成示于图46A中。用镊子夹住药物臂,完全浸没在涂层溶液中并立即取出。将涂布的臂在通风橱中干燥过夜。

[0897] 体外释放

[0898] 根据制造商的说明书(<http://www.biorelevant.com>)制备禁食态模拟胃液(FaSSGF)。将单独涂覆的药物臂在10mL释放介质中在振荡保温箱中于37℃温育7天。通常在6小时、24小时和每天后通过HPLC分析释放介质中的药物含量达7天。在每个时间点,用新鲜培养基替换整个释放介质体积。对于乙醇释放研究,药物臂在研究的第一小时在FaSSGF中的40%乙醇中温育。在一小时后,取样释放介质用于分析,并且在7天研究的剩余时间内用FaSSGF替换乙醇释放介质。

[0899] 对乙醇的涂层稳定性

[0900] 如上制备药物臂并且含有20%w/w盐酸美金刚,0.5%二氧化硅,0.5%α生育酚,25%Eudragit RS,5%P407和余量的80k PCL。使用图46A中所述的涂布溶液通过浸涂涂布臂。在FaSSGF中评估美金刚从涂覆的药物臂释放7天,以及在FaSSGF中40%乙醇中1小时,然后在FaSSGF中评估剩余的7天。在40%乙醇中的1小时期间,以15分钟间隔分析药物含量。结果显示在图46B-E。

[0901] 在每种情况下,在第一小时期间暴露于乙醇时释放加速。在涂层中观察到它们在乙醇中抵抗剂量倾泻能力的明显差异。乙醇可溶性的涂层,例如Eudragit RS,最易受剂量倾泻的影响,在6小时内药物释放增加超过5倍(图46B)。不溶于乙醇的涂层,例如PCL,在乙

醇暴露时药物释放的变化最小(图46C)。乙基纤维素(图46D)和乙酸纤维素(图46E)涂层显示出中间的对乙醇的稳定性。从乙醇转换为FaSSGF后,释放曲线的剩余部分普遍与没有乙醇暴露的FaSSGF中观察到的释放曲线相似。

[0902] 实施例16B

[0903] 锅涂覆

[0904] 进行本实验以探索使用药物锅涂覆工艺的M57(20%w/w美金刚,62%w/w 80k PCL,12%w/wEudragit RL,5%w/w Kolliphor P407,0.5%w/w二氧化硅,0.5%w/wα-生育酚)上的乙基纤维素(EC)药物装载臂上的涂层,尝试生成具有7天内线性释放的剂型。

[0905] EC的溶液在100%丙酮和80:20丙酮:异丙醇中与增塑剂柠檬酸三乙酯(TEC)一起制备,EC:TEC比为9:1,固体浓度为2.3-10%w/v。然后使用Vector LDCS药物锅涂布机将溶液涂布于装载药物的臂上。将涂层溶液涂布于预先称重的安慰剂臂床上,加入少量装有药物的臂。将盘速度设定为20RPM,产物温度为约35-40℃。涂覆后,将臂干燥约5分钟以除去任何残留的丙酮。称重整批涂覆的负载安慰剂和药物的臂以确定所涂覆的涂层的质量增加百分比。涂覆涂层至质量增加百分比约为2-7%w/w。

[0906] 所得的载有药物的臂均具有未良好粘附的涂层。涂覆的安慰剂和活性臂具有可看到的缺陷,其中涂层明显不与药物臂基质接触。通过刮擦药物臂的表面可以容易地除去涂层。缺乏涂层粘附可能是由于药物臂具有光滑的表面,其不允许涂层和表面的充分整合。

[0907] 实施例17

[0908] 用PCL浸渍涂覆的溶剂选择

[0909] 本实施例显示用于浸渍涂覆PCL薄膜的溶剂研究。

[0910] 浸涂需要将涂层聚合物溶解在挥发性溶剂中,其浓度足以在浸渍材料上留下连续的聚合物膜。涂层厚度和药物释放速率可以通过改变溶液浓度和/或粘度来调节。对于80k PCL涂层,沉积聚合物层需要最小溶液浓度为约3%w/v,该聚合物层提供对药物释放的一些控制。浓度为5-10%w/v对于坚固的涂层性能是优选的。这要求PCL在涂料溶剂中具有高溶解度并且限制了可用于涂覆涂料的可能的溶剂体系。图47总结了用于浸涂PCL薄膜的溶剂。二氯甲烷和乙酸乙酯均能够以高浓度溶解PCL并形成具有良好性能的均匀涂层。选择乙酸乙酯作为优于二氯甲烷的溶剂,以确保操作者在加工过程中的安全性。对于包含致孔剂的涂料,适当的溶剂选择标准包括溶解适当浓度的致孔剂。如果需要,共溶剂体系例如乙酸乙酯/异丙醇允许将致孔剂加入PCL涂料溶液中。

[0911] 实施例18

[0912] 包含水溶性聚合物(WSP)的涂层实现线性和完全释放

[0913] 可以通过用5%w/v PCL涂覆溶液涂覆药物臂基质来控制未涂覆的药物制剂的突释,然而,它还使7天内释放的总药物从~90%(未涂覆)减少至~60%累计释放。在本实验中,研究了在5%w/v涂层中添加致孔剂以加速线性释放特性和增加7天释放的累积药物的效果。在禁食状态SGF介质中进行7天的溶出试验。

[0914] 通过将装有药物的制剂(臂)浸入涂覆溶液中进行涂覆过程。在乙酸乙酯中用80k PCL以5%w/v与90:10的PCL:致孔剂制备涂覆溶液(Kollidon VA64,Kolliphor RH40和PVP)。在PVP的情况下,使用8:2乙酸乙酯与异丙醇(IPA)的共溶剂体系。进行实施例16A中描述的体外释放(溶出)测定以研究使用各种致孔剂将致孔剂添加到涂覆溶液中的效果。

[0915] 向外涂层添加致孔剂使累积的7天释放增加至>80％,类似于未涂覆制剂的累积7天释放,同时控制了突释。该研究的溶出结果表明,具有致孔剂的控释涂层可以控制突释和改善释放的线性,同时实现高的7天累积药物释放(图48)。

[0916] 实施例19

[0917] 致孔剂掺入改善了基于PCL的涂层的释放动力学重现性

[0918] 通过实施例2中描述的将装有药物的制剂(臂)浸入涂覆溶液,在两个单独的实验运行(试验1和试验2)中进行涂覆过程。每次运行制备两种涂覆溶液:在乙酸乙酯中以5％w/v与90:10PCL:致孔剂中制备仅在乙酸乙酯和80k PCL与致孔剂(Kollidon VA64)溶液中的5％w/v 80k PCL。对于试验1和试验2,如实施例2中的体外释放方法所述,通过在FaSSGF中温育剂型7天进行溶出试验。

[0919] 本研究的溶出结果(图49)显示,向80k PCL涂层溶液中添加致孔剂有助于改善试验1和试验2的药物释放曲线的批次间重现性。仅用PCL涂层溶液导致试验1和试验2的释放特性中的变异度(图49)。

[0920] 实施例20

[0921] 通过改变致孔剂的比例调节释放速率

[0922] 进行本实验以研究改变80k PCL和致孔剂涂层的组成对调节浸涂后剂型的释放速率的影响。如实施例3和4中所述,以5％w/v与两种不同比例的PCL与致孔剂90:10和70:30制备80k PCL和致孔剂的涂覆溶液。如实施例2中所述,将药物臂浸涂并进行溶出试验7天。

[0923] 来自本研究的溶出结果(图50)显示,对于各种致孔剂测试(Kollidon VA64,Kolliphor RH40和PVP),涂有70:30PCL:致孔剂比例的药物臂比用90:10PCL:致孔剂比例涂覆的臂具有更快的释放曲线。在各种致孔剂加入PCL涂层溶液的情况下,增加涂层溶液中致孔剂的量会增加药物从涂层制剂中释放的速率(图50)。改变致孔剂的水平可调节涂覆剂型的释放速率(图50)。

[0924] 实施例21

[0925] 释放线性度取决于用于涂层的致孔剂类型

[0926] 进行本研究以探查致孔剂聚(乙二醇)(PEG 6000)在PCL涂层中的何种水平可以影响剂量单位的释放速率。使用固定量的增塑剂与不同比例的PCL与PEG 6000制备涂覆溶液。

[0927] PCL、PEG 6000和TEC的溶液在乙酸乙酯中以3.3％w/v制备,其中PCL与PEG 6000和30％柠檬酸三乙酯的比例为70:30、80:20和90:10,通过用2％硬脂酸镁作为加工助剂而涂覆材料来进行。然后使用Vector LDCS药物锅涂布机将溶液涂布于M57(20％w/w美金刚,62％w/w 80k PCL,12％w/w Eudragit RL,5％w/w Kolliphor P407,0.5％w/w二氧化硅,0.5％w/wα-生育酚)装载药物的臂。将涂覆溶液涂布于到预先称重的安慰剂臂床(约500g)上,加入少量(约80个臂)装有药物的臂。锅速度设定为20-22RPM,产品温度为约40℃。涂布后,将臂干燥约5分钟,以除去任何残留的乙酸乙酯。称重整批涂覆的安慰剂和药物负载臂以确定所涂覆的涂层的质量增加百分比。药物臂涂覆至约2.5％w/w的质量增加。

[0928] 本研究的溶出结果表明,将PEG6000掺入涂层中不会产生线性释放曲线,并且不会产生如试验1和试验2中所示的批次间一致的结果,两者均涂覆有80:20PCL:PEG 6000与30％TEC,质量增加约2.5％(图51)。在涂覆期间观察到PCL和PEG 6000的相分离,这可能是缺乏受控释放的原因。

[0929] 实施例22

[0930] 涂层中的增塑剂浓度可以用于调节释放速率(锅涂覆)

[0931] 进行本实验以研究PCL涂层中的增塑剂TEC的水平如何影响在药物锅涂布机中涂布后的剂量单位的释放速率。使用不同水平的增塑剂TEC,使用固定比例的PCL与致孔剂交联聚维酮制备涂覆溶液。

[0932] PCL和交联聚维酮在乙酸乙酯中以3.3%w/v制备,其中PCL与交联聚维酮的比例为80:20,将柠檬酸三乙酯以10或30%的TEC重量/聚合物重量的水平加入到该溶液中。硬脂酸镁(2%w/w聚合物)作为加工助剂添加。然后使用Vector LDCS药物锅涂布机将溶液涂布于M77(27.5%w/w美金刚,66.5%w/w 80k PCL,5%w/w Kolliphor P407,0.5%w/w二氧化硅,0.5%w/wα-生育酚)装载药物的臂。将涂覆溶液涂布于到预先称重的安慰剂臂床(约450g)上,加入少量(约80个臂)装有药物的臂。锅速度设定为20-22RPM,产品温度为大约40℃。涂布后,将臂干燥约5分钟,以除去任何残留的乙酸乙酯。称重整批涂覆的安慰剂和药物负载臂以确定所涂覆的涂层的质量增加百分比。将药物臂涂覆至约1.5%和2.5%w/w的质量增加。

[0933] 这些臂的溶出结果表明,可以通过调节涂覆溶液中TEC的量来调节释放速率(图52A和52B)。当PCL与交联聚维酮的比率和涂层%质量增加保持恒定时,增加TEC与PCL的比率导致更快的溶出。

[0934] 实施例23

[0935] 通过改变致孔剂比例调节释放速率(锅涂覆)

[0936] 进行本实验以研究PCL涂层中的致孔剂交联聚维酮水平如何影响在药物锅涂布机中涂布后的剂量单位的释放速率。使用固定量的增塑剂与不同比例的PCL与致孔剂交联聚维酮制备涂覆溶液。

[0937] PCL和交联聚维酮溶液在乙酸乙酯中以3.3%w/v制备,其中PCL与交联聚维酮的比例为80:20,将柠檬酸三乙酯以10或30%TEC重量/聚合物重量的水平加入到该溶液中。硬脂酸镁(2%w/w聚合物)作为加工助剂添加。然后使用Vector LDCS药物锅涂布机将溶液涂布于M77(27.5%w/w美金刚,66.5%w/w 80k PCL,5%w/w Kolliphor P407,0.5%w/w二氧化硅,0.5%w/wα-生育酚)装载药物的臂。将涂覆溶液涂布于到预先称重的安慰剂臂床(约500g)上,加入少量(约80个臂)装有药物的臂。锅速度设定为20-22RPM,产品温度为大约40℃。涂布后,将臂干燥约5分钟,以除去任何残留的乙酸乙酯。称重整批涂覆的安慰剂和药物负载臂以确定所涂覆的涂层的质量增加百分比。将药物臂涂覆至约2.5%w/w的质量增加。

[0938] 这些臂的溶出结果表明,可以通过调节涂覆溶液中PCL:交联聚维酮之比量来调节释放速率(图53A和53B)。当TEC的量和涂层%质量增加保持恒定时,增加PCL:交联聚维酮的比率导致更缓慢的溶出。

[0939] 实施例24

[0940] 通过锅涂覆涂布的涂层可以以最低涂覆质量控制释放速率

[0941] 进行本实验以探究PCL锅涂覆的装载药物的臂的低涂层重量(<2.5%w/w质量增加,其给出约6至12μm涂层厚度范围)是否能够控制释放速率并提供线性释放7天。

[0942] PCL和交联聚维酮溶液在乙酸乙酯中以3.3%w/v制备,其中PCL与交联聚维酮的比例为80:20,将柠檬酸三乙酯以10或30% TEC重量/聚合物重量的水平加入到该溶液中。硬

脂酸镁(2%w/w聚合物)作为加工助剂添加。然后使用Vector LDCS药物锅涂布机将溶液涂布于M77(27.5%w/w美金刚,66.5%w/w 80k PCL,5%w/w Kolliphor P407,0.5%w/w二氧化硅,0.5%w/wα-生育酚)药物的装载药物的臂。将涂覆溶液涂布于到预先称重的安慰剂臂床(约500g)上,加入少量(约80个臂)装有药物的臂。锅速度设定为20-22RPM,产品温度为大约40℃。涂布后,将臂干燥约5分钟,以除去任何残留的乙酸乙酯。称重整批涂覆的安慰剂和药物负载臂以确定所涂覆的涂层的质量增加百分比。将药物臂涂覆至约1.5%w/w的质量增加。这些臂的溶出数据显示,涂层百分比质量增加小于2.5%和低至1.5%能够控制释放速率(图54)。

[0943] 实施例25

[0944] 药物-聚合物臂在Wurster涂布机中的涂覆

[0945] 药物聚合物臂也可以使用Wurster涂布方法在流化床中涂覆。在该方法中,药物聚合物臂用加热的空气流化,并用涂层溶液例如在乙酸乙酯中的5%w/w PCL涂覆,同时循环通过Wurster柱。当溶解的涂层溶液进入Wurster柱并通过位于柱下方的喷雾区时,将溶解的涂层溶液涂布于药物聚合物臂上。当臂穿过柱并且循环回到聚合物药物臂的床时,发生溶剂蒸发。继续该过程,直到将适量的涂层施加到药物聚合物臂上。然后通过关闭涂层喷雾,并使热量和空气流驱除剩余的溶剂来干燥臂。

[0946] 实施例26

[0947] 涂覆的药物臂导致美金刚HCl比没有醇存在下的未涂覆的剂型更一致的药物血清水平

[0948] 在本研究中使用8只体重在9.3和11.1kg之间的雄性小猎犬(n=4/组)。在施用前将狗禁食12小时。剂型由下述组成:90A硬度聚氨酯弹性体,其热熔焊接至M57(20%w/w美金刚,62%w/w 80k PCL,12%w/w Eudragit RL,5%w/w Kolliphor P407,0.5%w/w二氧化硅,0.5%w/wα-生育酚),用丙酮中的6.67%乙基纤维素浸涂药物臂或不涂覆。将美金刚以~155mg/剂型的总载荷掺入药物-聚合物臂中,用于在7天内估计约22mg/天的潜在释放。(实施例12-14中用于动物研究的制剂列于表9中。)

[0949] 表9.美金刚制剂

[0950]

制剂代码	美金刚(%ww)	80K PCL(%ww)	赋形剂(%ww)	涂覆溶液组成
M57	20	62	12% Eudragit RL, 5% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	在丙酮中 6.67%乙基纤维素 w/v
M69	27.5	56.5	12% Eudragit RL, 3% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	在乙酸乙酯中 5% PCL w/v
M77	27.5	66.5	5% Kolliphor P407, 0.5%二氧化硅, 0.5% α-生育酚	在乙酸乙酯中 4.5%PCL/0.5%Kollidon VA64 w/v

[0951] 在给药前立即将涂覆和未涂覆的剂型置于胶囊中。胶囊被放置在狗的喉咙后面,吞咽后,给狗提供食物追逐罐头食品。在给药前和给药后2、4、6、24、48、72、96、120、144和168小时从左或右颈静脉采集血样(2mL)。将血样收集到K_3EDTA管中,通过以5,000rpm离心5

分钟收集血浆。使用蛋白质沉淀法、然后用LC-MS/MS定量,分析血浆样品的美金刚含量(图55)。

[0952] 实施例27

[0953] 尽管在潜在制剂中有变异度,但PCL涂覆导致近似恒定的血浆药物浓度:6只狗研究

[0954] 在本研究中使用6只体重在9.1和10.8kg之间的雄性小猎犬。在施用前将狗禁食12小时。剂型由下述组成:90A硬度聚氨酯弹性体,其热焊接至用乙酸乙酯中的5% PCL w/v溶液浸涂的M69(27.5%w/w美金刚,56.5%w/w 80k PCL,12%w/w Eudragit RL,3%w/w Kolliphor P407,0.5%w/w二氧化硅,0.5%w/wα-生育酚)药物臂。美金刚以~183mg/剂型的总负荷掺入药物-聚合物臂中,用于在7天内释放估计约26mg/天的潜在释放。(参见上表9中的美金刚制剂。)在给药前立即将涂覆和未涂覆的剂型置于胶囊中。

[0955] 胶囊被放置在狗的喉咙后面,吞咽后,给狗提供食物追逐罐头食品。在给药前和给药后2、4、6、24、48、72、96、120、144和168小时从左或右颈静脉采集血样(2mL)。将血样收集到K_3EDTA管中,通过以5,000rpm离心5分钟收集血浆。使用蛋白质沉淀法,然后用LC-MS/MS定量,分析血浆样品的美金刚含量。研究结果如图56中所示。

[0956] 实施例28

[0957] 尽管在潜在制剂中有变异度,但PCL涂覆导致近似恒定的血浆药物浓度:16只狗研究

[0958] 在本研究中使用16只体重在8.2和10.1kg之间的雄性小猎犬。在施用前将狗禁食12小时,然后进行三种不同饲喂方案之一:(给药前1小时喂食,给药后1小时喂食和给药后4小时喂食)。剂型由下述组成:60A硬度LSR弹性体,其热焊接至用4.5% PCL/0.5%kollidon VA64w/v在乙酸乙酯中的溶液涂覆的50/50PCL/HPMAS崩解基质和M77(27.5%w/w美金刚,66.5%w/w 80k PCL,5%w/w Kolliphor P407,0.5%w/w二氧化硅,0.5%w/wα-生育酚)药物臂。美金刚以~145mg/剂型的总负荷掺入药物-聚合物臂中,用于在7天内释放估计约21mg/天的潜在释放。(参见上表9中的美金刚制剂。)在给药前立即将涂覆和未涂覆的剂型置于胶囊中。

[0959] 胶囊被放置在狗的喉咙后面,吞咽后,给狗提供食物追逐罐头食品。在给药前和给药后2、4、6、24、48、72、96、120、144、168和240小时从左或右颈静脉采集血样(2mL)。将血样收集到K_3EDTA管中,通过以5,000rpm离心5分钟收集血浆。使用蛋白质沉淀法,然后用LC-MS/MS定量,分析血浆样品的美金刚含量。研究结果如图57中所示。

[0960] 为了比较,给予相同的动物含有28mg美金刚的钠门达XR,并且以类似的方式收集和分析血浆样品。个体动物的药代动力学参数如图59所示。所述剂型和钠门达XR的平均C_{max}值分别为46.1±15.2和64.9±20.7ng/mL,所述剂型和钠门达XR的平均AUC值分别为7438±1590和1,113±382hr*ng/mL。不管进食/禁食条件范围,但用涂覆剂型观察到的C_{max}和AUC的变异性等于或低于钠门达XR。剂型C_{max}和AUC的相对标准偏差(RSD)分别为33%和21%,而钠门达XR的相应RSD分别为32%和34%。此外,在施用所述剂型后观察到C_{max}低于在较低剂量的钠门达XR后观察到的值。在施用所述剂型后观察到的AUC比钠门达XR AUC高约7倍,表明两种制剂的美金刚的生物利用度是相似的。

[0961] 实施例29

[0962] 药物-聚合物基质的涂覆增加药物释放的线性度

[0963] 评价约50种制剂的盐酸美金刚的线性与释放程度的关系,其中按照本发明涂覆的药物-聚合物基质与未涂覆的制剂(实施例1)比较。从图15中可以看出,第7天的药物释放最高达到第1天释放的100%。对于许多制剂,包括在第7天显示接近完全累积释放的许多制剂而言,通过第7天的释放与第1天的释放的比率测量的释放线性大于30%。在本发明的系统中,在7天治疗时间内实现完全释放、同时保持接近线性释放(第7天释放/第1天释放>0.3)是可能的。涂层制剂如表10中所列。在图58中绘制超过7天的总计释放(表10中的X值)对比(第7天释放/第1天释放)(表10中的Y值)的比率。落在图58的右上象限附近或在图58的右上象限中的制剂是优选的,因为它们显示出良好的线性度和高释放。

[0964] 表10.涂层制剂

[0965]

制剂代码	涂层制剂	涂覆溶剂	涂覆溶液粘度(%w/v)	Y-值	X-值
M18	9:1, PCL 55k:P407	DCM	33.3	0.94	30.92
M18	9:1, PCL 55k:P188	DCM	33.3	0.69	49.84
M18	Eudragit RS	DCM	33.3	0.15	88.68
M18	9:1 PCL 55k:PEG 10k	DCM	33.3	0.95	33.73
M18	9:1 PCL 55k:PEG 100k	DCM	33.3	0.91	35.34
M18	PCL 55k	DCM	16.7	0.60	70.61
M18	9:1, PCL 55k:P407	DCM	16.7	0.62	54.22
M18	9:1, PCL 55k:P188	DCM	16.7	0.57	54.21
M18	9:1 PCL 55k:PVP 1M	DCM	16.7	0.42	74.51
M18	乙基纤维素	丙酮	6.7	0.19	82.44
M18	9:1 乙基纤维素:PVP 1.3M	丙酮	6.7	0.23	81.86
M18	9:1 乙基纤维素:PEG 1M	丙酮	6.7	0.44	72.87
M18	9:1 乙基纤维素:PEG 100k	丙酮	6.7	0.28	79.19
M18	75:25 PLGA	丙酮	16.7	0.54	43.48
M18	50:50 PLGA	丙酮	16.7	0.49	61.98
M18	25:75 PLGA	丙酮	13.9	0.28	58.86
M18	50:50 PLGA	丙酮	13.9	0.13	81.72
M18	50:50 PLGA	丙酮	13.9	0.18	72.64
M18	乙基纤维素	丙酮	6.7	0.25	62.67
M18	乙酸纤维素	丙酮	6.7	0.11	79.50
M18	9:1 乙基纤维素: PEG 1M	丙酮	6.7	0.16	72.18
M18	9:1 乙酸纤维素:PEG 1M	丙酮	6.7	0.10	81.60
M18	乙酸纤维素	丙酮	10.0	0.16	69.48
M18	PCL 55k	丙酮	20.0	0.08	86.53
M18	PCL 15k	丙酮	20.0	0.07	87.36
M18	PLGA 50:50 酯终止的 35-45k	丙酮	16.7	0.39	56.45
M18	PLGA 50:50 酸终止的 35-45k	丙酮	16.7	0.26	72.86
M18	PCL 80k	丙酮	10.0	0.10	82.69
M18	PCL 80k	乙酸乙酯	10.0	0.26	68.57
M57	乙基纤维素	丙酮	6.7	0.29	73.18
M57	PCL 80k	乙酸乙酯	10.0	0.49	58.76
M58	乙基纤维素	丙酮	6.7	0.41	56.02

[0966]

制剂代码	涂层制剂	涂覆溶剂	涂覆溶液粘度(%w/v)	Y-值	X-值
M58	PCL 80k	乙酸乙酯	10.0	0.62	39.53
M59	乙基纤维素	丙酮	6.7	0.38	60.50
M59	PCL 80k	乙酸乙酯	10.0	0.44	56.53
M60	乙基纤维素	丙酮	6.7	0.47	56.19
M60	PCL 80k	乙酸乙酯	10.0	0.52	49.40
M57	PCL 80k	乙酸乙酯	10.0	0.48	82.11
M57	PCL 80k	乙酸乙酯	15.0	0.78	53.78
M57	9:1 PCL 80k:TEC	乙酸乙酯	15.0	0.65	60.77
M57	8:2 PCL 80k:TEC	乙酸乙酯	15.0	0.59	68.87
M57	7:3 PCL 80k:TEC	乙酸乙酯	15.0	0.36	88.57
M57	乙基纤维素	丙酮	6.7	0.45	78.07
M57	乙基纤维素 Cp 10	丙酮	6.7	0.21	92.28
M57	乙基纤维素 Cp 10	丙酮	13.3	0.21	90.63
M57	9:1 乙基纤维素 Cp10:TEC	丙酮	13.3	0.30	89.24
M57	8:2 乙基纤维素 Cp10:TEC	丙酮	13.3	0.30	91.88
M57	7:3 乙基纤维素 Cp10:TEC	丙酮	13.3	0.25	92.46
M62	PCL 80k	乙酸乙酯	10.0	0.46	79.46
M77	PCL 80k	乙酸乙酯	3.0	0.22	81.19
M77	PCL 80k	乙酸乙酯	5.0	0.47	63.90
M77	PCL 80k	乙酸乙酯	10.0	0.58	71.51
M77	7:3 80k PCL:PVP	8:2 乙酸乙酯:IPA	5.0	0.03	90.69
M77	9:1 PVP	8:2 乙酸乙酯:IPA	5.0	0.23	84.89
M77	7:3 80k PCL:Kolliphor RH40	乙酸乙酯	5.0	0.01	90.74
M77	9:1 80k PCL:Kolliphor RH40	乙酸乙酯	5.0	0.29	82.26
M77	7:3 80k PCL:Kollidon VA64	乙酸乙酯	5.0	0.05	89.56
M77	9:1 80k PCL:Kollidon VA64	乙酸乙酯	5.0	0.21	86.21
M104	1.25%的 C3 重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.01	100.03

[0967]

制剂代码	涂层制剂	涂覆溶剂	涂覆溶液粘度(%w/v)	Y-值	X-值
M104	2.5%的C3重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.01	101.12
M107	1.25%的 C3 重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.00	95.85
M107	2.5%的C3重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.00	92.99
M104	1.25%的 C4 重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.08	100.02
M104	2.5%的C4重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.09	92.20
M107	1.25%的 C4 重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.00	100.00
M107	2.5%的C4重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.01	99.96
M104	1.25%的 C5 重量增加 (表12)	乙酸乙酯	3.3	0.01	100.85
M104	2.5%的C5重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.01	99.56
M107	1.25%的 C5 重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.00	84.45
M107	2.5%的C5重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.00	97.68
M104	1.25%的 C6 重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.49	81.38
M104	2.5%的C6重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.81	54.35
M107	1.25%的 C6 重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.39	94.73
M107	2.5%的C6重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.80	62.42
M104	1.25%的 C7 重量增加 (表12)	乙酸乙酯	3.3	0.07	96.68
M104	2.5%的C7重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.36	100.41
M107	1.25%的 C7 重量增加 (表12)	乙酸乙酯	3.3	0.00	91.11
M107	2.5%的C7重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.21	98.27
M107	1.25%的 C8 重量增加 (表12)	乙酸乙酯	3.3	0.56	86.36
M107	2.5%的C8重量增加(表12)	乙酸乙酯	3.3	0.83	46.97

[0968] 实施例30美金刚高药物载量

[0969] 进行本实验以探索高药物负载的美金刚制剂的挤出。美金刚制剂在35、40、45和55％w/w API(分别命名为M103,M104,M105和M106)下挤出。所有挤出均以500g规模进行。使用Leistritz 18“热熔挤出机将表11中的配方混合并进行型材挤出。将每种制剂混合以产生均匀混合物。将混合粉末加入挤出机料斗中,并以0.5kg/hr的进料速率混合。将挤出物冷却并使用在线切割机造粒,以制备适当尺寸(~0.6-2.0mm)的粒料用于型材挤出。

[0970] 然后将粒料进料到双螺杆挤出机和使用定制三角形模头和0.4-0.5kg/hr的进料速率挤出型材。挤出的型材药物臂在前10分钟每2分钟取样,并在该过程的开始、中间和结束时取一个另外的样品。对M105和M106的样品进行美金刚含量分析。结果显示合理的均匀性,所有样品具有85-115%的测定值(参见图60)。在禁食的模拟胃液(FaSSGF)中进行样品溶出。所有样品显示在3-4天内完全释放(参见图61)。

[0971] 表11

[0972]

美金刚高药物载量制剂的%组成					
	M103	M104	M105	M106	M107
美金刚 HCl	35.0	40.0	45.0	55.0	45.0
聚己内酯	62.0	58.0	54.0	44.0	52.0
泊洛沙姆 P407	2.0	1.0	0.0	0.0	2.0
胶体二氧化硅	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
琥珀酸维生素 E	0.5	0.5	0.5	0.5	0.5
总计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0973] 实施例31

[0974] 控制释放速率的高药物载量美金刚的涂覆

[0975] 进行本实验以探索应用LCDS锅涂机时含有聚己内酯的涂层如何控制M103、M104和M105的释放速率。

[0976] 在乙酸乙酯中以3.3%w/v制备两种PCL、交联聚维酮和柠檬酸三乙酯的溶液。第一涂料溶液(C1)含有95:5比例的PCL与交联聚维酮和占涂覆材料10%的TEC,用2%硬脂酸镁作为加工助剂。第二种溶液(C2)含有80:20的PCL与交联聚维酮和占涂覆材料15%的TEC,用2%硬脂酸镁作为加工助剂。然后使用Vector LDCS药物锅涂布机将溶液涂布于装载药物的臂上。将涂层溶液涂布于约480g安慰剂臂上,加入约5g装有M105药物的臂。将盘速设定在20-22RPM,产物温度约为40℃。涂布后,将臂干燥约5分钟,以除去任何残留的乙酸乙酯。称重整批涂覆的安慰剂和药物负载臂以确定所涂覆的涂层的质量增加百分比。将药物臂涂覆至约2.5%和5.0%w/w的质量增加。

[0977] 对M103和M104重复该过程。再次制备涂覆溶液C1和C2,并将其涂布于含有约465g安慰剂臂的涂覆锅中,其中加入约10g M103和10g M104装有药物的臂。加工条件与前一段相同。

[0978] 使所有涂覆的材料在FaSSGF中溶解。结果显示,与涂覆有C2制剂的药物臂相比,C1涂层溶液中较低量的致孔剂和增塑剂导致在相似涂层重量下相对较慢的溶出。图62显示具有C1涂层、C2涂层和未涂层的制剂M103的溶出图;图63显示具有C1涂层、C2涂层和未涂层的制剂M104的溶出图;且图64显示具有C1涂层、C2涂层和无涂层的制剂M105的溶出图。对于两种涂覆制剂,增加的涂层重量导致较慢的溶出。这些溶出实验表明,所测试的所有高药物载量美金刚制剂的释放速率可以用低至1.5%的涂层重量来控制。涂层制剂显示出比相应的未涂覆制剂更高的线性度。例如,制剂M104与C1涂层显示相关系数(R^2)值分别为0.89、0.84、0.73,涂层重量分别为1.5%,2.5%,5.1%,M104与C2涂层显示相关系数(R^2)值分别为0.98、0.98、0.96,涂层重量分别为1.5%,2.5%,5.2%,而无涂层的M104制剂显示相关系数(R^2)值为0.58。

[0979] 实施例32

[0980] 高药物载量制剂的涂覆增加释放程度

[0981] 进行本实验以增加API从使用聚己内酯涂层的实施例31的释放程度,其中在LCDS锅涂布机中涂布时,增加致孔剂和增塑剂柠檬酸三乙酯(TEC)的量以控制M104和M107的释放速率。

[0982] 在乙酸乙酯中以3.3%w/v制备另外6种PCL、交联聚维酮和柠檬酸三乙酯的溶液。第一涂覆溶液(C3)含有70:30比例的PCL与交联聚维酮和占涂覆材料30%的TEC,其中2%硬脂酸镁作为加工助剂。第二溶液(C4)含有80:20比例的PCL与交联聚维酮和占涂覆材料30%的TEC,其中2%硬脂酸镁作为加工助剂。第三种溶液(C5)含有70:30比例的PCL与交联聚维酮和占涂覆材料20%的TEC,其中2%硬脂酸镁作为加工助剂。第四溶液(C6)含有80:20比例的PCL与交联聚维酮和占涂覆材料20%的TEC,用2%硬脂酸镁作为加工助剂。第五种溶液(C7)含有75:25比例的PCL与交联聚维酮和占涂覆材料15%的TEC,用2%硬脂酸镁作为加工助剂。第六种溶液(C8)含有80:20比例的PCL与交联聚维酮和占涂覆材料10%的TEC,用2%硬脂酸镁作为加工助剂。涂层制剂总结于表12中。然后使用Vector LDCS药物锅涂布机将溶液涂布于装载药物的臂上。将涂层溶液涂布于约480g安慰剂臂上,加入约5g M105装有药物的臂。将锅速设定在20-22RPM,产物温度约为40℃。涂布后,将臂干燥约5分钟,以除去任何残留的乙酸乙酯。称重整批涂覆的安慰剂和药物负载臂以确定所涂覆的涂层的质量增加百分比。将药物臂涂覆至约1.25%和2.5%w/w的质量增加。对于每次运行,M104和M107在同一批次中进行涂覆。

[0983] 使所有涂覆的材料在FaSSGF中进行溶出试验。结果显示,在所测试的涂层重量下,与未涂覆的臂相比,C3,C4,C5和C7涂层溶液中致孔剂和增塑剂的增加量基本上不能控制药物释放。然而,对于所有涂层重量的两种药物臂制剂,涂层C6和C8显示超过7天的持续释放。与未涂布的药物臂相比,只有≤20%交联聚维酮和≤20%柠檬酸三乙酯的涂层显示出控制释放。图65显示了具有C3涂层、C4涂层和无涂层的制剂M104的溶出图。图66显示了具有C5涂层、C6涂层、C7涂层和无涂层的制剂M104的溶出图。图67显具有C3涂层、C4涂层、C5涂层和无涂层的制剂M107的溶出图。图68显示了具有C6涂层、C7涂层、C8涂层和无涂层的制剂M107的溶出图。

[0984] 表12

[0985]

涂覆制剂的%w/w组成								
	C1	C2	C3	C4	C5	C6	C7	C8
聚己内酯	83.8	66.7	48.0	54.9	54.9	62.7	62.5	70.6
交联聚维酮	4.4	16.6	20.6	13.7	23.5	15.7	20.8	17.6
柠檬酸三乙酯	9.8	14.7	29.4	29.4	19.6	19.6	14.7	9.8
硬脂酸镁	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0	2.0
总计	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0	100.0

[0986] 实施例33

[0987] 基于狗PK数据分析的体内释放速率;血浆浓度

[0988] 分析实施例26、实施例27和实施例28中描述的狗的药代动力学血浆特征,以获取体内释放的动力学。Wagner-Nelson方法用于计算基于平均血浆浓度的每种制剂的吸收的

可用药物的分数与时间的关系(绘制在图55、图56和图57中),推定狗的美金刚的单室模型和消除速率常数(k_e)0.076hr^{-1}。对于每种制剂,在24小时时间间隔内吸收的可用药物的比例列于下表13中。"可用药物"定义为在胃停留期间吸收的药物的总量。

[0989] 表13

[0990]

	吸收的可利用药物的比例(%)		
时间间隔(h)	PCL-涂覆的 M77	EC 涂覆的-M57	PCL-涂覆的 M69
0-24	20.7	17.5	6.6
24-48	16.5	23.8	11.7
48-72	13.7	18.8	17.9
72-96	11.5	15.0	15.8
96-120	8.3	12.6	17.8
120-144	7.9	7.8	20.5
144-168	6.3	4.6	9.7

[0991] 对相同制剂测定的平均血浆浓度(ng/mL)如表14中所示。

[0992] 表14

[0993]

时间(hr)	M57 平均值	M77 平均值	M69 平均值		范围(ng/mL)
2	3.70	11.05	0.856		
4	5.24	16.11	4.71		4.7-16.1

[0994]

6	5.68	20.42	6.85		5.6-20.4
24	32.73	41.04	16.4		16.4-32.7
48	44.80	39.16	32.1		32.1-44.8
72	36.28	32.62	49.5		39.1-49.5
96	28.96	27.38	44.5		29.0-44.5
120	24.36	19.88	49.7		24.4-49.7
144	15.34	18.66	57.2		25.3-57.2
168	9.089	14.98	28.7		9.1-28.7

[0995] 所有出版物、专利、专利申请和公开的专利申请的公开内容通过引用整体并入本文作为参考。在统一资源定位符(URL)开头使用"World-Wide-Web"引用的Web网站可以通过将"World-Wide-Web"替换为"www"来进入。

[0996] 尽管为了清楚理解的目的,已经通过举例说明和实施例的方式详细描述了前述发明,但是对于本领域技术人员显而易见的是将实践某些改变和修改。因此,这些描述和实施例不应当被解释为限制本发明的范围。

[0997] 本发明还涉及以下项目:

[0998] 1.胃驻留系统,包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐,其中:

[0999] 该胃驻留系统具有压紧的构型和未压紧的构型,

[1000] 该胃驻留系统包含多个细长构件,其连接至中心弹性体,

[1001] 其中至少一个细长构件包含:

[1002] 载体聚合物,

[1003] 金刚烷类药物或其药学上可接受的盐,和

[1004] 涂覆在所述至少一个细长构件上的调节释放速率的聚合物薄膜;

[1005] 其中该胃驻留系统被配置,以便在指定的胃驻留期限内释放金刚烷类药物或其药学上可接受的盐。

[1006] 2.项目1的胃驻留系统,其中所述细长构件通过连接物连接至中心弹性体,其中所述连接物被配置以便在指定的胃驻留期限后减弱或降解,从而允许所述胃驻留系统通过幽门。

[1007] 3.项目1的胃驻留系统,其中至少一个细长构件包含通过连接物连接的至少两个区段,其中所述连接物被配置以便在指定的胃驻留期限后减弱或降解,从而允许所述胃驻留系统通过幽门。

[1008] 4.项目1-3任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐选自美金刚;金刚烷胺;adapromine;nitromemantine;金刚乙胺;布罗曼坦;曲金刚胺;奈拉美生;和美金刚、金刚烷胺、adapromine、nitromemantine、金刚乙胺、布罗曼坦、曲金刚胺和奈拉美生中的任意一种的药学上可接受的盐。

[1009] 5.项目1-3任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐选自美金刚;和美金刚的药学上可接受的盐。

[1010] 6.项目1-3任一项的胃驻留系统,其中调节释放速率的聚合物薄膜包含一种或多种聚酯材料。

[1011] 7.项目6的胃驻留系统,其中聚合物薄膜包含具有如下形式的重复单元的聚酯:

[1012] $-R^1-O-C(=O)-$

[1013] 其中R^1选自C_1-C_{12}亚烷基、包含2-12个碳原子的醚和包含3-12个碳原子的聚醚。

[1014] 8.项目7的胃驻留系统,其中聚合物薄膜包含聚己内酯。

[1015] 9.项目7的胃驻留系统,其中聚合物薄膜还包含致孔剂。

[1016] 10.项目9的胃驻留系统,其中所述致孔剂选自聚维酮、交联聚维酮和聚氧乙烯蓖麻油。

[1017] 11.项目1-5任一项的胃驻留系统,其中调节释放速率的聚合物薄膜包含一种或多种聚酯材料。

[1018] 12.项目11的胃驻留系统,其中聚合物薄膜包含具有如下形式的重复单元的聚酯:

[1019] $-R^1-O-C(=O)-$

[1020] 其中R^1选自C_1-C_{12}亚烷基、包含2-12个碳原子的醚和包含3-12个碳原子的聚醚。

[1021] 13.项目12的胃驻留系统,其中聚合物薄膜包含聚己内酯或聚二噁烷酮。

[1022] 14.项目13的胃驻留系统,其中聚合物薄膜包含约10,000-约150,000Mn的聚己内酯。

[1023] 15.项目13的胃驻留系统,其中聚合物薄膜包含约80,000Mn-约110,000Mn的聚己内酯。

[1024] 16.项目13的胃驻留系统,其中聚合物薄膜包含约90,000Mn的聚己内酯。

[1025] 17.项目13的胃驻留系统,其中聚合物薄膜包含具有约1.5dL/g到约2.1dL/g的特性粘度的聚己内酯。

[1026] 18.项目1-17任一项的胃驻留系统,其中所述聚合物薄膜还包含致孔剂。

[1027] 19.项目18的胃驻留系统,其中所述致孔剂包含水溶性聚合物、水溶性小分子、有

机盐或有机盐。

[1028] 20.项目18或项目19的胃驻留系统,其中致孔剂占薄膜重量的约5%-约30%。

[1029] 21.项目18-20任一项的胃驻留系统,其中所述致孔剂选自碱金属盐、氯化钠、溴化钠、氯化钾、硫酸钾、磷酸钾、苯甲酸钠、乙酸钠、柠檬酸钠、硝酸钾、碱土金属盐、氯化钙、硝酸钙、过渡金属盐、三氯化铁、硫酸亚铁、硫酸锌、氯化铜、糖例如蔗糖、葡萄糖、果糖、甘露糖、半乳糖、已醛糖、阿卓糖、塔罗糖、乳糖、纤维素、单糖、二糖、水溶性多糖、山梨醇、甘露醇、有机脂族和芳族油、二元醇和多元醇、多元醇、聚(亚烷基二醇)、聚乙二醇、亚烷基二醇、聚(a,m)亚烷基二醇酯、亚烷基二醇、聚乙烯醇、聚乙烯吡咯烷酮、水溶性聚合物材料、泊洛沙姆、羟丙甲纤维素(HPMC)、Kolliphor RH40、聚乙烯已内酰胺、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、聚乙二醇(PEG)、Soluplus(聚乙烯已内酰胺、聚乙酸乙烯酯和聚乙二醇的共聚物)、交联聚维酮、Eudragits(E,RS,RL)、聚(甲基乙烯基醚-alt-马来酸酐)、聚氧乙烯烷基醚、聚山梨酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚葡萄糖、聚丙烯酸、藻酸盐、淀粉羟乙酸钠、交联聚丙烯酸(卡波普)、交联PVP(交聚维酮)、交联纤维素(交联羧甲基纤维素)、硅酸钙、黄原胶和胶凝糖。

[1030] 22.项目18-20任一项的胃驻留系统,其中所述致孔剂选自聚维酮、交联聚维酮和聚氧乙烯蓖麻油。

[1031] 23.项目1-22任一项的胃驻留系统,其中所述聚合物薄膜还包含增塑剂。

[1032] 24.项目23的胃驻留系统,其中所述增塑剂包含柠檬酸三乙酯、三乙酸甘油酯、PEG、泊洛沙姆、柠檬酸三丁酯或癸二酸二丁酯。

[1033] 25.项目23或项目24的胃驻留系统,其中增塑剂占薄膜重量的约5%-约30%。

[1034] 26.项目1-25任一项的胃驻留系统,其中所述聚合物薄膜还包含抗粘剂。

[1035] 27.项目26的胃驻留系统,其中所述抗粘剂选自硬脂酸镁、滑石粉和单硬脂酸甘油酯。

[1036] 28.项目1-27任一项的胃驻留系统,其中所述载体聚合物包含聚内酯。

[1037] 29.项目28的胃驻留系统,其中所述聚内酯包含聚已内酯。

[1038] 30.项目29的胃驻留系统,其中聚已内酯具有约60,000-约100,000的平均M_n。

[1039] 31.项目29的胃驻留系统,其中聚已内酯具有约75,000-约85,000的平均M_n。

[1040] 32.项目29的胃驻留系统,其中聚已内酯具有约80,000的平均M_n。

[1041] 33.项目1-32任一项的胃驻留系统,其中所述细长构件还包含至少一种赋形剂。

[1042] 34.项目33的胃驻留系统,其中所述至少一种赋形剂包含聚亚烷基二醇。

[1043] 35.项目34的胃驻留系统,其中聚亚烷基二醇选自聚乙二醇(PEG)、聚丙二醇(PPG)以及PEG和PPG的嵌段共聚物。

[1044] 36.项目34的胃驻留系统,其中聚亚烷基二醇包含PEG和PPG的嵌段共聚物。

[1045] 37.项目34的胃驻留系统,其中PEG和PPG的嵌段共聚物包含$H-(OCH_2CH_2)_x-(O-CH(CH_3)CH_2)_y-(OCH_2CH_2)_z-OH$,其中x和z约为101,且y约为56。

[1046] 38.项目1-37任一项的胃驻留系统,其中所述细长构件还包含抗氧化剂。

[1047] 39.项目1-38任一项的胃驻留系统,其中所述细长构件还包含二氧化硅。

[1048] 40.项目1-39任一项的胃驻留系统,其中所述中心弹性体包含硅酮橡胶。

[1049] 41.项目1-40任一项的胃驻留系统,其中所述多个细长构件包含至少三个细长构件。

[1050] 42.项目1-40任一项的胃驻留系统,其中所述多个细长构件为六个细长构件。

[1051] 43.项目1-42任一项的胃驻留系统,其中当施用于人类患者时,该系统具有约4天到约8天的胃驻留期限。

[1052] 44.项目1-42任一项的胃驻留系统,其中当施用于人类患者时,该系统具有约7天到约10天的胃驻留期限。

[1053] 45.项目1-44任一项的胃驻留系统,其中该系统具有如下特征的溶出特性:在水性环境中的初始24小时期间,存在于所述系统中的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的初始量的约10%-20%溶出。

[1054] 46.项目1-44任一项的胃驻留系统,其中该系统具有如下特征的溶出特性:在水性环境中的初始48小时期间,存在于所述系统中的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的初始量的约20%-40%溶出。

[1055] 47.项目1-44任一项的胃驻留系统,其中该系统被配置以便在水性环境中的前2天期间每天洗脱约20mg至约36mg的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐。

[1056] 48.项目45-47任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐为美金刚或美金刚的药学上可接受的盐。

[1057] 49.项目45-48任一项的胃驻留系统,其中所述水性环境为哺乳动物的胃。

[1058] 50.项目45-48任一项的胃驻留系统,其中所述水性环境为人类患者胃。

[1059] 51.项目45-48任一项的胃驻留系统,其中所述水性环境为模拟胃液、禁食态模拟胃液或进食态模拟胃液。

[1060] 52.项目1-51任一项的胃驻留系统,

[1061] 其中该胃驻留系统被配置以便提供具有如下特征的人体内血浆特征:将单个胃驻留系统施用于人类患者后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的t_{max}约25小时±15小时;或

[1062] 其中该胃驻留系统被配置以便提供具有如下特征的人体内血浆特征:对人类患者施用单个胃驻留系统后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的C_{max}/D约1ng/mL/mg±0.5ng/mL/mg,其中D为以毫克计的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐在胃驻留系统中的总质量;或

[1063] 其该胃驻留系统被配置以便提供具有如下特征的人体内血浆特征:对人类患者施用单个胃驻留系统后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的C_{max}/D'约1ng/mL/mg±0.5ng/mL/mg,其中D'为在胃中停留期间从胃驻留系统中释放的药物的总质量;或

[1064] 其中该胃驻留系统被配置以便提供具有如下特征的人体内血浆特征:将单个胃驻留系统施用于人类患者后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐0-72小时的AUC/D为约55小时-ng/mL/mg±25小时-ng/mL/mg;或

[1065] 其中该胃驻留系统被配置以便提供具有如下特征的人体内血浆特征:将单个胃驻留系统施用于人类患者后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐0-72小时的AUC/D'为约55小时-ng/mL/mg±25小时-ng/mL/mg;或

[1066] 其中该胃驻留系统被配置以便提供具有如下特征的人体内血浆特征:将单个胃驻留系统施用于人类患者后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的C_{max}约30ng/mL±15ng/mL;或

[1067] 其中该胃驻留系统被配置以便提供具有如下特征的人体内血浆特征:将单个胃驻留系统施用于人类患者后,金刚烷类药物或其药学上可接受的盐0-72小时的AUC约1500小时-ng/mL±750小时-ng/mL;或

[1068] 其中该胃驻留系统被配置,以便提供以约40%±35%的波动F为特征的稳态时金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的人体内血浆特征;或

[1069] 其中该胃驻留系统被配置,以便提供稳态时金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的人体内血浆特征,其具有金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的$C_{max,ss}$约140ng/mL±50ng/mL;或

[1070] 其中该胃驻留系统被配置,以便提供稳态时金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的人体内血浆特征,其具有金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的$C_{min,ss}$约90ng/mL±40ng/mL,条件是$C_{min,ss}$小于$C_{max,ss}$;或

[1071] 其中该胃驻留系统被配置,以便提供稳态时金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的人体内血浆特征,其具有金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的$C_{ave,ss}$约115ng/mL±15ng/mL,条件是$C_{ave,ss}$大于$C_{min,ss}$且$C_{ave,ss}$小于$C_{max,ss}$;或

[1072] 其中该胃驻留系统被配置,以便提供稳态时金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的人体内血浆特征,其具有金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的AUC_{τ}约2750小时-ng/mL·±750小时-ng/mL;或

[1073] 其中该胃驻留系统被配置,以便提供稳态时金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的人体内血浆特征,其具有金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的$C_{max,ss}$约140ng/mL±50ng/mL;或

[1074] 其中该胃驻留系统被配置,以便提供稳态时金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的人体内血浆特征,其具有金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的$C_{min,ss}$约90ng/mL±40ng/mL,条件是$C_{min,ss}$小于$C_{max,ss}$;或

[1075] 其中该胃驻留系统被配置,以便提供稳态时金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的人体内血浆特征,其具有金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的$C_{ave,ss}$约115ng/mL±15ng/mL,条件是$C_{ave,ss}$大于$C_{min,ss}$且$C_{ave,ss}$小于$C_{max,ss}$;或

[1076] 其中该胃驻留系统被配置,以便提供稳态时金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的人体内血浆特征,其具有金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的AUC_{τ}约2750小时-ng/mL·±750小时-ng/mL。

[1077] 53.项目1-52任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐包含美金刚或其药学上可接受的盐。

[1078] 54.项目1-53任一项的胃驻留系统,其中该系统包含约80mg至约260mg的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐。

[1079] 55.项目1-53任一项的胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含约140mg至约420mg的美金刚或其药学上可接受的盐。

[1080] 56.项目1-53任一项的胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含约140mg至约280mg的美金刚或其药学上可接受的盐。

[1081] 57.项目1-53任一项的胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含约196mg的美金刚或其药学上可接受的盐。

[1082] 58.胃驻留系统,包含:

[1083] 载体聚合物;

[1084] 金刚烷类药物或其盐;且

[1085] 其中在该系统在模拟胃液中的7天温育期间,在第5天期间从该系统中释放的金刚烷类药物或其盐的量为在第2天期间释放的金刚烷类药物或其盐的量的至少约40%;并且

[1086] 其中在第2天时释放所述区段中金刚烷类药物或其盐总量的至少约7%,并且在第5天时释放金刚烷类药物或其盐的总量的至少约7%。

[1087] 59.胃驻留系统,包含:

[1088] 载体聚合物;

[1089] 金刚烷类药物或其盐;且

[1090] 其中在该系统在模拟胃液中的7天温育期间,在第7天期间从该系统中释放的金刚烷类药物或其盐的量为在第1天期间释放的金刚烷类药物或其盐的量的至少约20%;并且

[1091] 其中在第1天时释放所述区段中金刚烷类药物或其盐总量的至少约4%,并且在第7天时释放金刚烷类药物或其盐的总量的至少约4%。

[1092] 60.胃驻留系统,包含:

[1093] 载体聚合物,

[1094] 金刚烷类药物或其盐;且

[1095] 其中调节释放速率的聚合物薄膜被配置,使得在1小时内在40%乙醇/60%模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从该系统中的释放与在1小时内在100%模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从相同系统中的释放相比高不超过约40%。

[1096] 61.项目58-60任一项的胃驻留系统,还包含调节释放速率的聚合物薄膜,其被配置以便控制金刚烷类药物或其盐的释放速率。

[1097] 62.胃驻留系统,包含:

[1098] 载体聚合物,

[1099] 金刚烷类药物或其盐;和

[1100] 调节释放速率的聚合物薄膜,其被配置以使得在1小时内在40%乙醇/60%模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从该系统中的释放比在1小时内在40%乙醇/60%模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从第二系统中的释放低至少约40%,所述第二系统包含载体聚合物和金刚烷类药物或其盐的相同组合,但不含调节释放速率的聚合物薄膜。

[1101] 63.胃驻留系统,包含:

[1102] 载体聚合物,

[1103] 金刚烷类药物或其盐;和

[1104] 调节释放速率的聚合物薄膜,其被配置以使在初始6小时期间在模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从该系统中的释放比在初始6小时期间在模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从第二系统中的释放低至少约40%,所述第二系统包含载体聚合物和金刚烷类药物或其盐的相同组合,但不含调节释放速率的聚合物薄膜;

[1105] 其中在7天期限内在模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从该系统中的释放为最初存在于该系统中的金刚烷类药物或其盐的总量的至少约60%。

[1106] 64.项目63的胃驻留系统,其中在7天期限内在模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从

该系统中的释放为最初存在于该系统中的金刚烷类药物或其盐的总量的至少约70％。

[1107] 65.项目63的胃驻留系统,其中在7天期限内在模拟胃液中金刚烷类药物或其盐从该系统中的释放为最初存在于该系统中的金刚烷类药物或其盐的总量的至少约80％。

[1108] 66.胃驻留系统,包含:

[1109] 载体聚合物;

[1110] 金刚烷类药物或其盐;和

[1111] 调节释放速率的聚合物薄膜,其中该聚合物薄膜被配置以便控制金刚烷类药物或其盐的释放速率,使得金刚烷类药物或其盐在模拟胃液中从所述系统中的释放速率的最佳拟合线性回归模型在7天初始期限内具有至少约0.8的决定系数R^2;并且其中该系统在7天期限的约40％-约60％时间内释放约40％-约60％的金刚烷类药物或其盐。

[1112] 67.提供延长释放药物剂型的胃驻留系统,包含:

[1113] 多个细长构件,其包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和载体聚合物,

[1114] 其中将金刚烷类药物或其药学上可接受的盐与载体聚合物共混,使得药物或其盐均匀分布于细长构件中,和

[1115] 涂覆至少一个细长构件的调节释放速率的聚合物薄膜;

[1116] 其中所述多个细长构件连接至中心弹性体;并且

[1117] 其中所述胃驻留系统提供金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的延长释放。

[1118] 68.项目67的胃驻留系统,其中所述细长构件还包含一种或多种选自赋形剂和抗氧化剂的另外的成分,其中将所述一种或多种另外的成分与金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和载体聚合物共混,使得药物或其盐和所述一种或多种另外的成分均匀分布于细长构件中。

[1119] 69.项目67或项目68的胃驻留系统,其中将载体聚合物与金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和一种或多种另外的成分(如果存在)共混,这通过熔化和将载体聚合物、金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和所述一种或多种另外的成分(如果存在)混合在一起来进行。

[1120] 70.项目67-69任一项的胃驻留系统,其中所述细长构件通过连接物连接至所述中心弹性体,其中所述连接物被配置以便在指定的胃驻留期限后减弱或降解,从而允许胃驻留系统通过幽门。

[1121] 71.项目67-69任一项的胃驻留系统,其中至少一个细长构件包含通过连接物连接的至少两个区段,其中所述连接物被配置以便在指定的胃驻留期限后减弱或降解,从而允许胃驻留系统通过幽门。

[1122] 72.项目70的胃驻留系统,其中通过用聚合物薄膜制剂溶液涂覆所述细长构件而将调节释放速率的聚合物薄膜涂覆在该细长构件上;并且

[1123] 干燥所述薄膜涂覆的细长构件。

[1124] 73.项目71的胃驻留系统,其中通过用聚合物薄膜制剂溶液涂覆所述区段而将调节释放速率的聚合物薄膜涂覆在该区段上;并且

[1125] 干燥所述薄膜涂覆的区段。

[1126] 74.项目72或项目73的胃驻留系统,其中涂覆通过浸渍涂覆进行。

[1127] 75.项目72或项目73的胃驻留系统,其中涂覆通过锅涂覆进行。

[1128] 76.项目72或项目73的胃驻留系统,其中涂覆通过喷雾涂覆进行。

[1129] 77.项目72或项目73的胃驻留系统,其中涂覆通过流化床涂覆进行。

[1130] 78.项目72-77任一项的胃驻留系统,其中用于聚合物薄膜制剂溶液的溶剂包含有机溶剂。

[1131] 79.项目78的胃驻留系统,其中用于聚合物薄膜制剂的溶剂包含乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、异丙醇或其任意的组合。

[1132] 80.用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆的胃驻留系统的区段或用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆的胃驻留系统的细长构件,其通过共挤出聚合物薄膜与载体聚合物和金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的混合物以形成所述区段或细长构件而制备。

[1133] 81.制备用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆的胃驻留系统的区段或用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆的胃驻留系统的细长构件的方法。包含:

[1134] 共挤出聚合物薄膜与载体聚合物和金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的混合物,形成所述区段或细长构件。

[1135] 82.制备胃驻留系统的方法。包含:

[1136] 共混包含金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的活性剂与载体聚合物,形成载体聚合物-药物共混物或载体聚合物-药物盐共混物,使得活性剂或其盐均匀分布于载体聚合物-药物共混物或载体聚合物-药物盐共混物中;

[1137] 由载体聚合物-药物共混物或载体聚合物-药物盐共混物形成多个细长构件,其中活性剂或其盐均匀分布于细长构件中;

[1138] 用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆多个细长构件;并且

[1139] 使所述多个细长构件连接至中心弹性体。

[1140] 83.项目82的方法,其中至少一个细长构件包含通过连接物连接的至少两个区段,其中所述连接物被配置,使得在指定的胃驻留期限后,它们不再连接每个细长构件的至少两个区段。

[1141] 84.制备胃驻留系统的方法,包含:

[1142] 共混包含金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的活性剂与载体聚合物,形成载体聚合物-药物共混物或载体聚合物-药物盐共混物,使得活性剂或其盐均匀分布于载体聚合物-药物共混物或载体聚合物-药物盐共混物中;

[1143] 由载体聚合物-药物共混物或载体聚合物-药物盐共混物形成多个区段,其中活性剂或其盐均匀分布于该区段中;

[1144] 用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆该区段;

[1145] 通过经连接物连接至少两个区段来形成多个细长构件,以制备所述细长构件;

[1146] 并且

[1147] 使所述多个细长构件连接至中心弹性体。

[1148] 85.项目82-84任一项的方法,还包含将选自赋形剂和抗氧化剂的一种或多种另外的成分与金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和载体聚合物共混,使得药物或其盐和所述一种或多种另外的成分均匀分布于载体聚合物-药物共混物或载体聚合物-药物盐共混物中。

[1149] 86.项目82-85任一项的方法,其中将金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和一种或多种另外的成分(如果存在)共混包含熔化和将载体聚合物、药物或其药学上可接受的盐和所述一种或多种另外的成分(如果存在)混合在一起。

[1150] 87.项目82-86任一项的方法,其中所述细长构件通过连接物连接至所述中心弹性体,其中所述连接物被配置,使得在指定的胃驻留期限后,它们不再使细长构件连接至中心弹性体。

[1151] 88.项目82-87任一项的方法,其中将调节释放速率的聚合物薄膜涂覆在细长构件或区段上包含:

[1152] 用聚合物薄膜制剂溶液涂覆细长构件或区段,产生薄膜涂覆的细长构件或薄膜涂覆的区段;并且

[1153] 干燥所述薄膜涂覆的细长构件或薄膜涂覆的区段。

[1154] 89.项目82-88任一项的方法,其中涂覆包含浸渍涂覆。

[1155] 90.项目82-88任一项的方法,其中涂覆包含锅涂覆。

[1156] 91.项目82-88任一项的方法,其中涂覆包含喷雾涂覆。

[1157] 92.项目82-88任一项的方法,其中涂覆包含流化床涂覆。

[1158] 93.项目88-92任一项的方法,其中用于聚合物薄膜制剂溶液的溶剂包含有机溶剂。

[1159] 94.项目93的方法,其中用于聚合物薄膜制剂的溶剂包含乙酸乙酯、二氯甲烷、丙酮、异丙醇或其任意的组合。

[1160] 95.胃驻留系统,其通过项目82-94任一项的方法制备。

[1161] 96.制备用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆的胃驻留系统的区段或用调节释放速率的聚合物薄膜涂覆的胃驻留系统的细长构件的方法,包含:

[1162] 共挤出聚合物薄膜与载体聚合物和金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的混合物,形成所述区段或细长构件。

[1163] 97.提供药物剂型延长释放的胃驻留系统,其包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和适合于药物或其盐在水性环境中延长释放的组件,

[1164] 其中该系统具有如下特征的溶出特性:在水性环境中的初始24小时期间,存在于该系统中的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的初始量的约10%-20%溶出。

[1165] 98.项目97的胃驻留系统,其中该系统具有如下特征的溶出特性:在水性环境中的初始48小时期间,存在于该系统中的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的初始量的约20%-40%溶出。

[1166] 99.项目97或项目98的胃驻留系统,其中该系统在水性环境中每天洗脱约20mg至约36mg药物。

[1167] 100.项目97-99任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐为美金刚或美金刚的药学上可接受的盐。

[1168] 101.项目97-100任一项的胃驻留系统,其中所述水性环境为人类患者胃。

[1169] 102.项目97-100任一项的胃驻留系统,其中所述水性环境为模拟胃液。

[1170] 103.项目97-101任一项的胃驻留系统,其中当施用于人类患者时,该系统具有至少约4天的胃驻留期限。

[1171] 104.项目103的胃驻留系统,其中该系统具有约7天的胃驻留期限。

[1172] 105.项目97-104任一项的胃驻留系统,其中将金刚烷类药物或其药学上可接受的盐与适合于提供药物或其盐延长释放的组件共混。

[1173] 106.项目105的胃驻留系统,其中提供药物或其盐延长释放的组件包含载体聚合物和至少一种赋形剂。

[1174] 107.提供药物剂型延长释放的胃驻留系统,其包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和适合于提供金刚烷类药物或其药学上可接受的盐在水性环境中延长释放的组件,

[1175] 其中该系统具有如下特征的溶出特性:在水性环境中的初始24小时期间,存在于该系统中的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的初始量的约10%-20%溶出。

[1176] 108.胃驻留系统的区段,包含:

[1177] 载体聚合物;

[1178] 金刚烷类药物或其盐;和

[1179] 调节释放速率的聚合物薄膜,其被配置以便控制金刚烷类药物或其盐的释放速率,其中该区段在模拟胃液中的7天温育期间,在第5天期间金刚烷类药物或其盐从该区段中释放的量为在第2天期间释放的金刚烷类药物或其盐的至少约40%;且

[1180] 其中在第2天释放该区段中金刚烷类药物或其盐总量的至少约7%,并且在第5天释放金刚烷类药物或其盐总量的至少约7%。

[1181] 109.提供药物剂型延长释放的胃驻留系统,包含:

[1182] 多个细长构件,其中至少一个细长构件包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和载体聚合物,且

[1183] 其中将金刚烷类药物或其药学上可接受的盐与载体聚合物共混,使得药物或其盐均匀分布于至少一个细长构件中;

[1184] 其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐占至少一个细长构件重量的约40%-约60%;

[1185] 其中所述多个细长构件连接至中心弹性体;且

[1186] 其中所述胃驻留系统提供金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的延长释放。

[1187] 110.提供药物剂型延长释放的胃驻留系统,包含:

[1188] 多个细长构件,其中至少一个细长构件包含治疗有效量的金刚烷类药物或其药学上可接受的盐和载体聚合物,

[1189] 其中将金刚烷类药物或其药学上可接受的盐与载体聚合物共混,使得药物或其盐均匀分布于至少一个细长构件中,和

[1190] 涂覆在所述至少一个细长构件上的调节释放速率的聚合物薄膜;

[1191] 其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐占所述至少一个细长构件重量的约40%-约60%;

[1192] 其中所述多个细长构件连接至中心弹性体;且

[1193] 其中所述胃驻留系统提供金刚烷类药物或其药学上可接受的盐的延长释放。

[1194] 111.项目1-57、67-79、95、97-107、109或110任一项的胃驻留系统或项目80或项目108的区段,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐占项目1-57、67-79、95、97-107、109

或110的至少一个细长构件重量的约40％-约60％、或项目80或项目108的区段重量的约40％-约60％,不包括连接至所述至少一个细长构件或区段的任意弹性体或连接物的重量。

[1195] 112.项目1-57、67-79、95、97-107、109或110任一项的胃驻留系统或项目80或项目108的区段,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐占项目1-57、67-79、95、97-107、109或110的至少一个细长构件重量的约51％-约60％或项目80或项目108的区段重量的约51％-约60％。

[1196] 113.项目58-66任一项的胃驻留系统,其中金刚烷类药物或其药学上可接受的盐以载体聚合物重量的约67％到约150％重量的量存在。

[1197] 114.在需要治疗神经或精神障碍的个体中治疗神经或精神障碍的方法,包括对该个体施用项目1-79、95、97-107、109、110或113任一项的胃驻留系统。

[1198] 115.项目114的方法,其中所述神经或精神障碍为中枢神经系统障碍。

[1199] 116.项目114的方法,其中所述神经或精神障碍为阿尔茨海默病。

[1200] 117.项目114的方法,其中所述神经或精神障碍为痴呆。

[1201] 118.项目114的方法,其中所述神经或精神障碍为Lewy体痴呆、HIV-相关痴呆、血管性痴呆、器质性脑病综合征、痉挛状态、中风或中风产生的后果、孤独症谱疾病、帕金森病、神经性疼痛、注意缺陷/多动症(ADHD)、强迫症(OCD)或严重抑郁。

[1202] 119.项目114-118任一项的方法,其中在至少约一个月的期限内基于接近每周一次将所述胃驻留系统施用于患者。

[1203] 120.治疗需要这类治疗的个体的青光眼的方法,包含对该个体施用项目1-79、95、109、110或113任一项的胃驻留系统。

[1204] 121.治疗需要这类治疗的个体的病毒感染的方法,包含对该个体施用项目1-79、95、109、110或113任一项的胃驻留系统。

[1205] 122.项目121的方法,其中所述病毒感染为流感。

[1206] 123.项目114-122任一项的方法,其中所述个体为人。

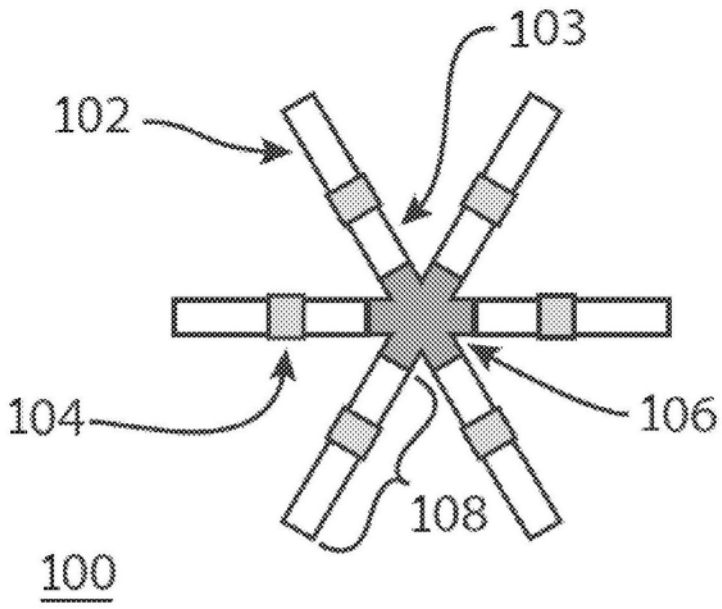


图1A

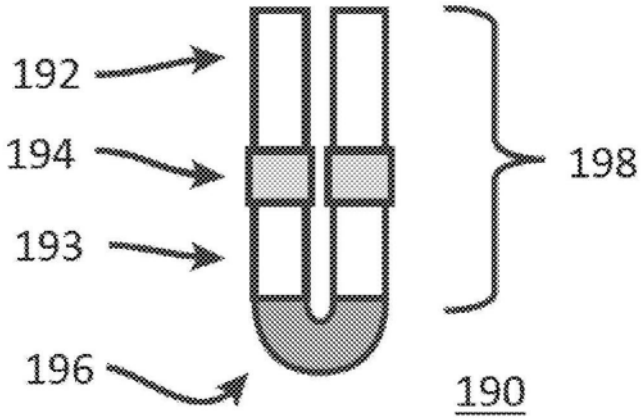


图1B

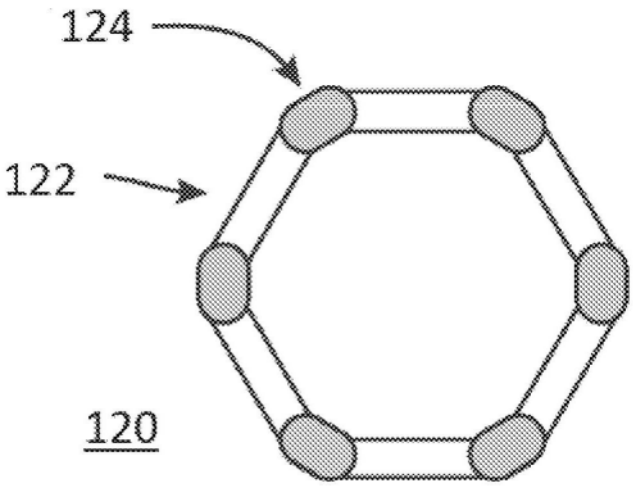


图1C

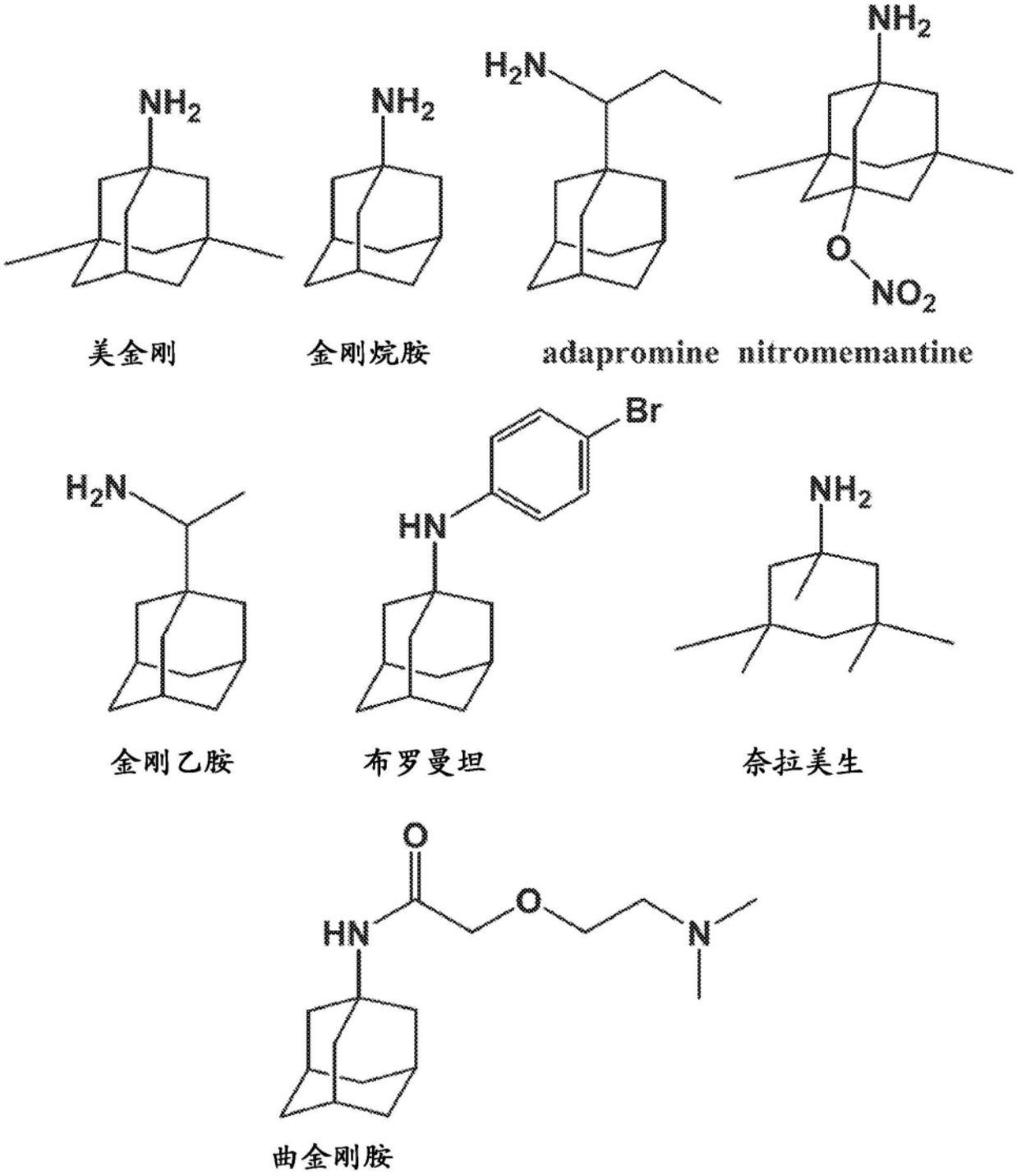

NH2
NH2
H2N
NH2
O
NO2
美金刚
金刚烷胺
adapromine
nitromemantine
H2N
HN
Br
NH2
金刚乙胺
布罗曼坦
奈拉美生
O
HN
O
N
曲金刚胺

图2

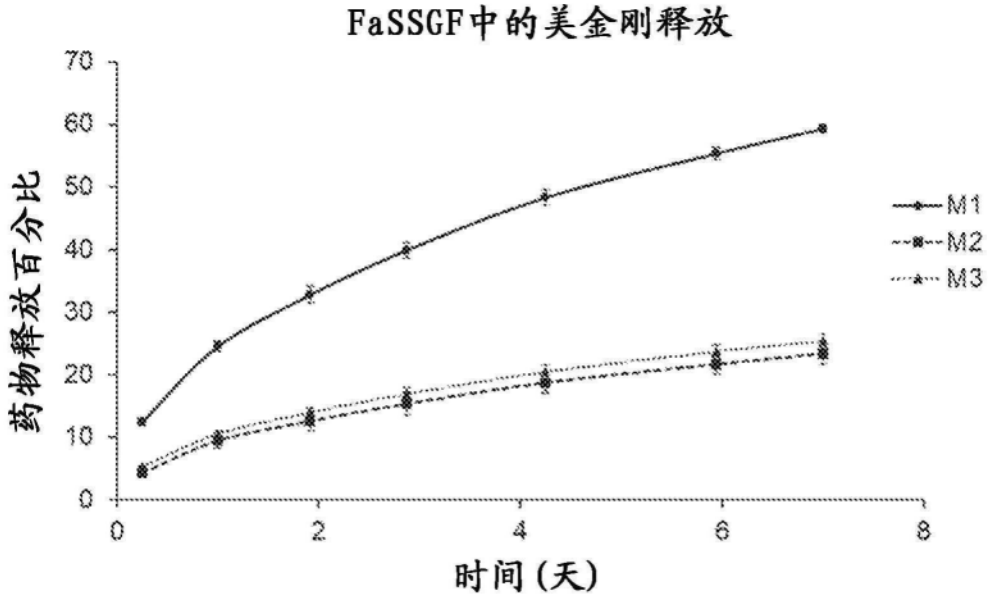

FaSSGF中的美金刚释放
药物释放百分比
70
60
50
40
30
20
10
0
0
2
4
6
8
时间(天)
M1
M2
M3

图3

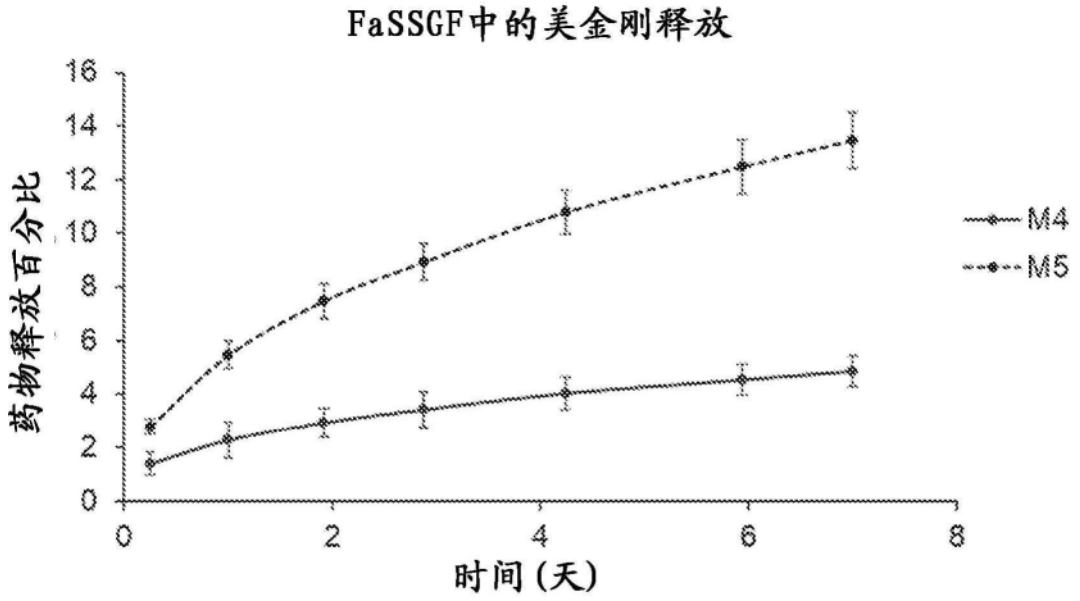

FaSSGF中的美金刚释放
药物释放百分比
16
14
12
10
8
6
4
2
0
0
2
4
6
8
时间(天)
M4
M5

图4

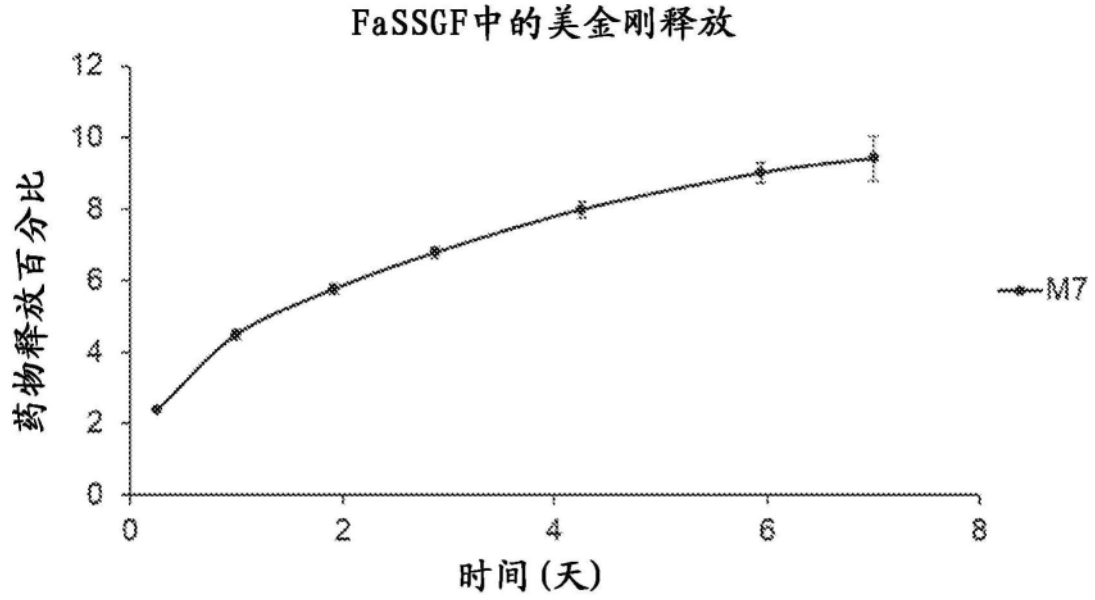

FaSSGF中的美金刚释放
药物释放百分比
时间(天)
M7
0
2
4
6
8
10
12

图5

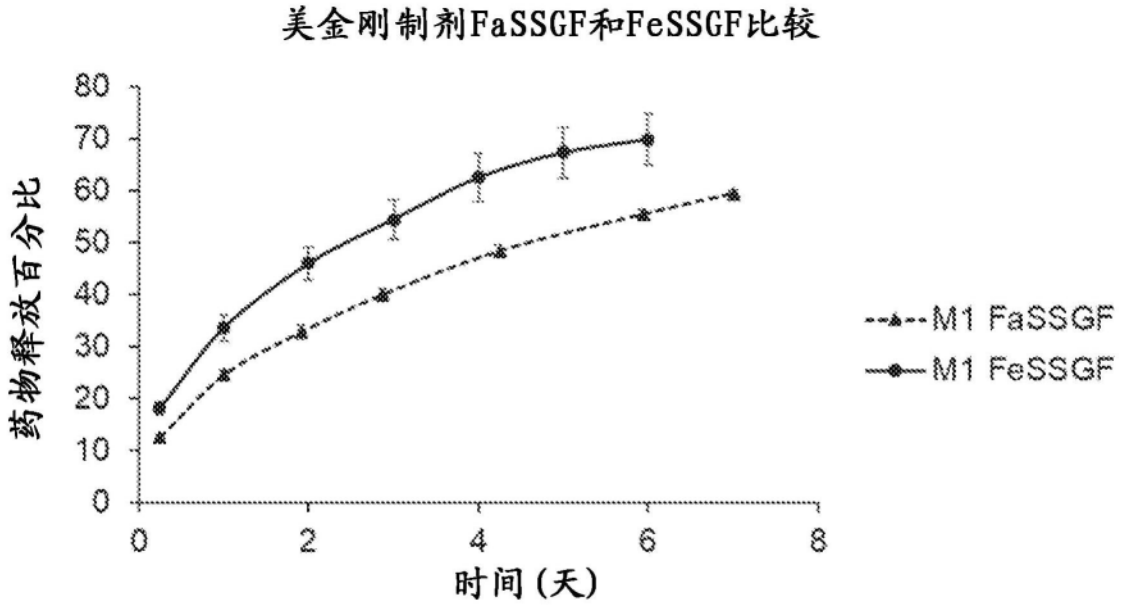

美金刚制剂FaSSGF和FeSSGF比较
药物释放百分比
时间(天)
M1 FaSSGF
M1 FeSSGF
0
10
20
30
40
50
60
70
80
2
4
6
8

图6

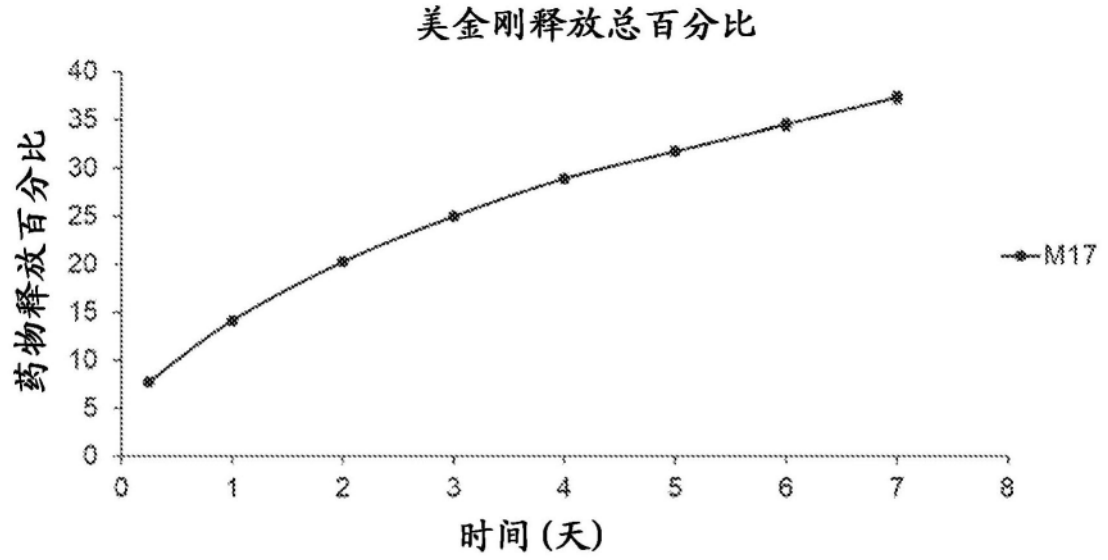

美金刚释放总百分比
药物释放百分比
40
35
30
25
20
15
10
5
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
时间(天)
M17

图7

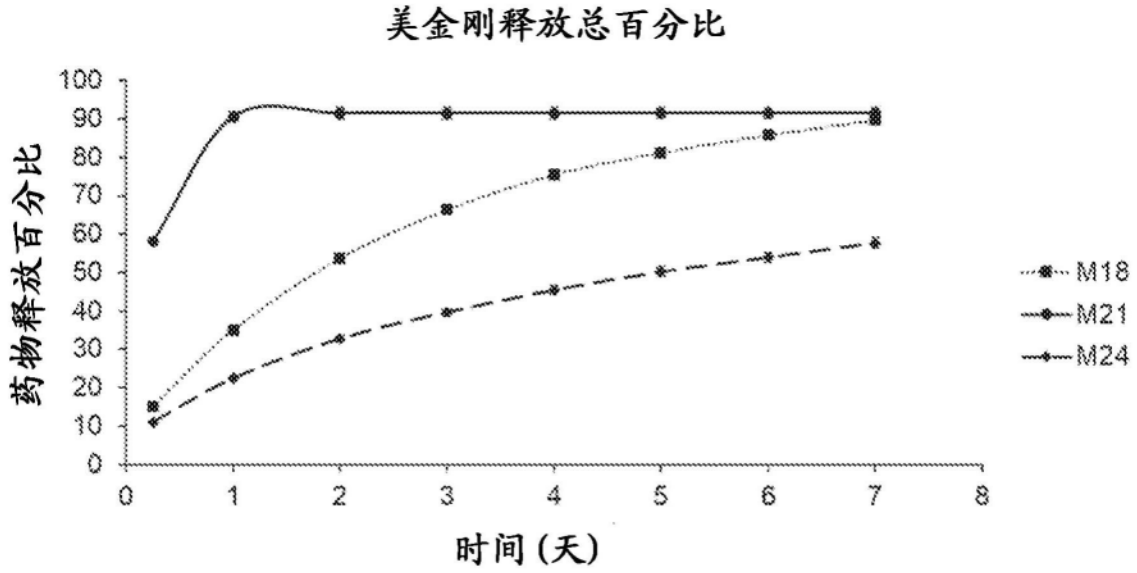

美金刚释放总百分比
药物释放百分比
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
时间(天)
M18
M21
M24

图8

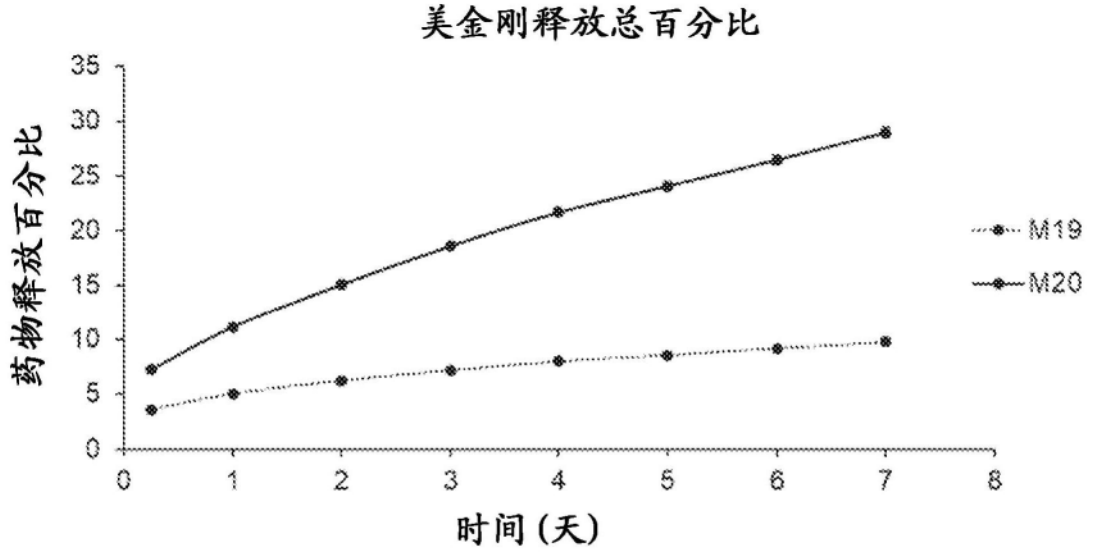

美金刚释放总百分比
药物释放百分比
35
30
25
20
15
10
5
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
时间(天)
M19
M20

图9

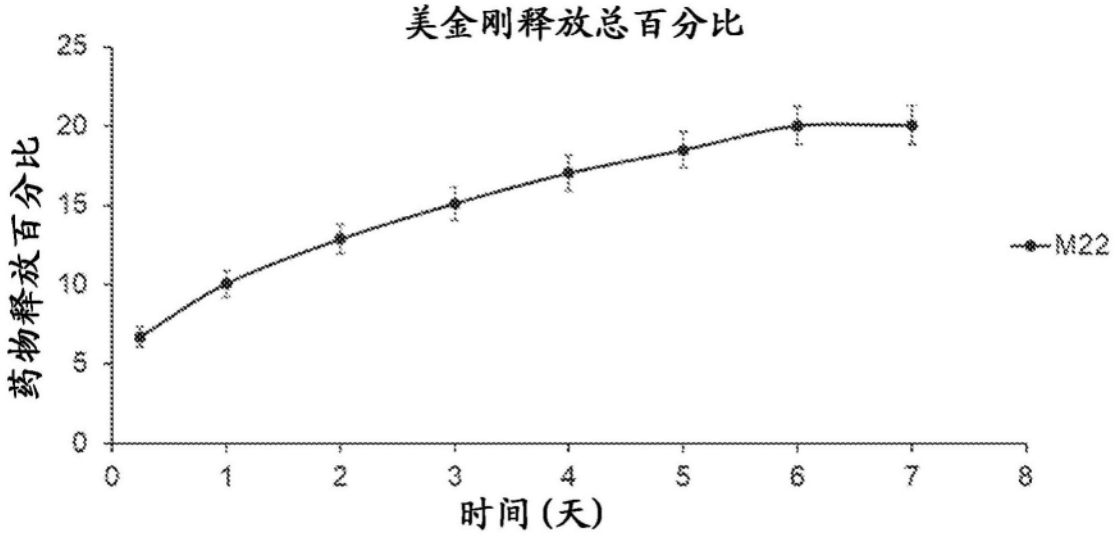

美金刚释放总百分比
药物释放百分比
25
20
15
10
5
0
0
1
2
3
4
5
6
7
8
时间(天)
M22

图10

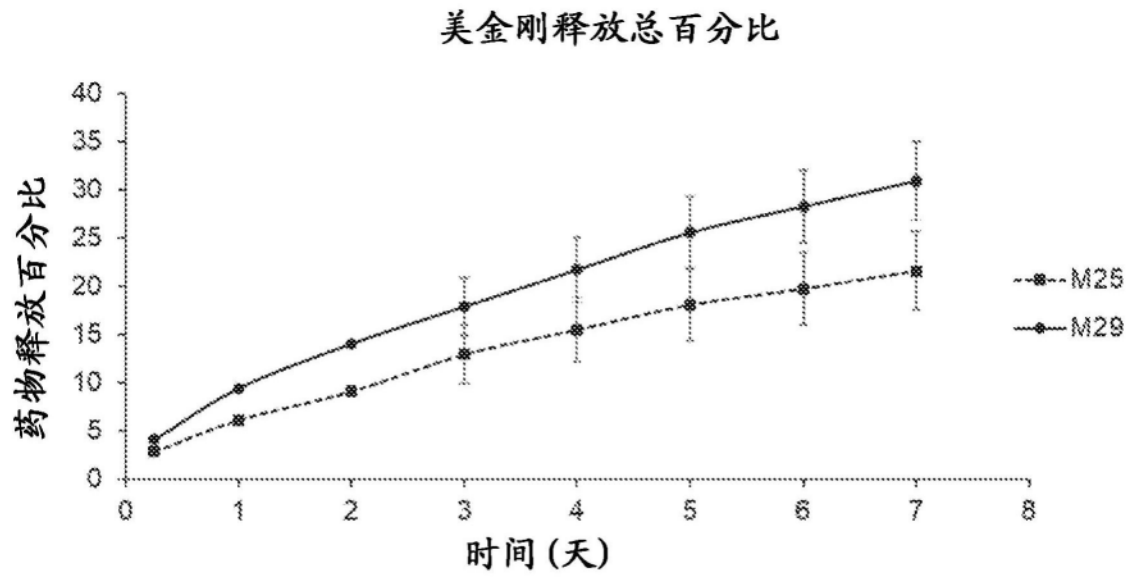

美金刚释放总百分比
药物释放百分比
0
5
10
15
20
25
30
35
40
0
1
2
3
4
5
6
7
8
时间(天)
M25
M29

图11

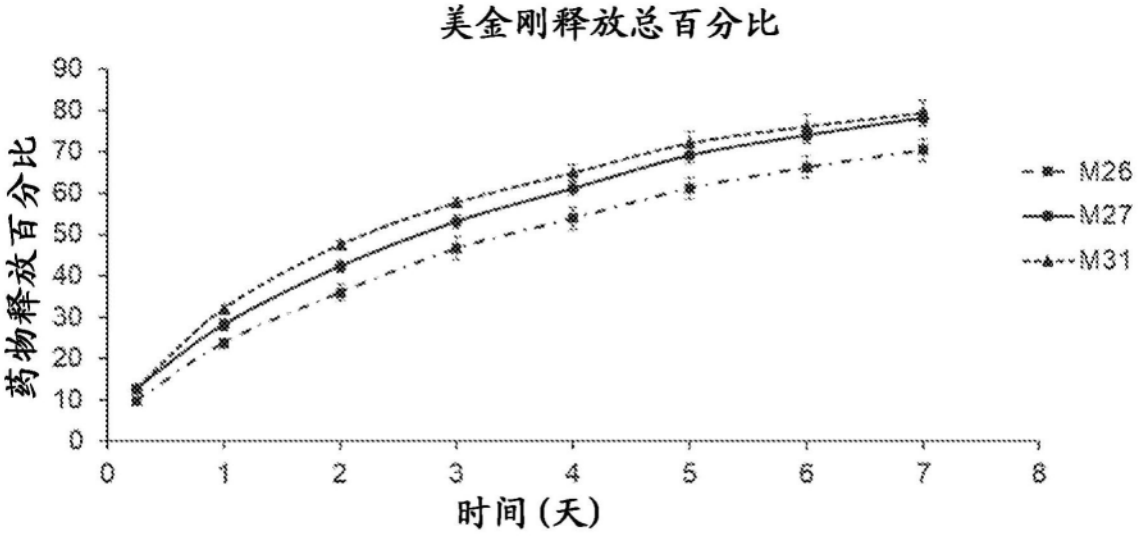

美金刚释放总百分比
药物释放百分比
0
10
20
30
40
50
60
70
80
90
0
1
2
3
4
5
6
7
8
时间(天)
M26
M27
M31

图12

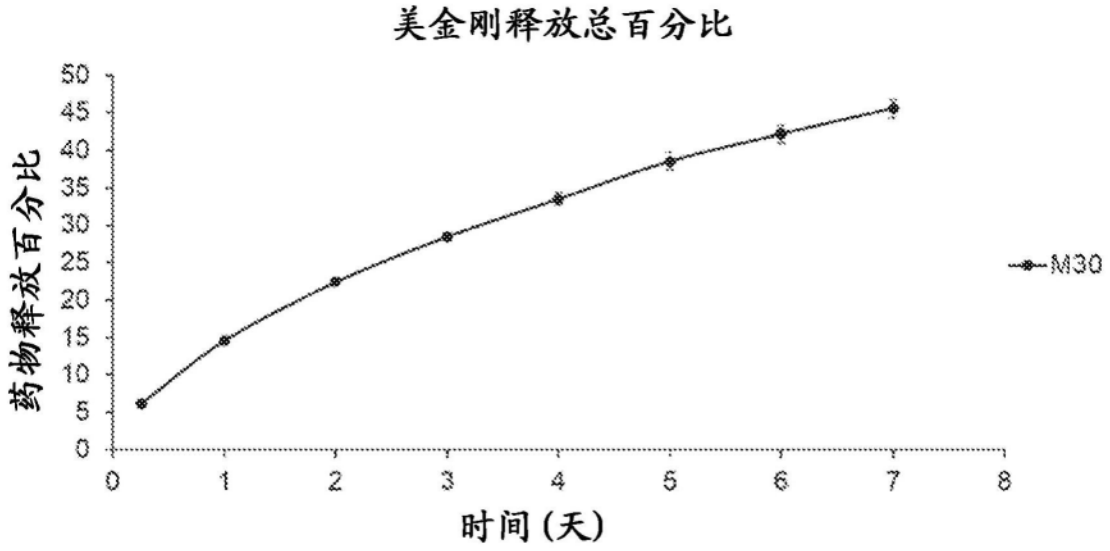

美金刚释放总百分比
药物释放百分比
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
50
0
1
2
3
4
5
6
7
8
时间(天)
M30

图13

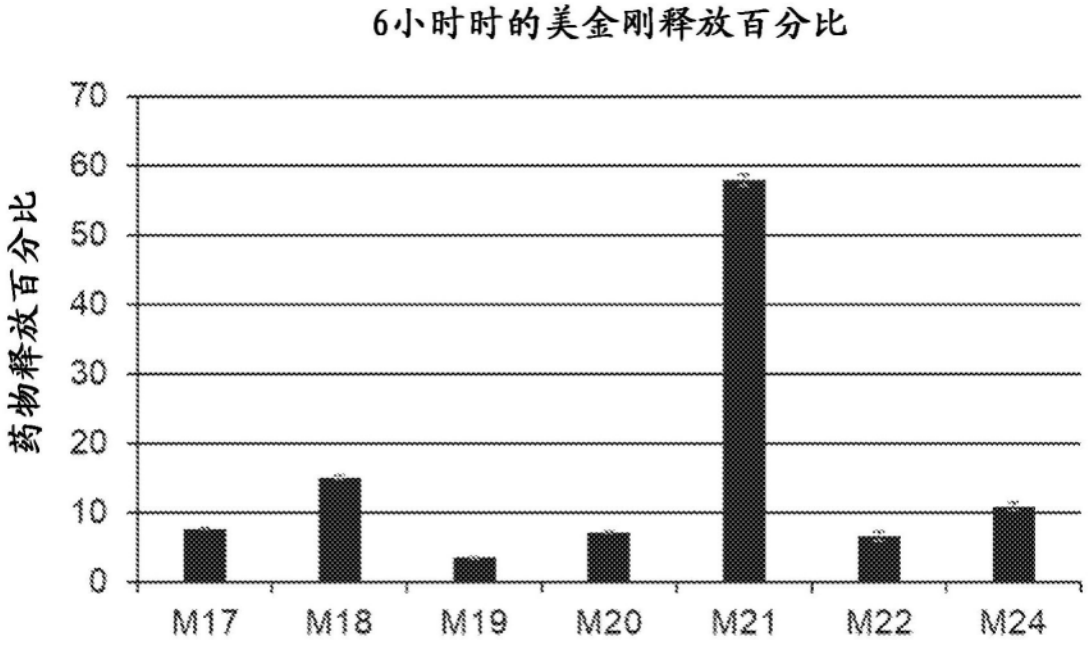

6小时时的美金刚释放百分比
药物释放百分比
0
10
20
30
40
50
60
70
M17
M18
M19
M20
M21
M22
M24

图14

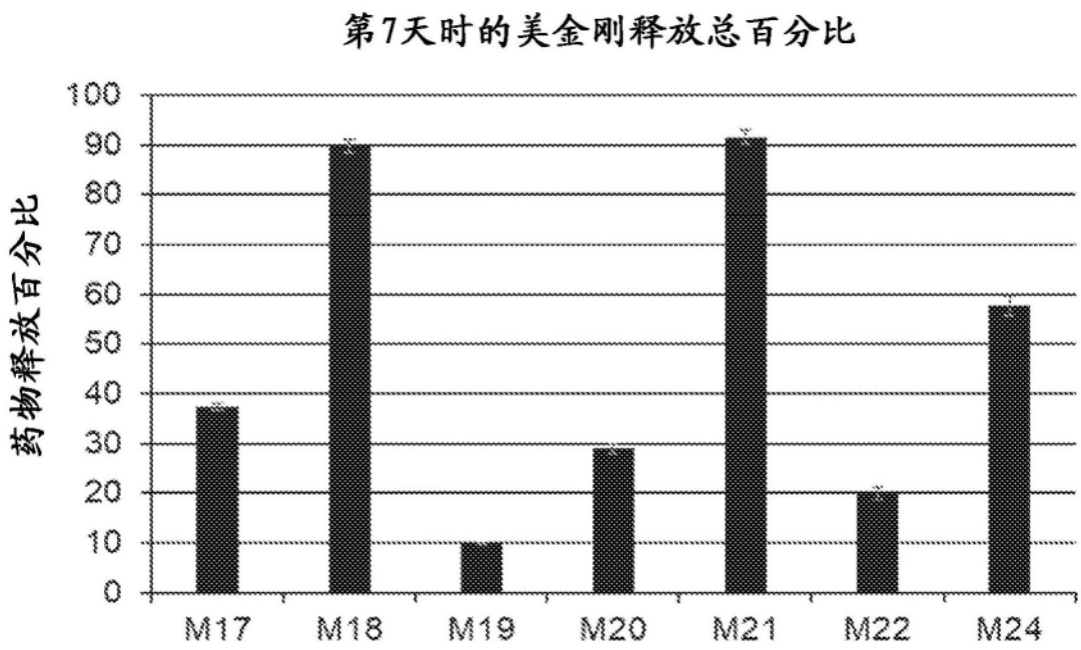

第7天时的美金刚释放总百分比
药物释放百分比
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
M17
M18
M19
M20
M21
M22
M24

图15

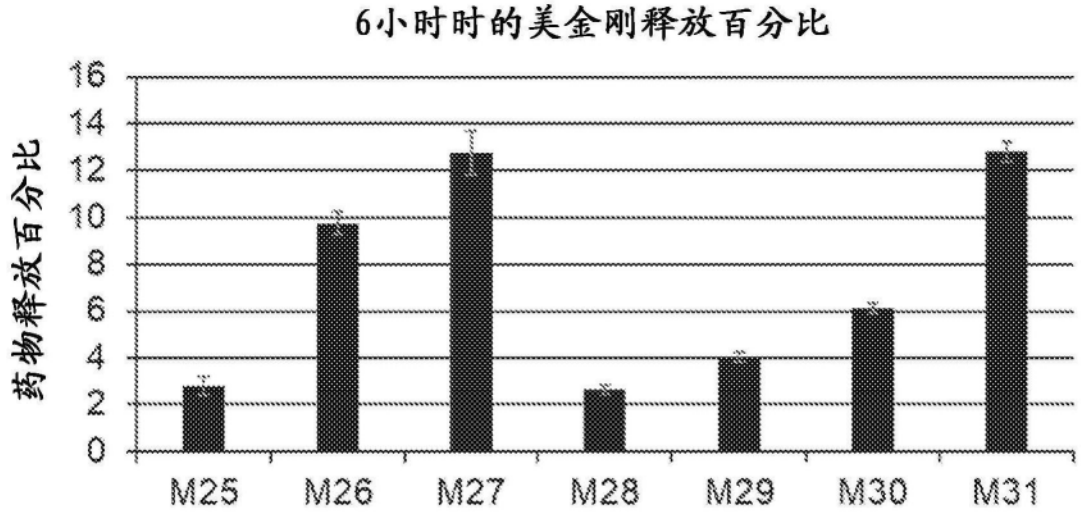

6小时时的美金刚释放百分比
药物释放百分比
16
14
12
10
8
6
4
2
0
M25
M26
M27
M28
M29
M30
M31

图16

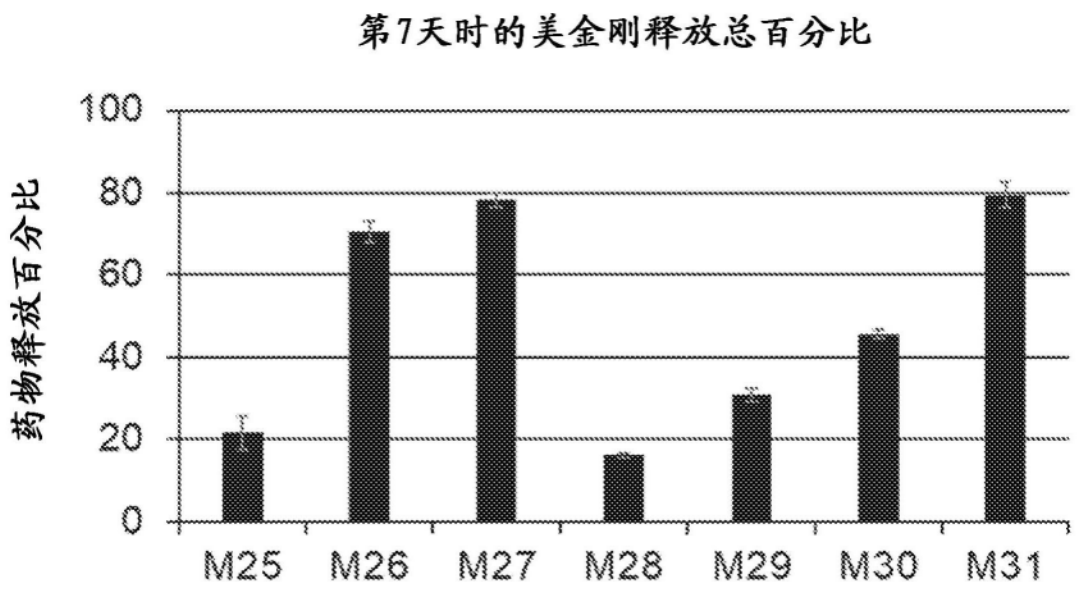

第7天时的美金刚释放总百分比
药物释放百分比
100
80
60
40
20
0
M25
M26
M27
M28
M29
M30
M31

图17

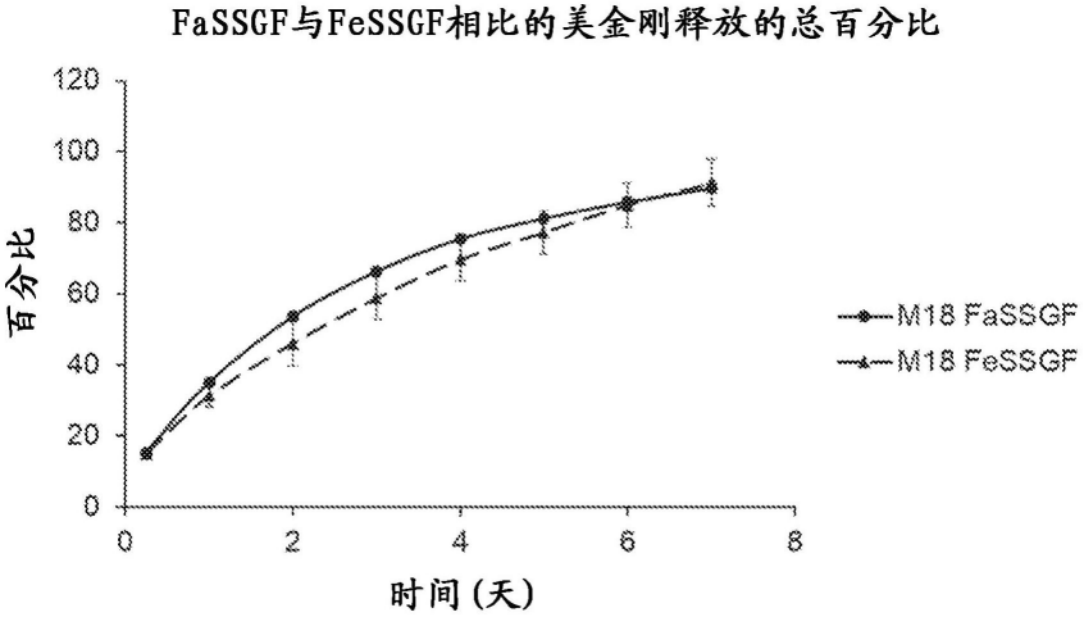

FaSSGF与FeSSGF相比的美金刚释放的总百分比
百分比
120
100
80
60
40
20
0
0
2
4
6
8
时间(天)
M18 FaSSGF
M18 FeSSGF

图18

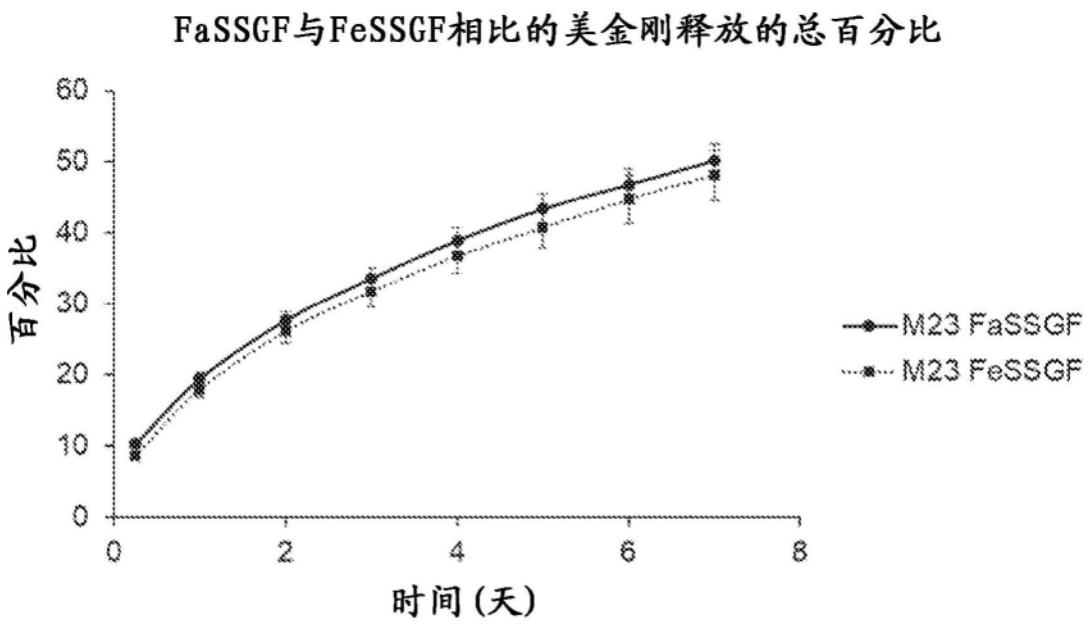

FaSSGF与FeSSGF相比的美金刚释放的总百分比
百分比
时间(天)
M23 FaSSGF
M23 FeSSGF

图19

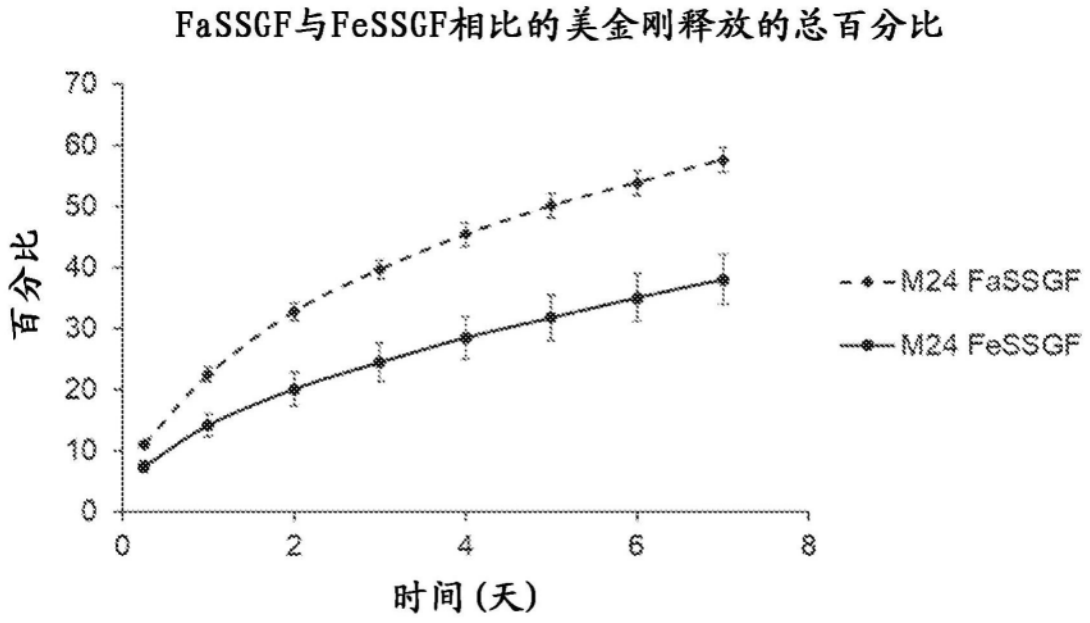

FaSSGF与FeSSGF相比的美金刚释放的总百分比
百分比
时间(天)
M24 FaSSGF
M24 FeSSGF

图20

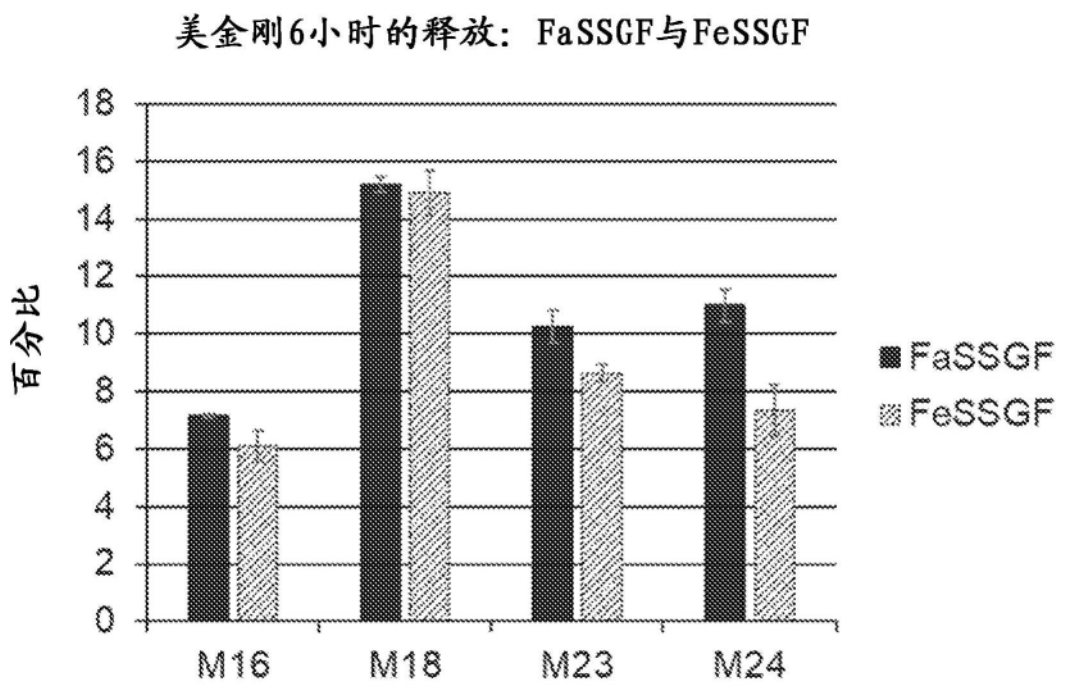

美金刚6小时的释放：FaSSGF与FeSSGF
百分比
18
16
14
12
10
8
6
4
2
0
M16
M18
M23
M24
FaSSGF
FeSSGF

图21

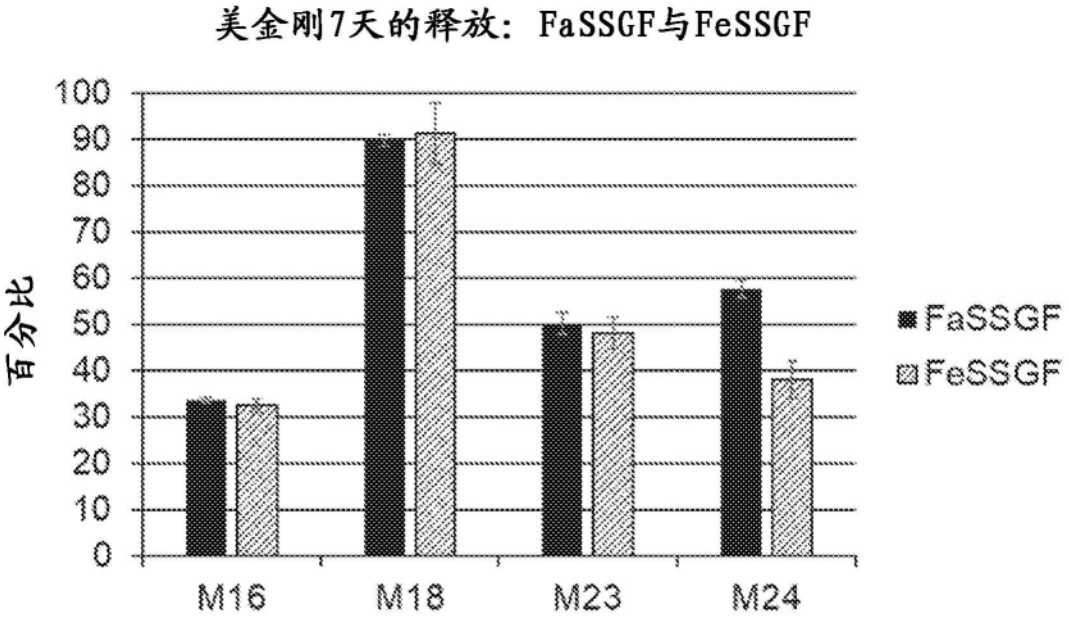

美金刚7天的释放：FaSSGF与FeSSGF
百分比
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
M16
M18
M23
M24
FaSSGF
FeSSGF

图22

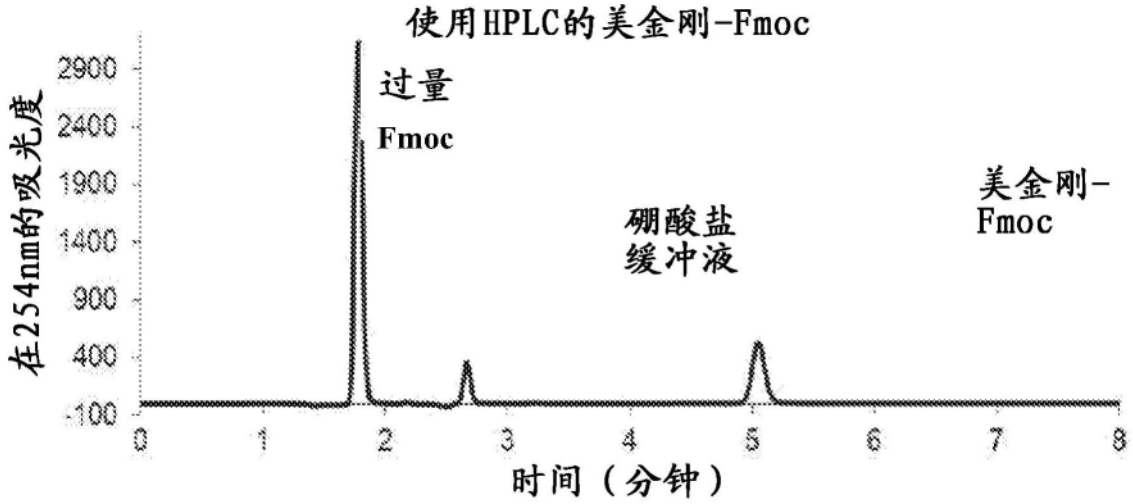

使用HPLC的美金刚-Fmoc
过量
Fmoc
硼酸盐
缓冲液
美金刚-
Fmoc
在254nm的吸光度
2900
2400
1900
1400
900
400
-100
0
1
2
3
4
5
6
7
8
时间（分钟）

图23A

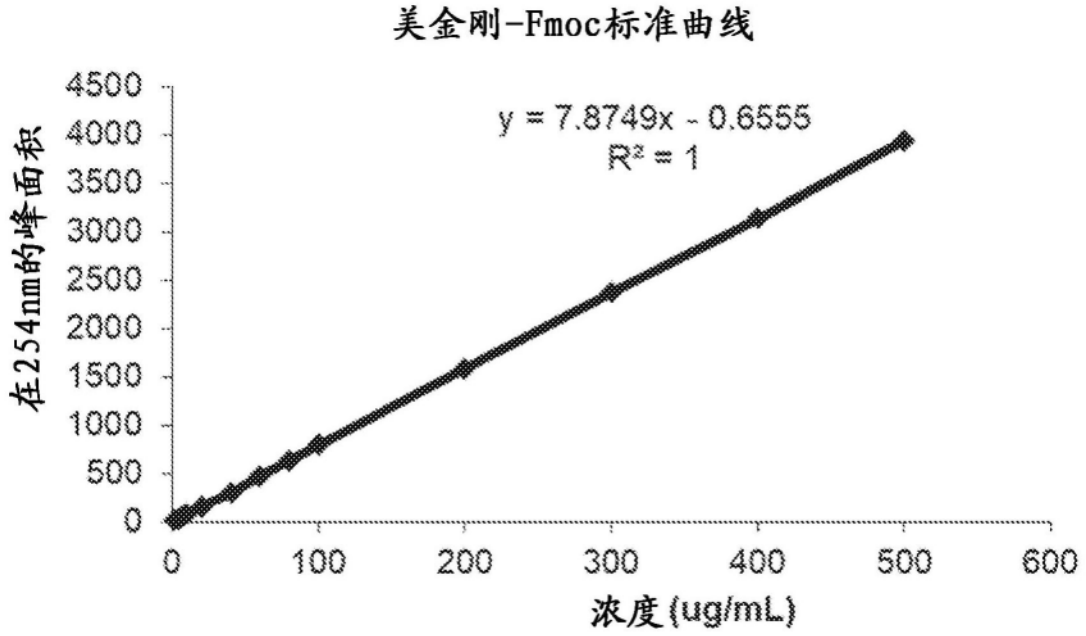

美金刚-Fmoc标准曲线
y = 7.8749x - 0.6555
R² = 1
在254nm的峰面积
4500
4000
3500
3000
2500
2000
1500
1000
500
0
0
100
200
300
400
500
600
浓度(ug/mL)

图23B

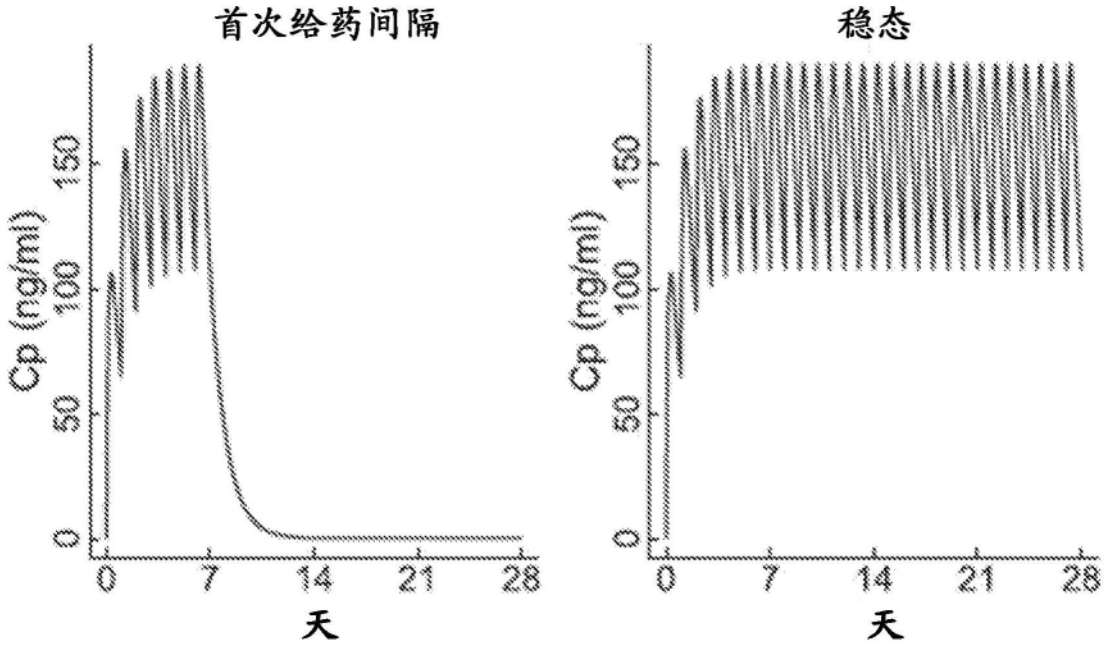


图24A

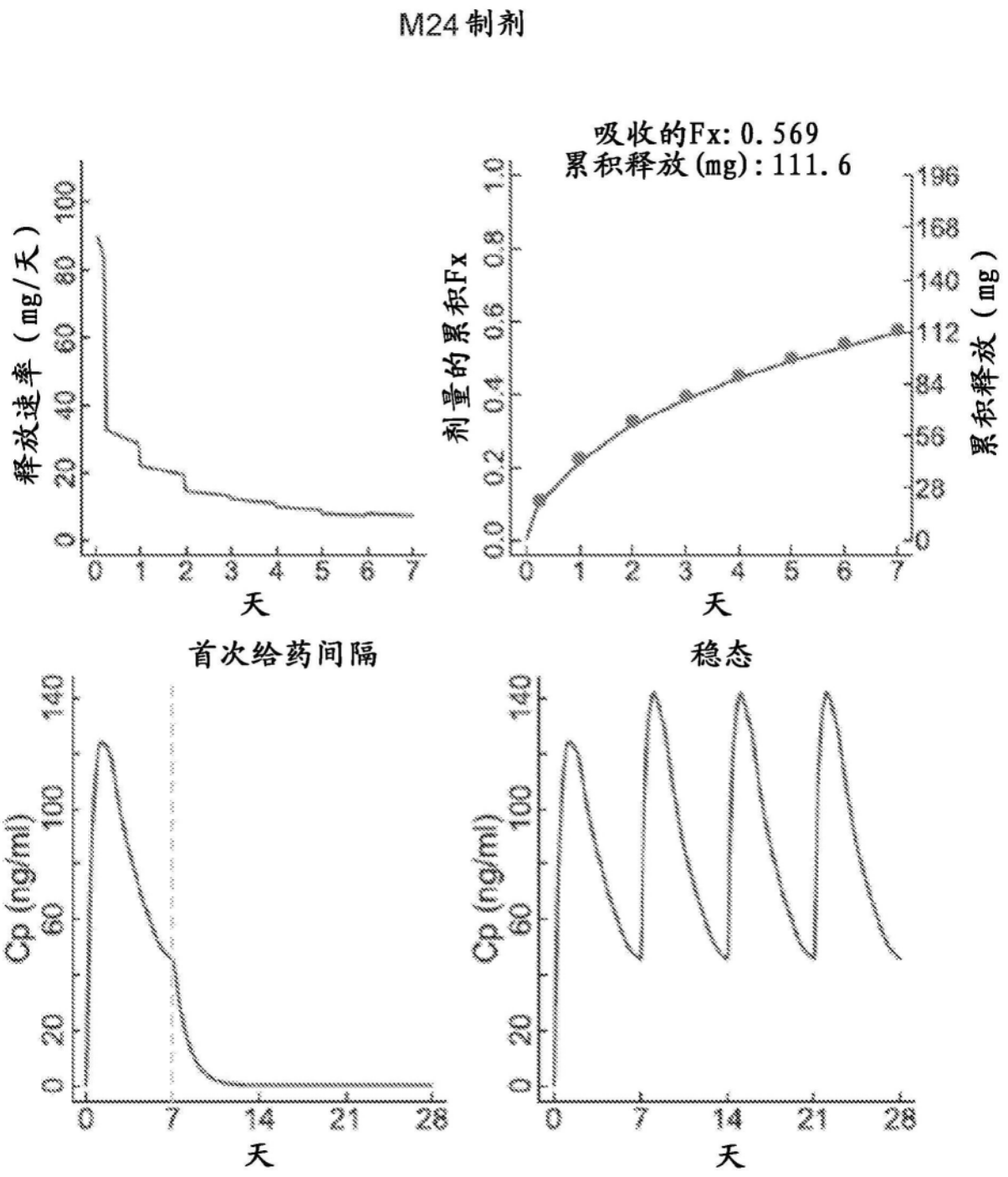

M24制剂
释放速率（mg/天）
天
吸收的Fx: 0.569
累积释放(mg): 111.6
剂量的累积Fx
累积释放（mg）
天
首次给药间隔
Cp (ng/ml)
天
稳态
Cp (ng/ml)
天

图24B

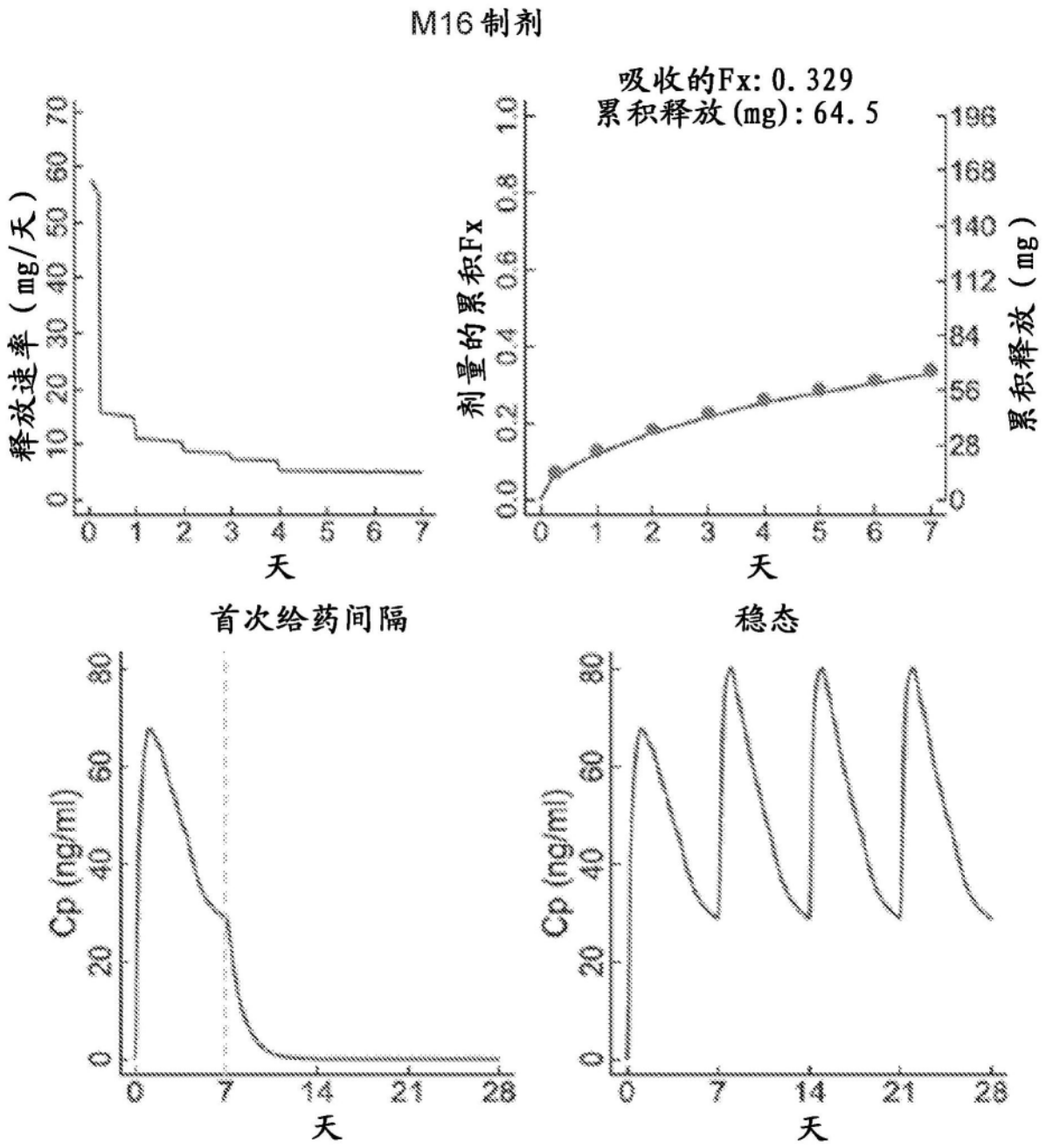

M16制剂
吸收的Fx: 0.329
累积释放(mg): 64.5
释放速率（mg/天）
剂量的累积Fx
累积释放（mg）
天
首次给药间隔
稳态
Cp (ng/ml)
天

图25A

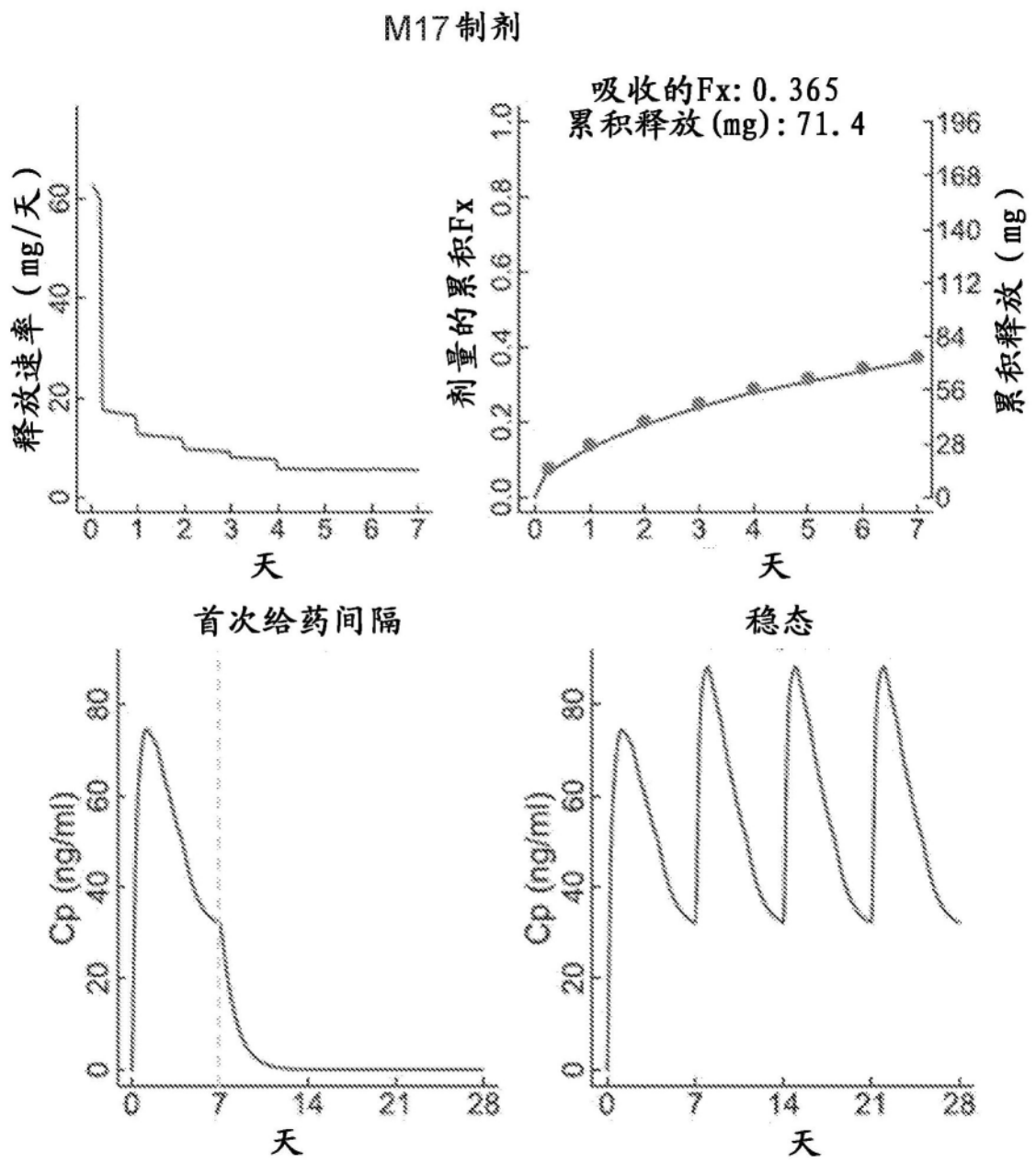

M17制剂
吸收的Fx: 0.365
累积释放(mg): 71.4
释放速率（mg/天）
剂量的累积Fx
累积释放（mg）
天
首次给药间隔
稳态
Cp (ng/ml)

图25B

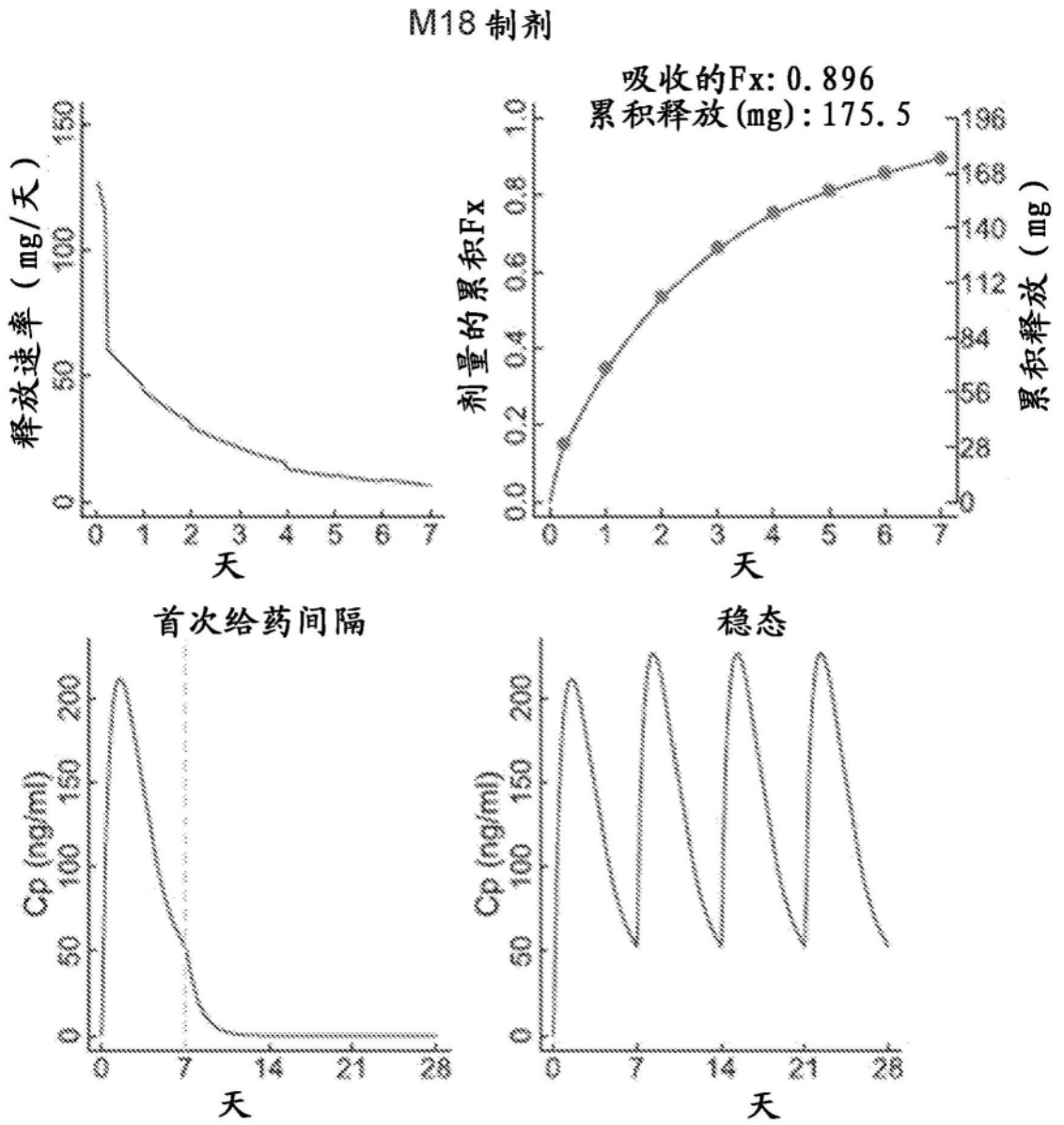

M18制剂
吸收的Fx: 0.896
累积释放(mg): 175.5
释放速率（mg/天）
剂量的累积Fx
累积释放（mg）
天
首次给药间隔
稳态
Cp (ng/ml)

图26A

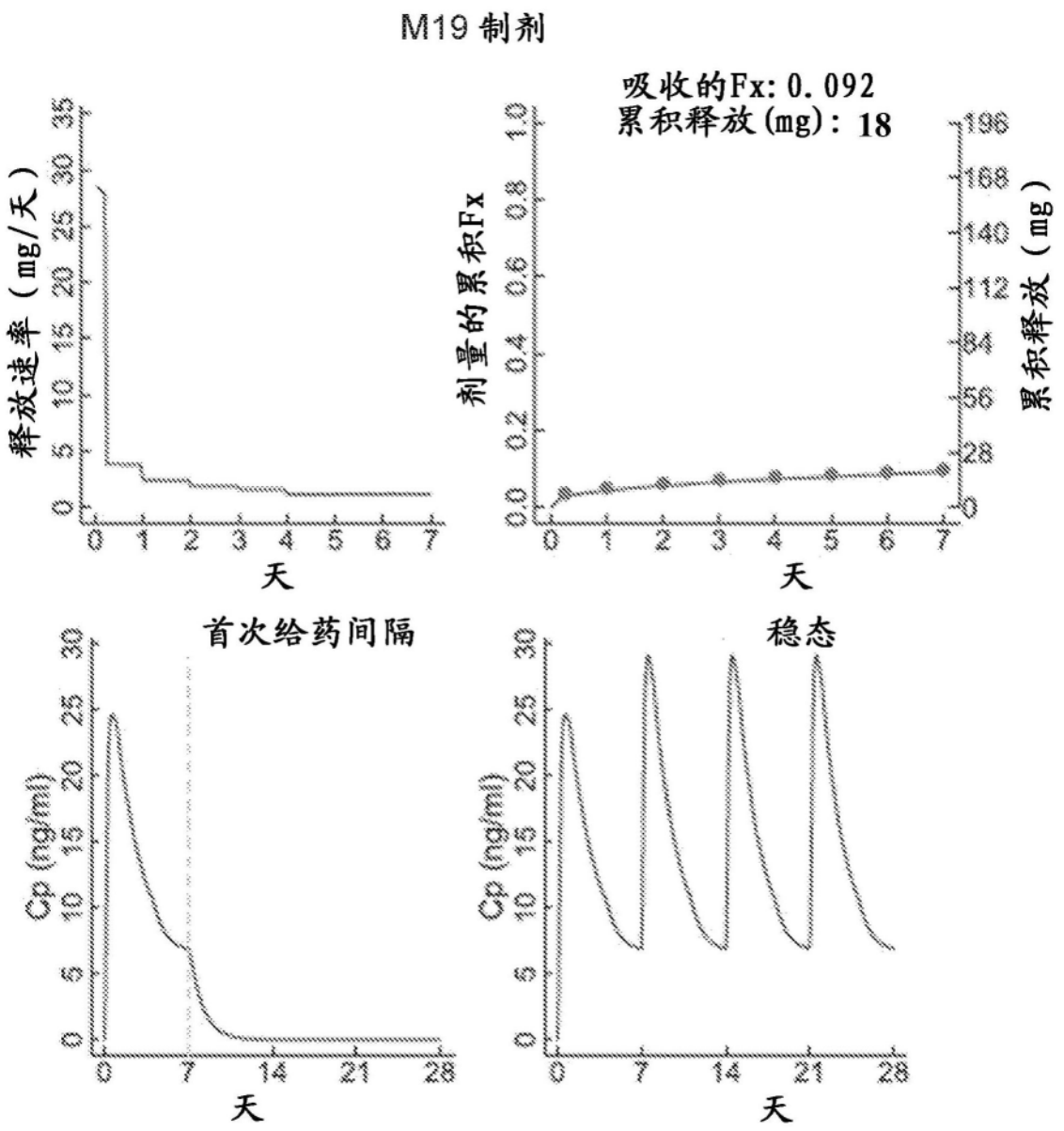

M19 制剂
吸收的Fx: 0.092
累积释放(mg): 18
释放速率（mg/天）
剂量的累积Fx
累积释放（mg）
天
首次给药间隔
稳态
Cp (ng/ml)

图26B

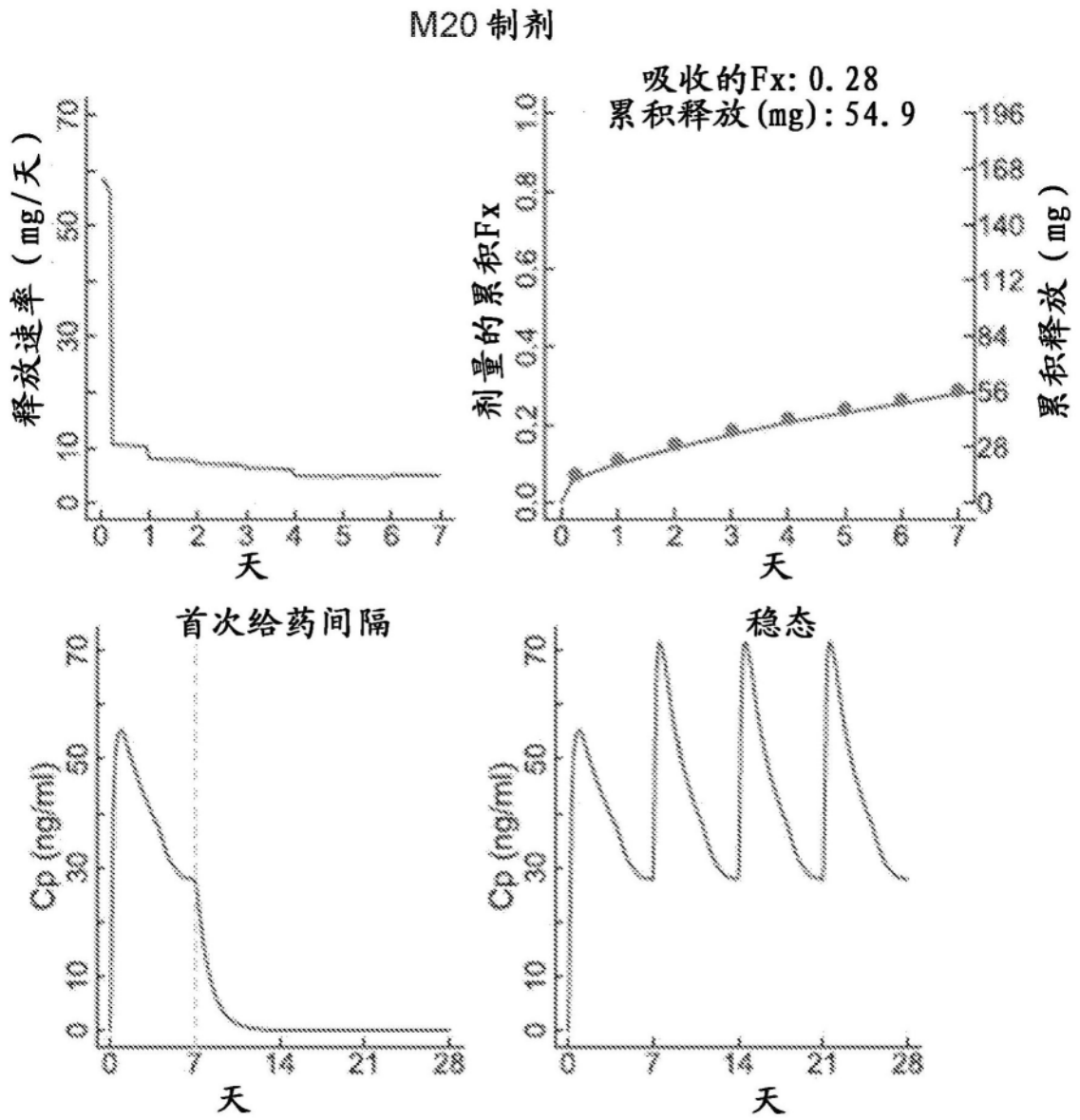

M20 制剂
吸收的Fx: 0.28
累积释放(mg): 54.9
释放速率（mg/天）
剂量的累积Fx
累积释放（mg）
天
首次给药间隔
稳态
Cp (ng/ml)

图26C

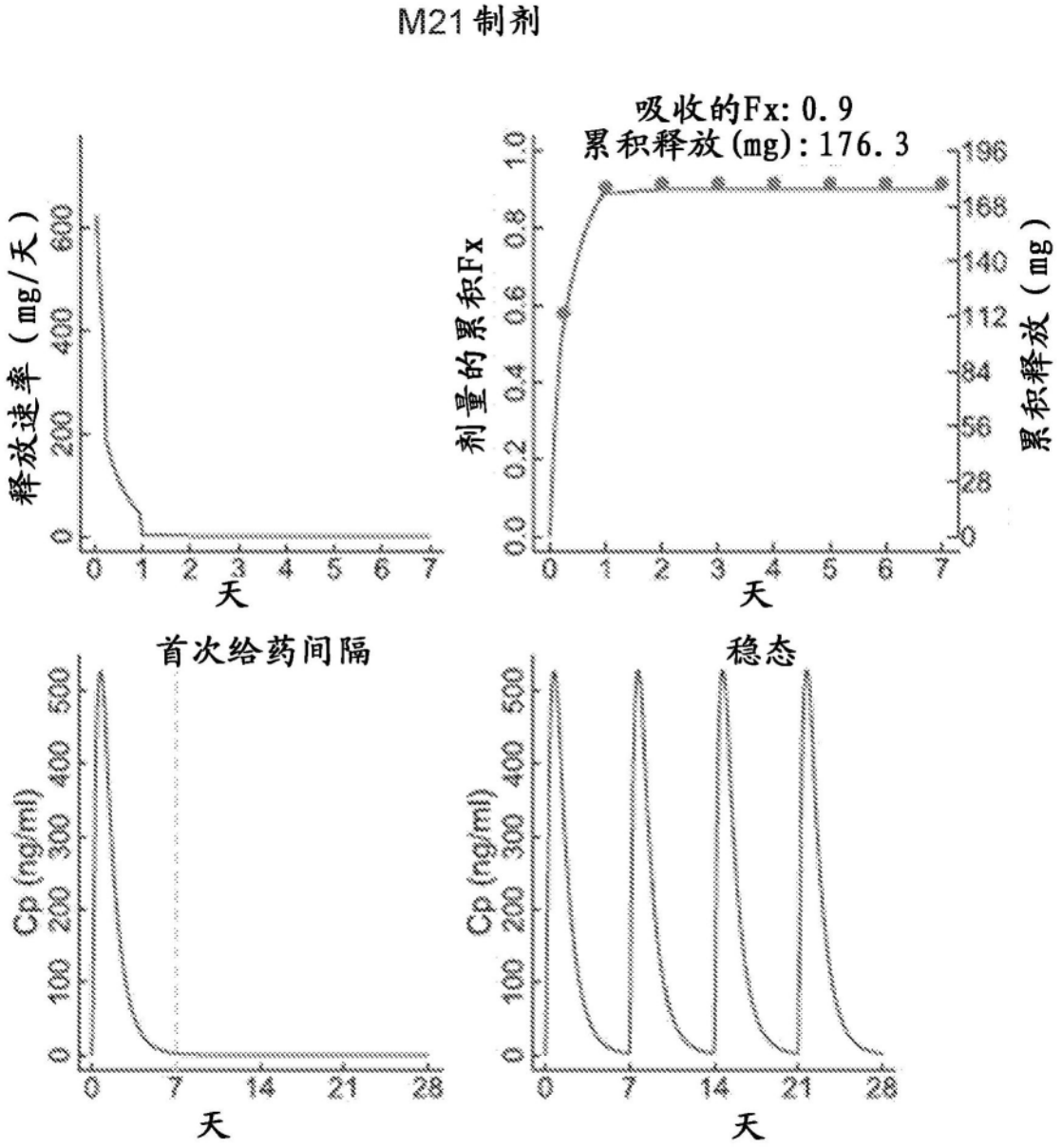

M21制剂
吸收的Fx: 0.9
累积释放(mg): 176.3
释放速率（mg/天）
剂量的累积Fx
累积释放（mg）
天
首次给药间隔
稳态
Cp (ng/ml)

图27A

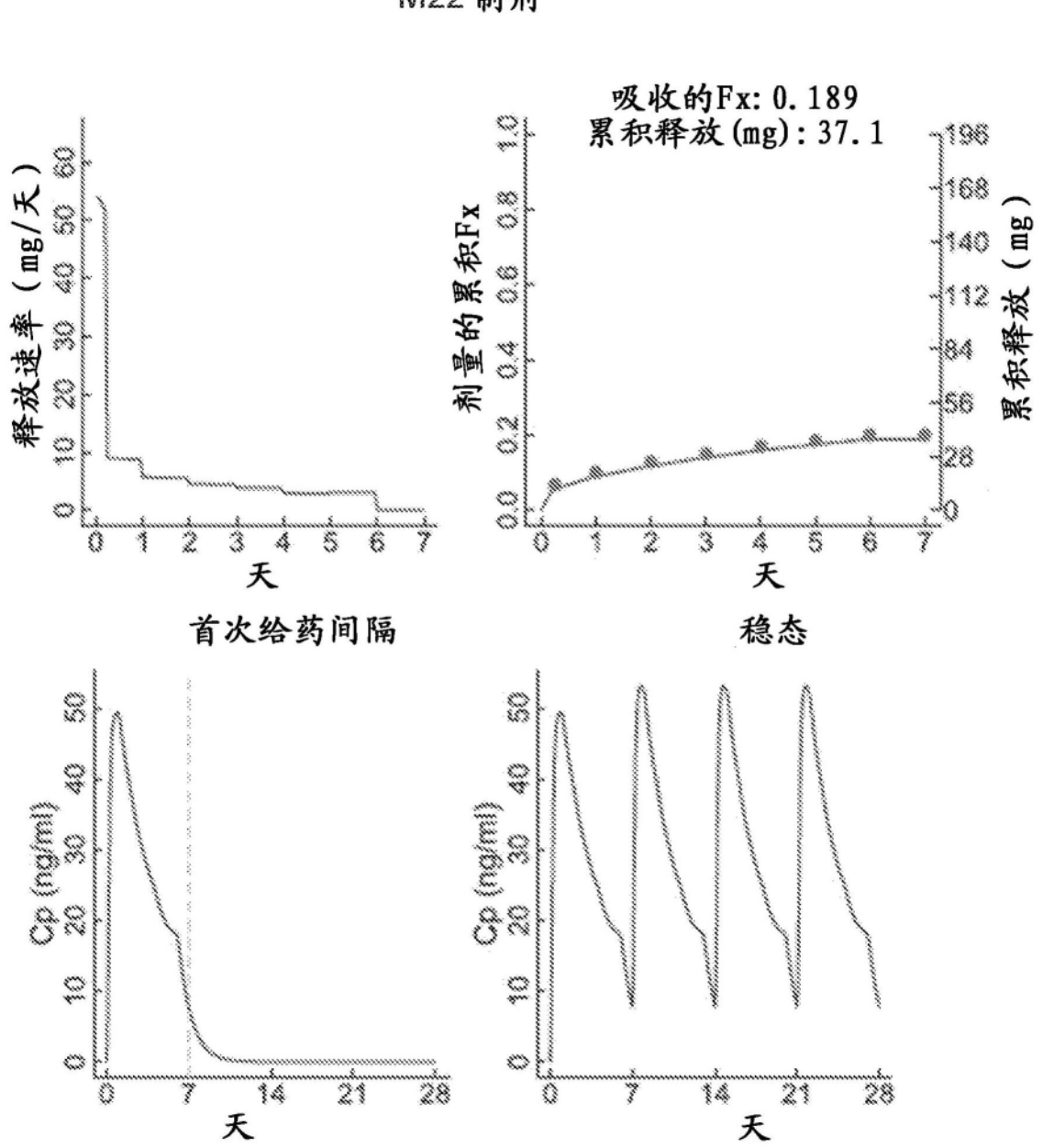

M22制剂
吸收的Fx: 0.189
累积释放(mg): 37.1
释放速率（mg/天）
剂量的累积Fx
累积释放（mg）
天
首次给药间隔
稳态
Cp (ng/ml)
天

图27B

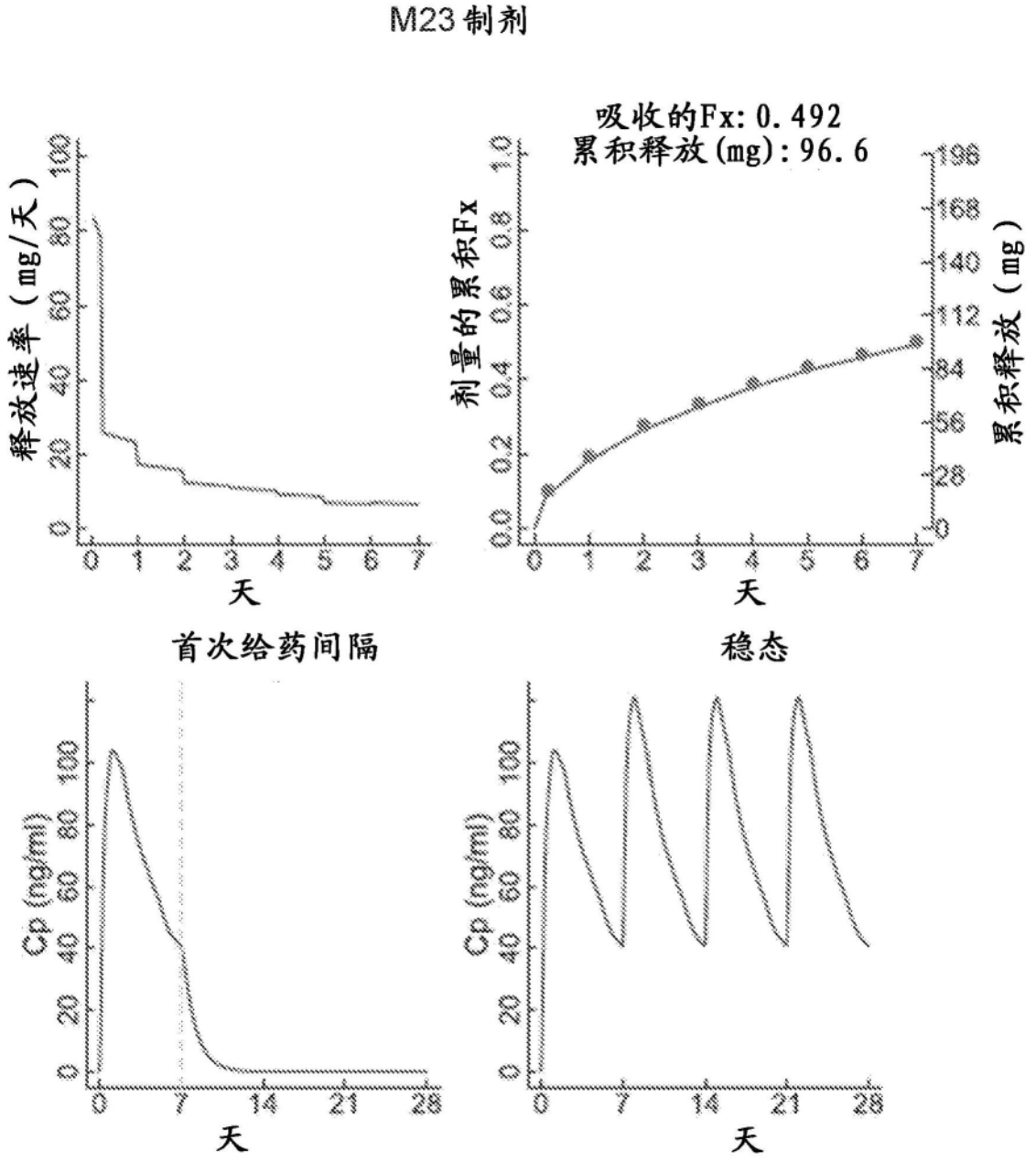

M23制剂
吸收的Fx: 0.492
累积释放(mg): 96.6
释放速率（mg/天）
剂量的累积Fx
累积释放（mg）
天
首次给药间隔
稳态
Cp (ng/ml)

图27C

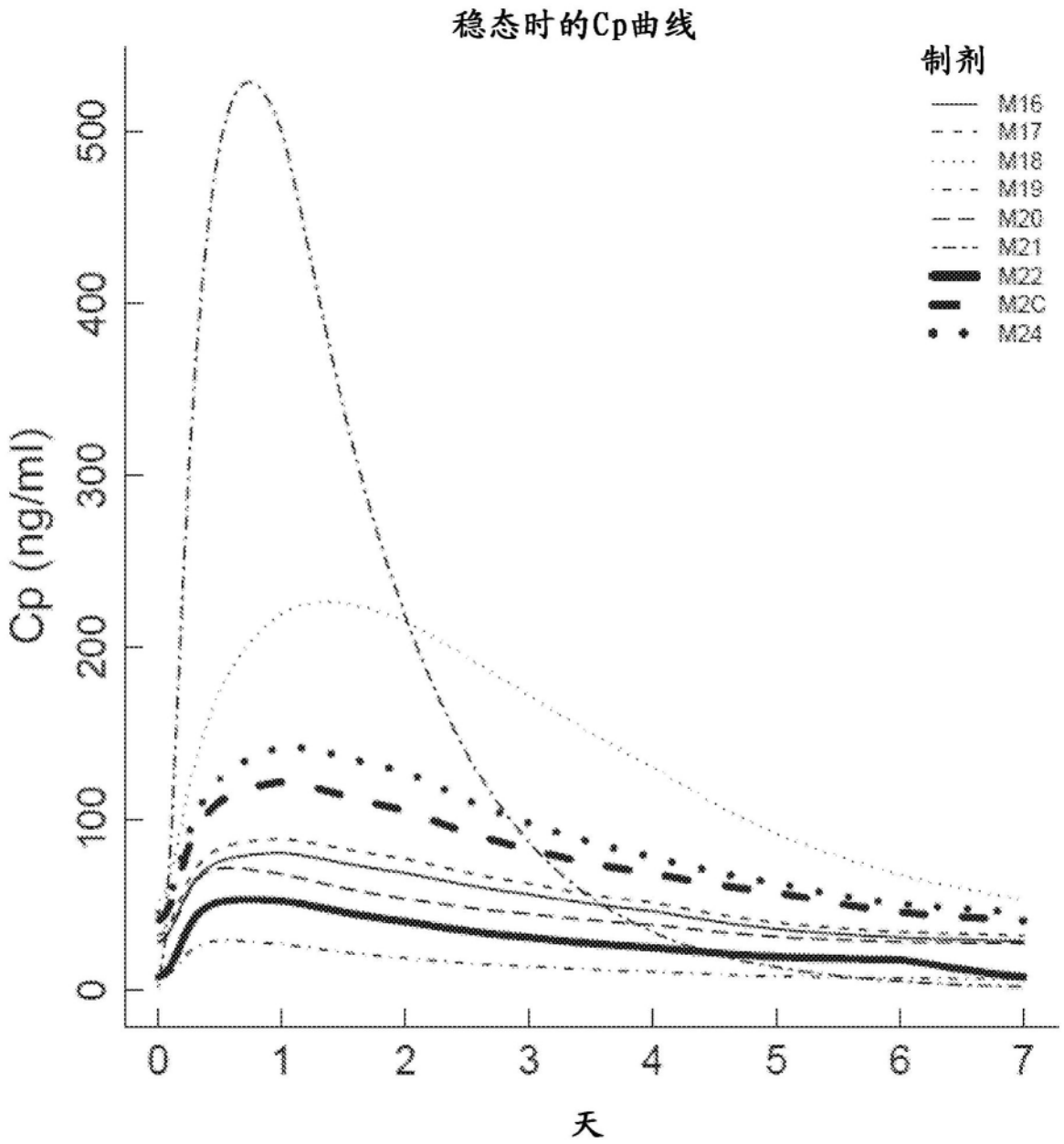

稳态时的Cp曲线
制剂
M16
M17
M18
M19
M20
M21
M22
M2C
M24
Cp (ng/ml)
0
100
200
300
400
500
0
1
2
3
4
5
6
7
天

图28

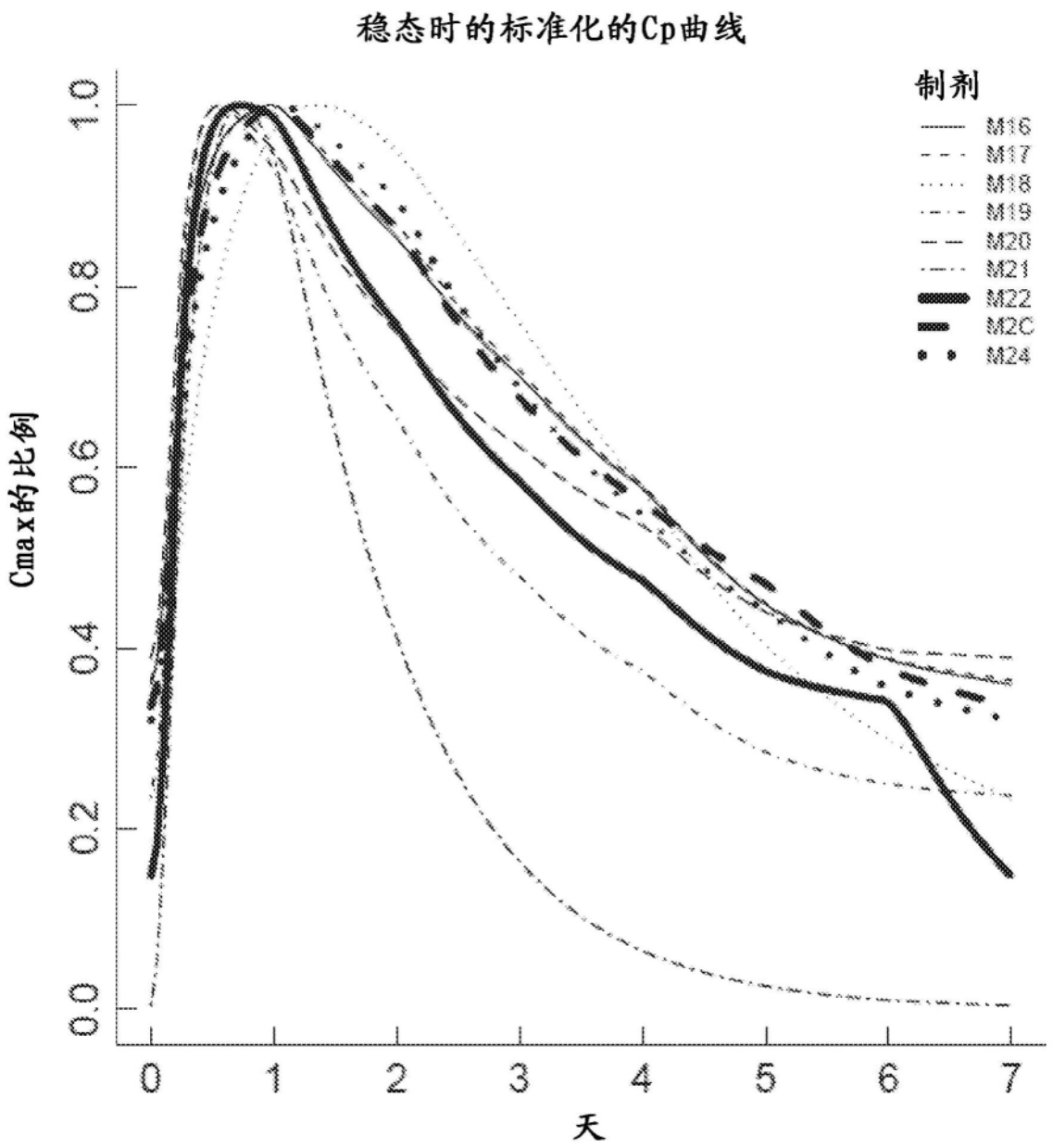

稳态时的标准化的Cp曲线
制剂
M16
M17
M18
M19
M20
M21
M22
M2C
M24
Cmax的比例
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
0
1
2
3
4
5
6
7
天

图29

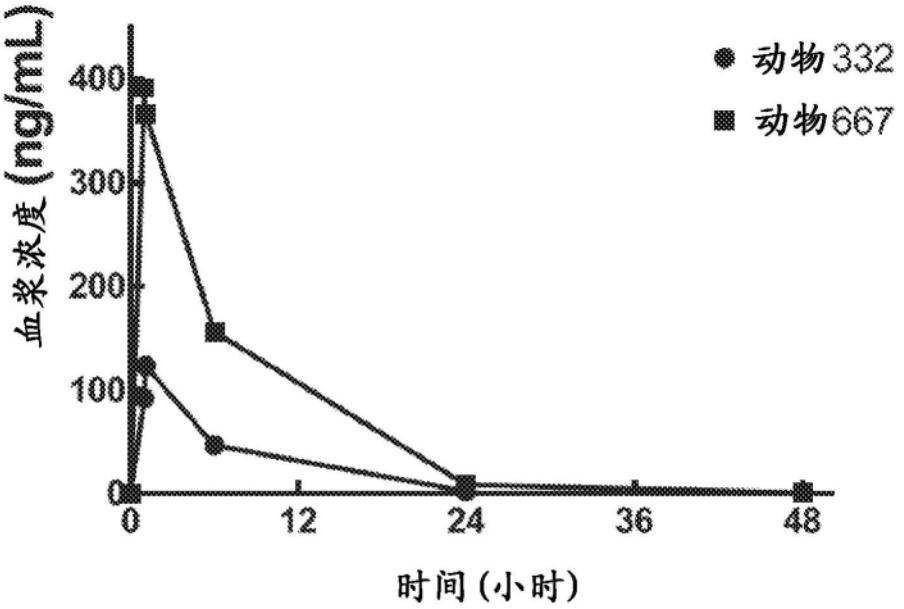


图30

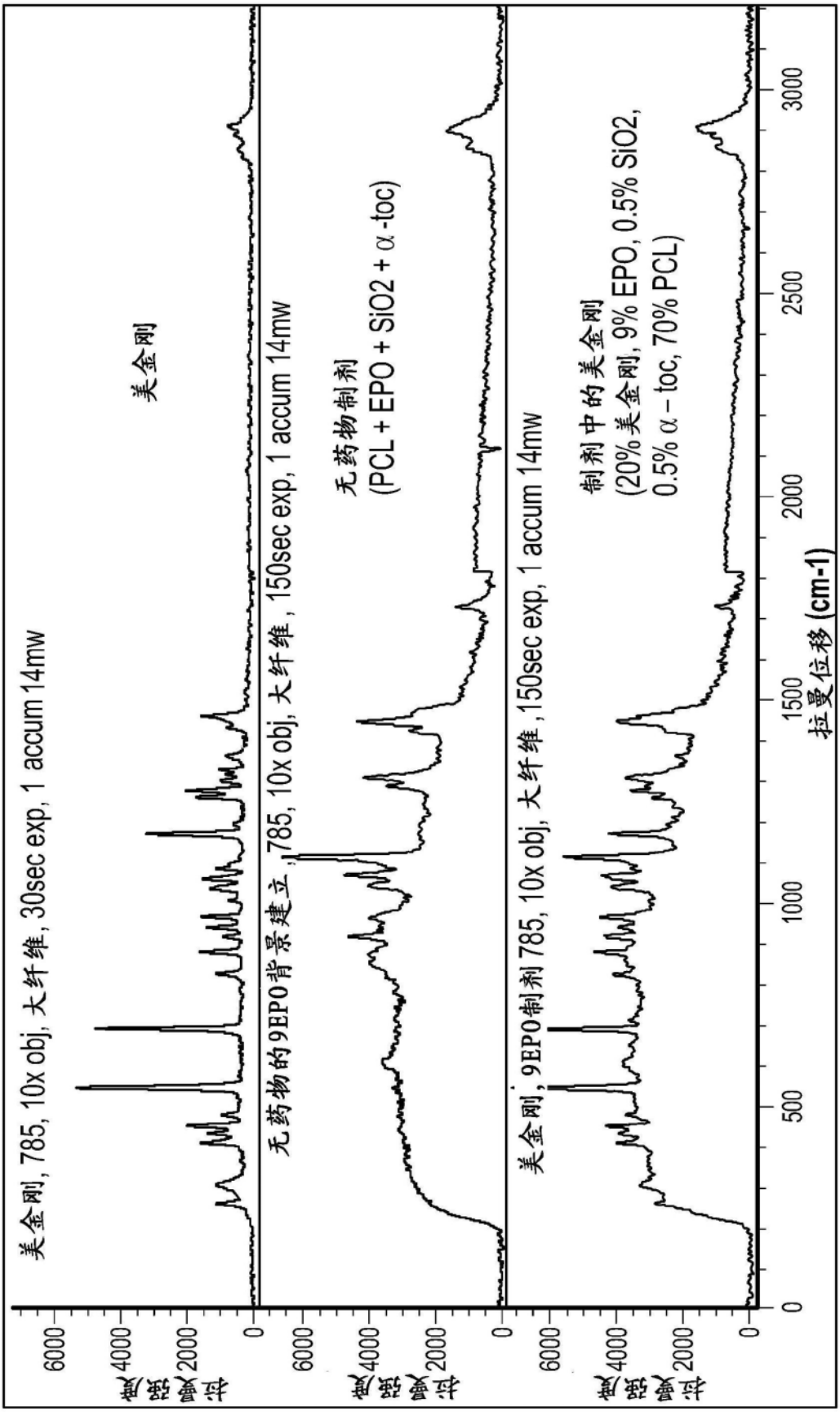

美金刚, 785, 10x obj, 大纤维, 30sec exp, 1 accum 14mw
美金刚
无药物的9EPO背景建立, 785, 10x obj, 大纤维, 150sec exp, 1 accum 14mw
无药物制剂
(PCL + EPO + SiO2 + α -toc)
美金刚, 9EPO制剂 785, 10x obj, 大纤维, 150sec exp, 1 accum 14mw
制剂中的美金刚
(20% 美金刚, 9% EPO, 0.5% SiO2,
0.5% α – toc, 70% PCL)
拉曼强度
拉曼位移 (cm-1)
0
2000
4000
6000
500
1000
1500
2500
3000

图31

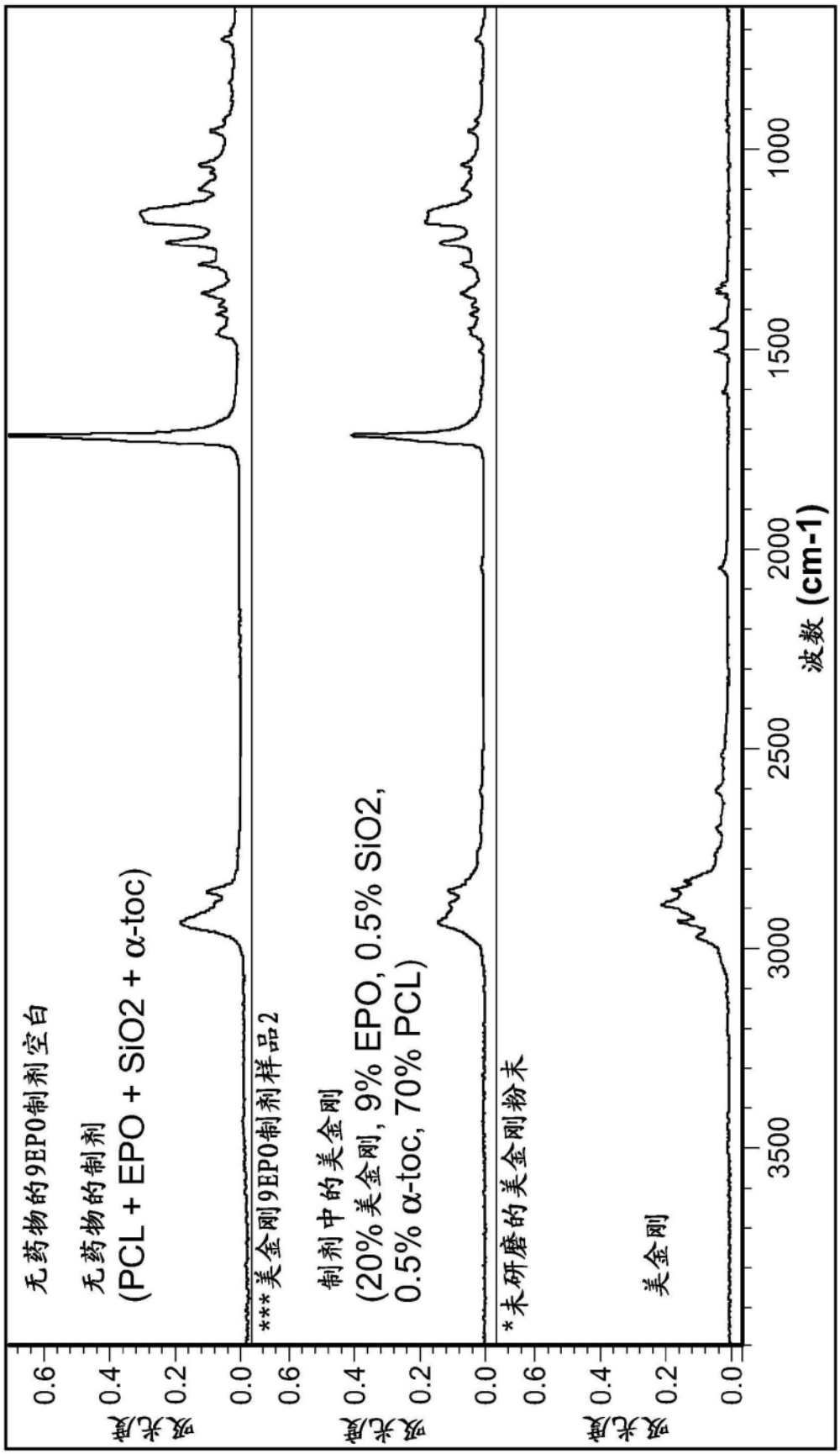

无药物的9EP0制剂空白
无药物的制剂
(PCL + EPO + SiO2 + α-toc)
***美金刚9EP0制剂样品2
制剂中的美金刚
(20% 美金刚, 9% EPO, 0.5% SiO2,
0.5% α-toc, 70% PCL)
*未研磨的美金刚粉末
美金刚
吸光度
0.0
0.2
0.4
0.6
3500
3000
2500
2000
1500
1000
波数 (cm-1)

图32

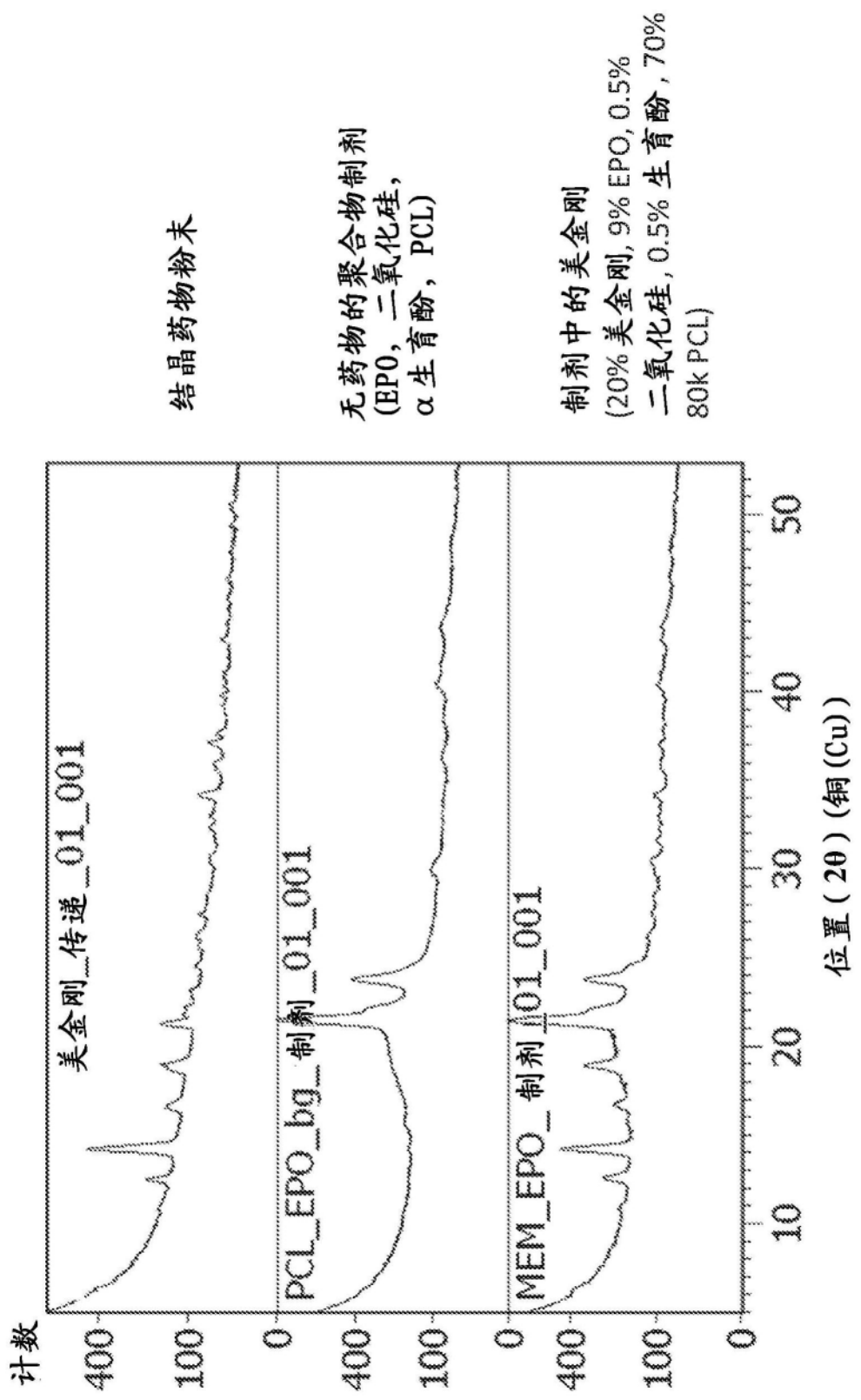

结晶药物粉末
无药物的聚合物制剂
(EPO，二氧化硅，
α生育酚，PCL)
制剂中的美金刚
(20%美金刚，9% EPO，0.5%
二氧化硅，0.5% 生育酚，70%
80k PCL)
美金刚_传递_01_001
PCL_EPO_bg_制剂_01_001
MEM_EPO_制剂_01_001
计数
400
100
0
10
20
30
40
50
位置（2θ）（铜（Cu））

图33

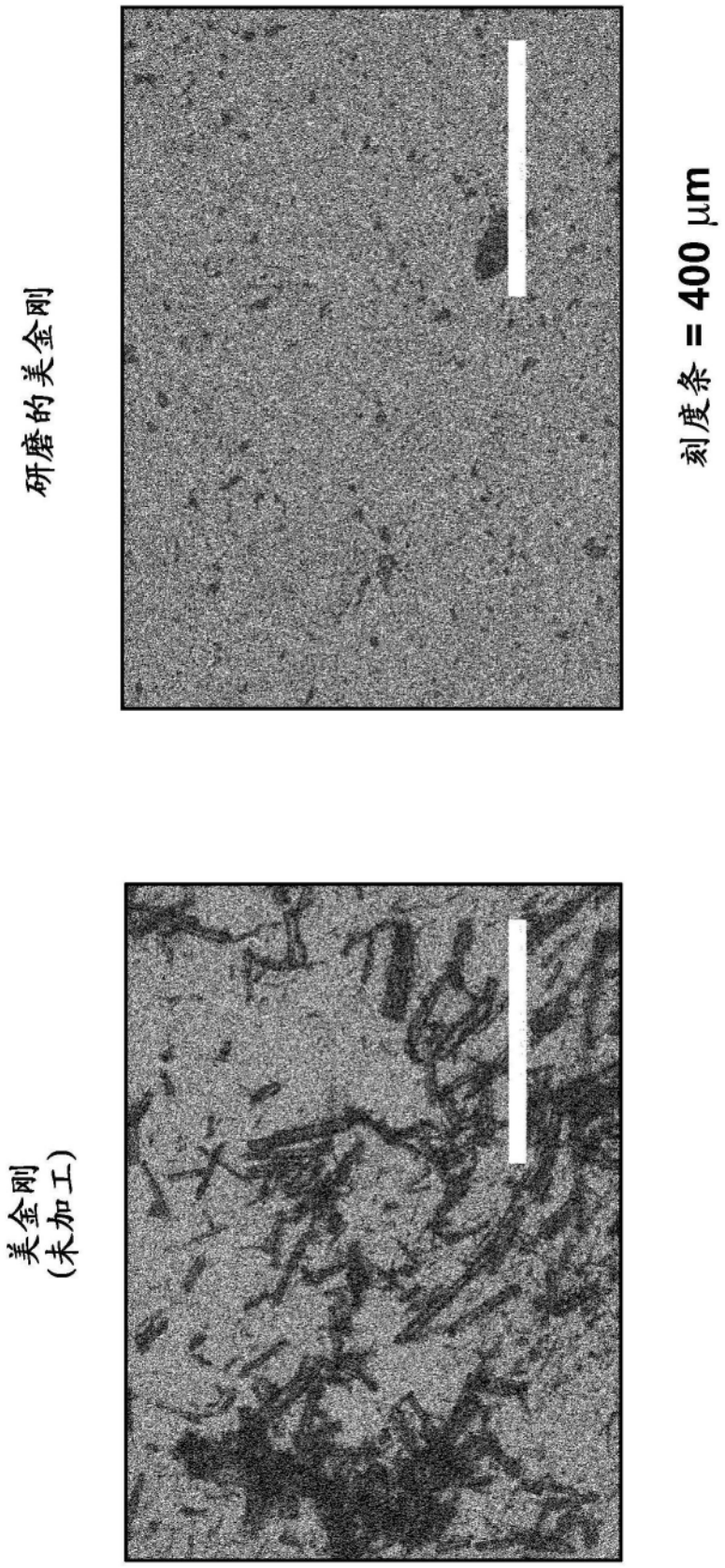


图34

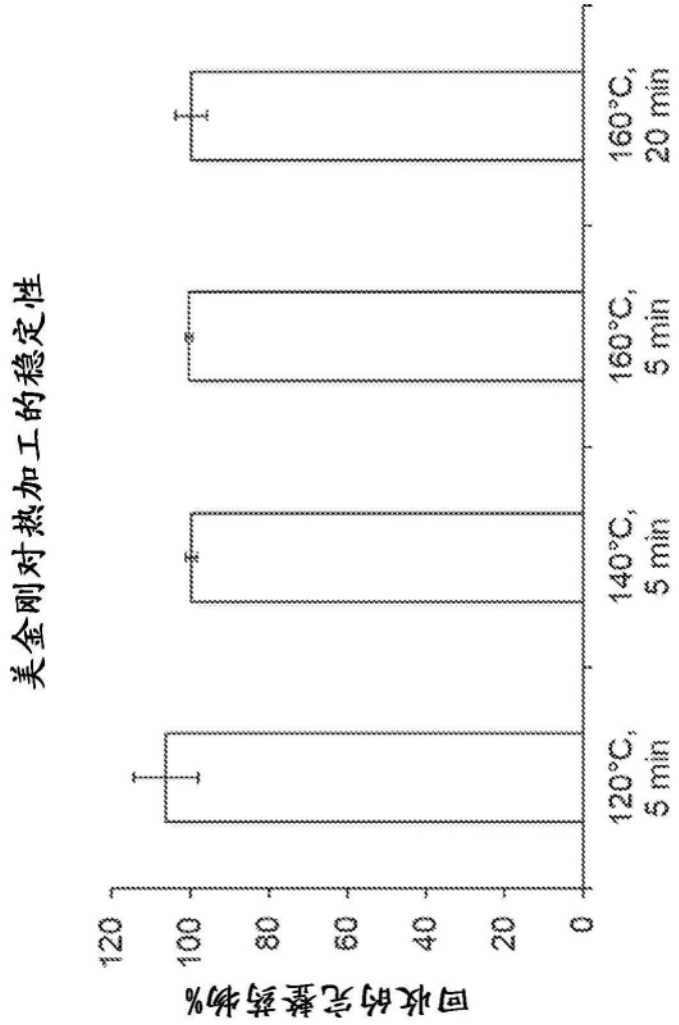
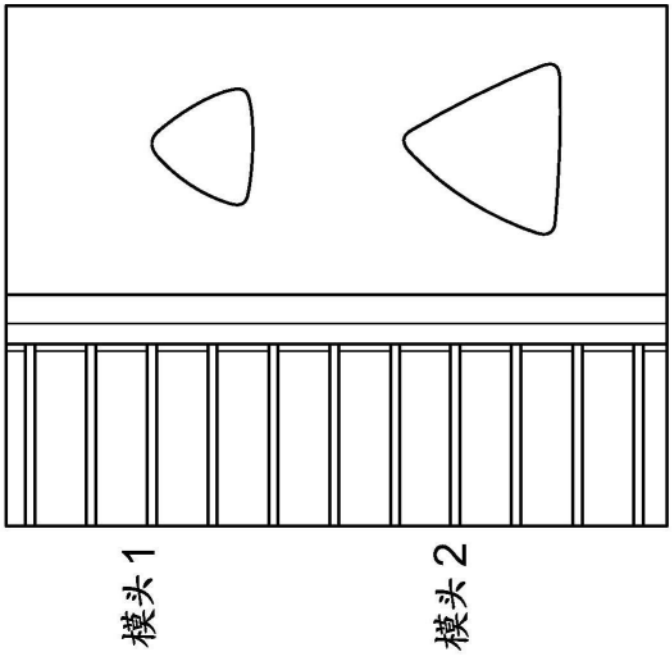

美金刚对热加工的稳定性
回收的完整药物%
120
100
80
60
40
20
0
120°C, 5 min
140°C, 5 min
160°C, 5 min
160°C, 20 min

图35



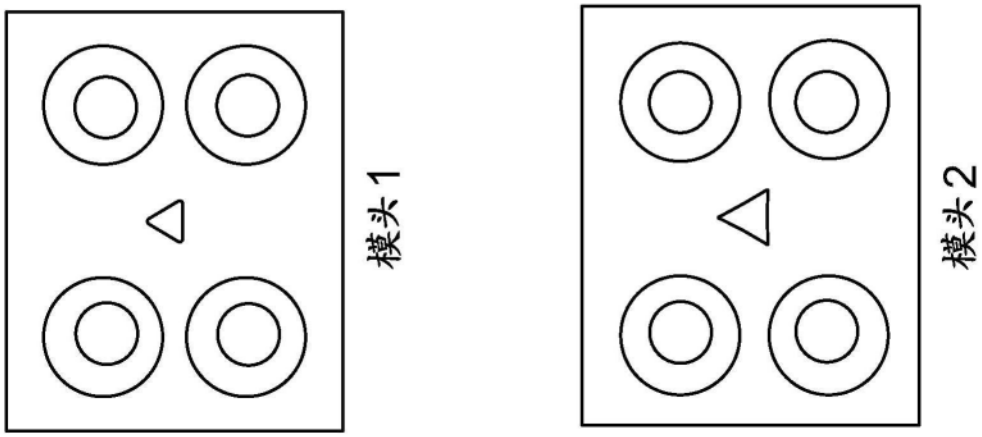


图36

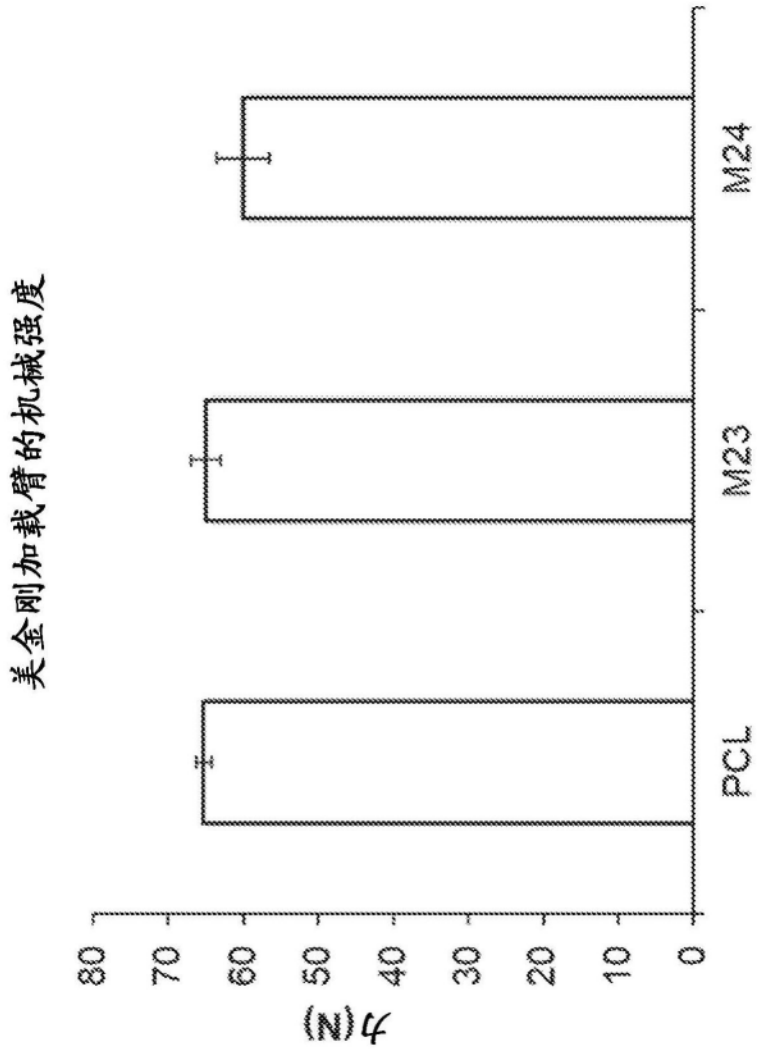


图37



猎犬#	体重(kg)	正确展开	施用后约24hr	施用后约48hr	施用后约72hr	施用后约96hr
1 (938)	25.2	是 完整	胃中完整	胃中完整	胃中完整	胃中完整
2 (357)	21.5	是 完整	胃中完整	胃中完整	胃中完整	胃中完整
3 (420)	20.7	是 1个臂消失	胃中 2个臂消失	胃中 3个臂消失	胃中 4个臂消失	胃中 4个臂消失
4 (438)	19.2	是 1个臂消失	胃中1个臂消失	胃中1个臂消失	胃中1个臂消失	胃中1个臂消失

(图38B中的表接续)

图38A

猎犬#	施用后5天	施用后6天	施用后7天	施用后9天	施用后11天	施用后14天
1 (938)	胃中完整	胃中完整	胃中完整	胃中2个臂消失	胃中3个臂消失	通过
2 (357)	通过					
3 (420)	肠中6个臂消失	通过				
4 (438)	胃中6个臂消失	胃中6个臂消失	胃中3个消失，肠中1个臂消失	胃中3个臂消失	通过	

(来自图38A的表续)

图38B

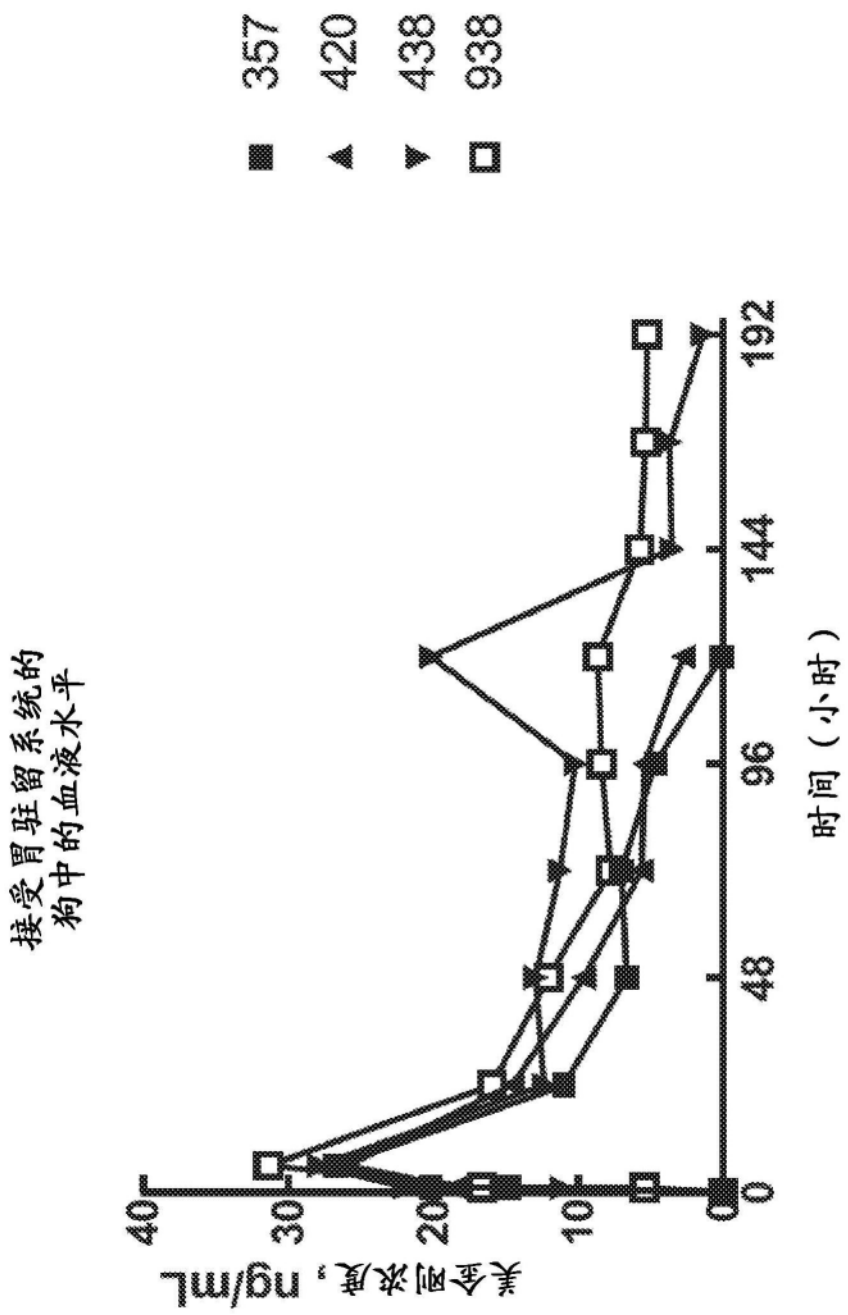

357
420
438
938
接受胃驻留系统的
狗中的血液水平
美金刚浓度，ng/mL
40
30
20
10
0
0
48
96
144
192
时间（小时）

图39A

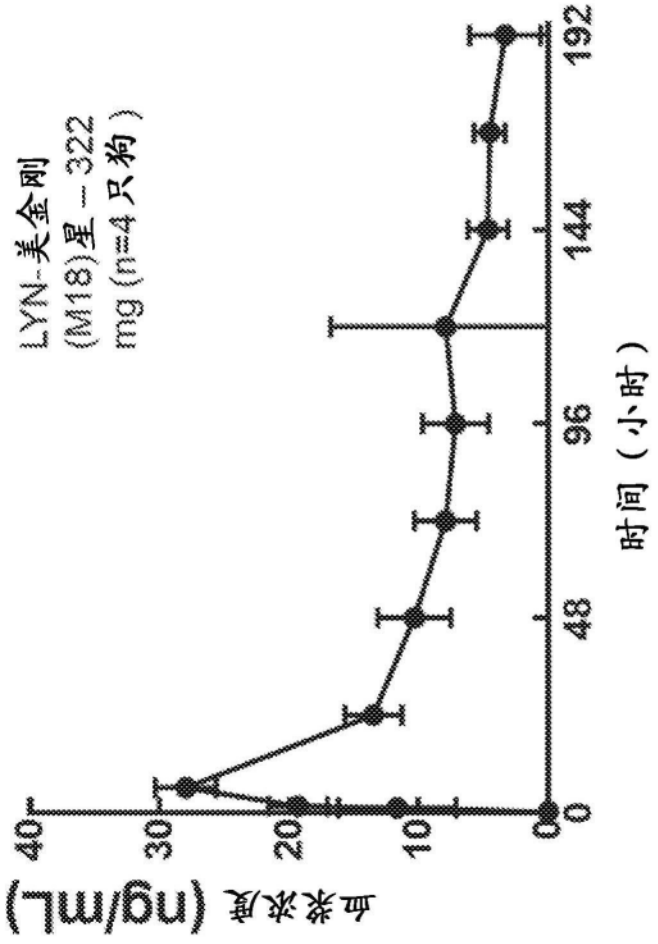

LYN-美金刚
(M18)星－322
mg (n=4只狗)
血浆浓度 (ng/mL)
40
30
20
10
0
0
48
96
144
192
时间（小时）

图39B

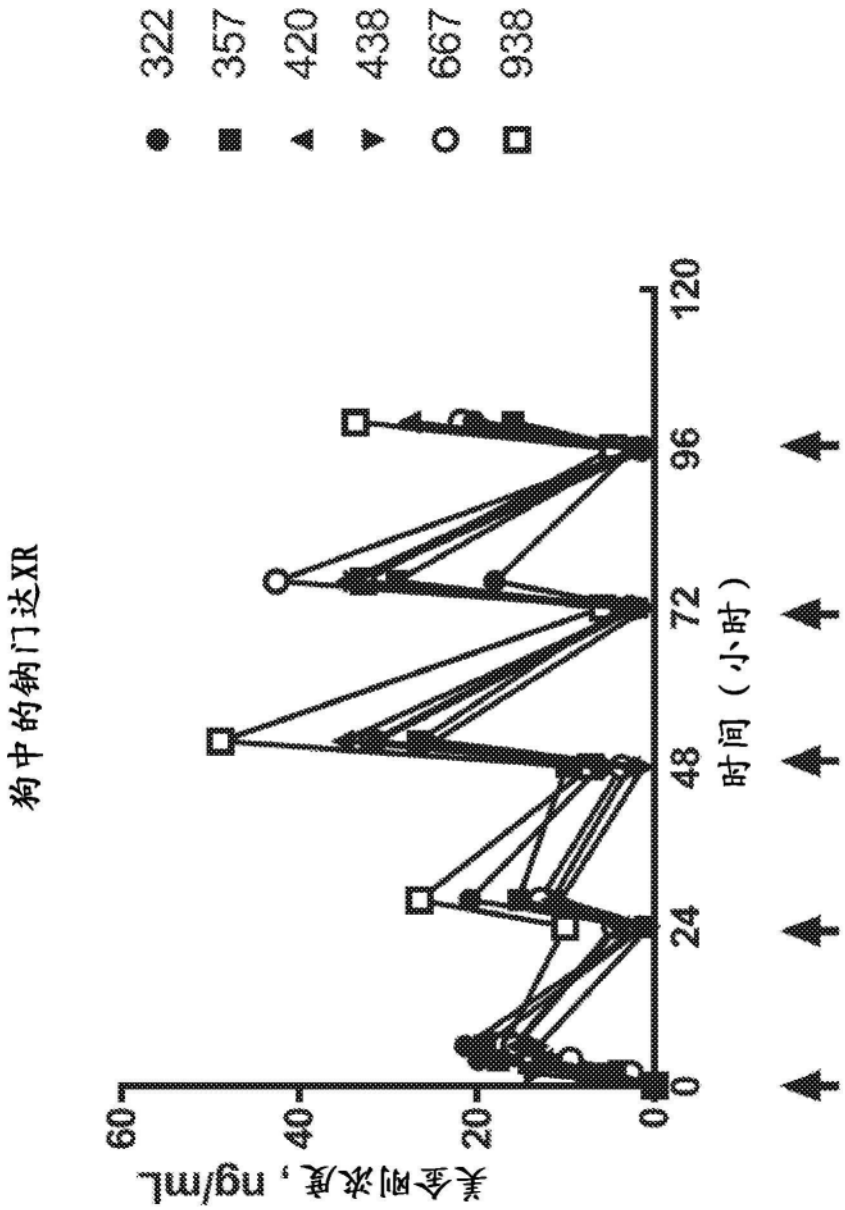

322
357
420
438
667
938
狗中的纳门达XR
0
20
40
60
0
24
48
72
96
120
时间（小时）
美金刚浓度，ng/mL

图40

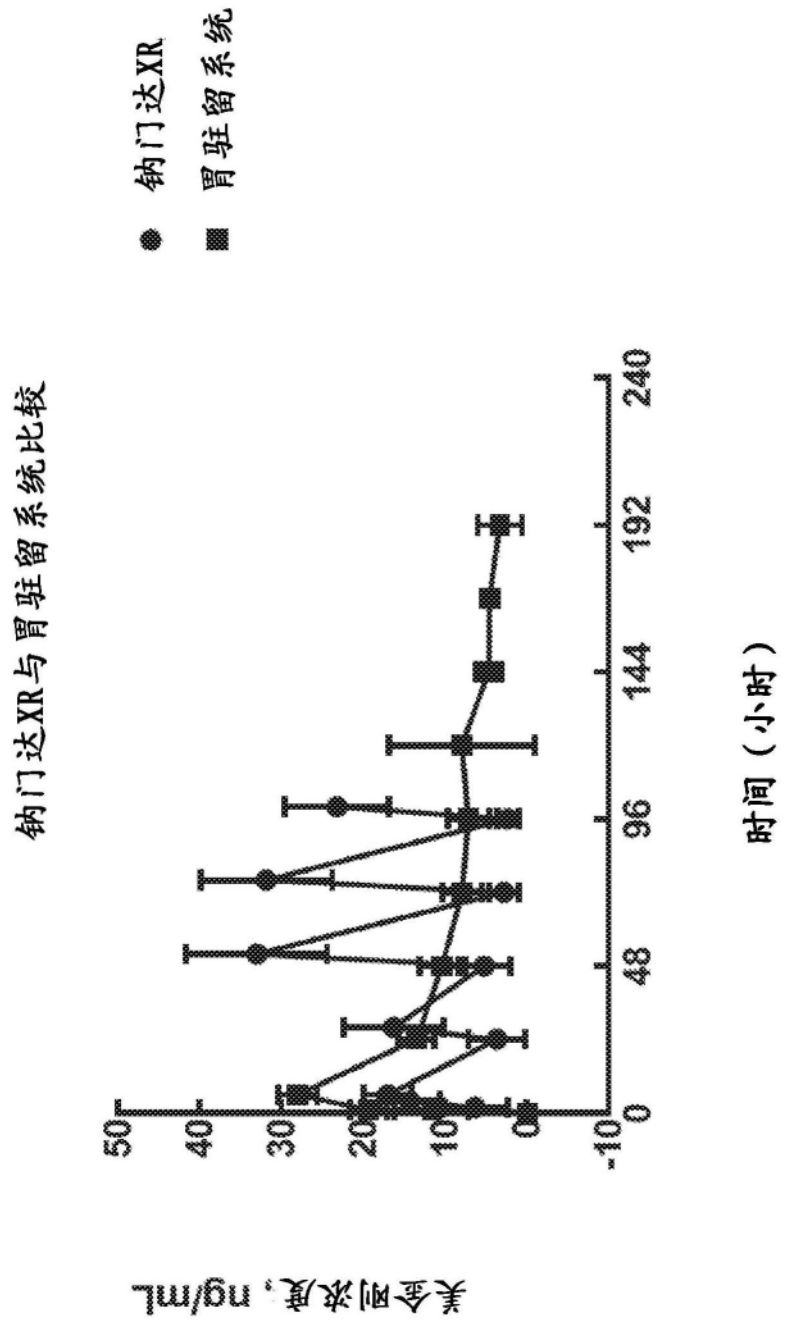

钠门达XR与胃驻留系统比较
钠门达XR
胃驻留系统
50
40
30
20
10
0
-10
0
48
96
144
192
240
时间（小时）
药物浓度，ng/mL

图41

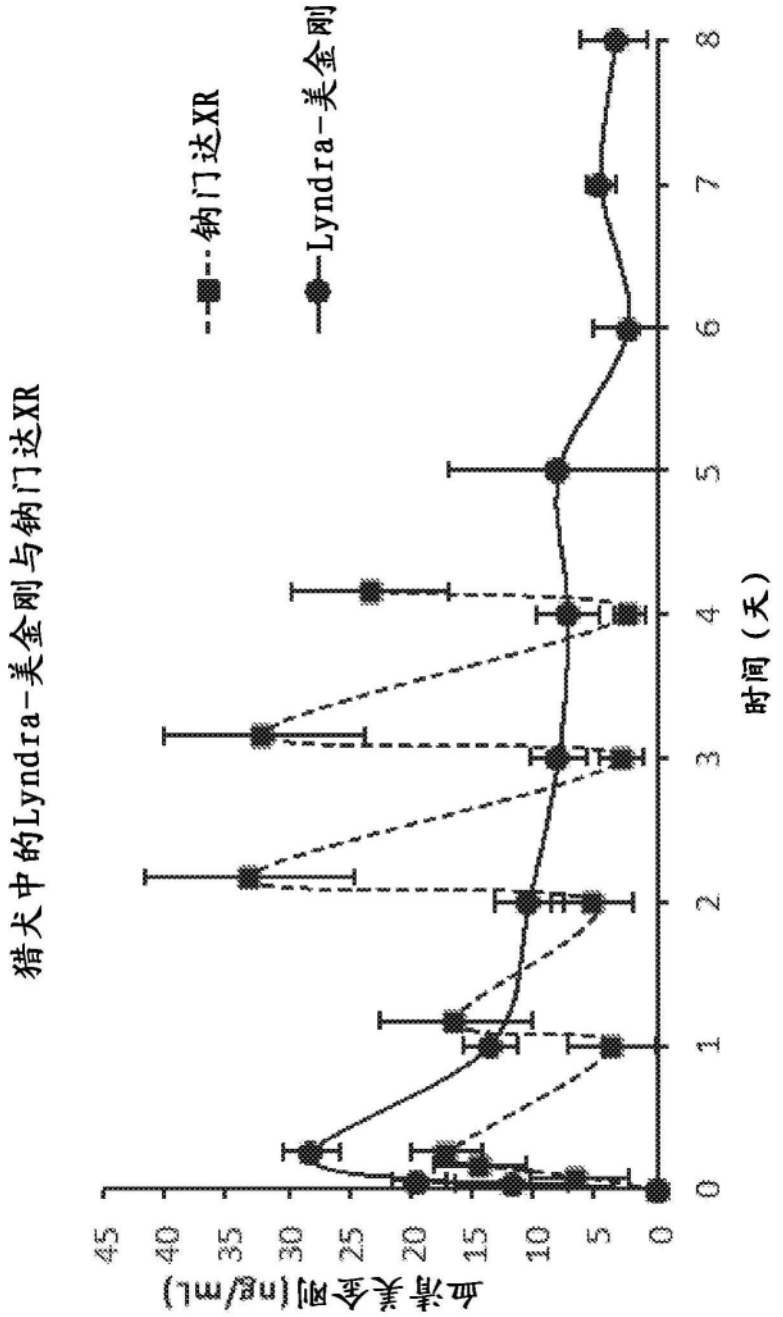

猎犬中的Lyndra-美金刚与纳门达XR
纳门达XR
Lyndra-美金刚
血清美金刚(ng/mL)
时间(天)
0
5
10
15
20
25
30
35
40
45
0
1
2
3
4
5
6
7
8

图42

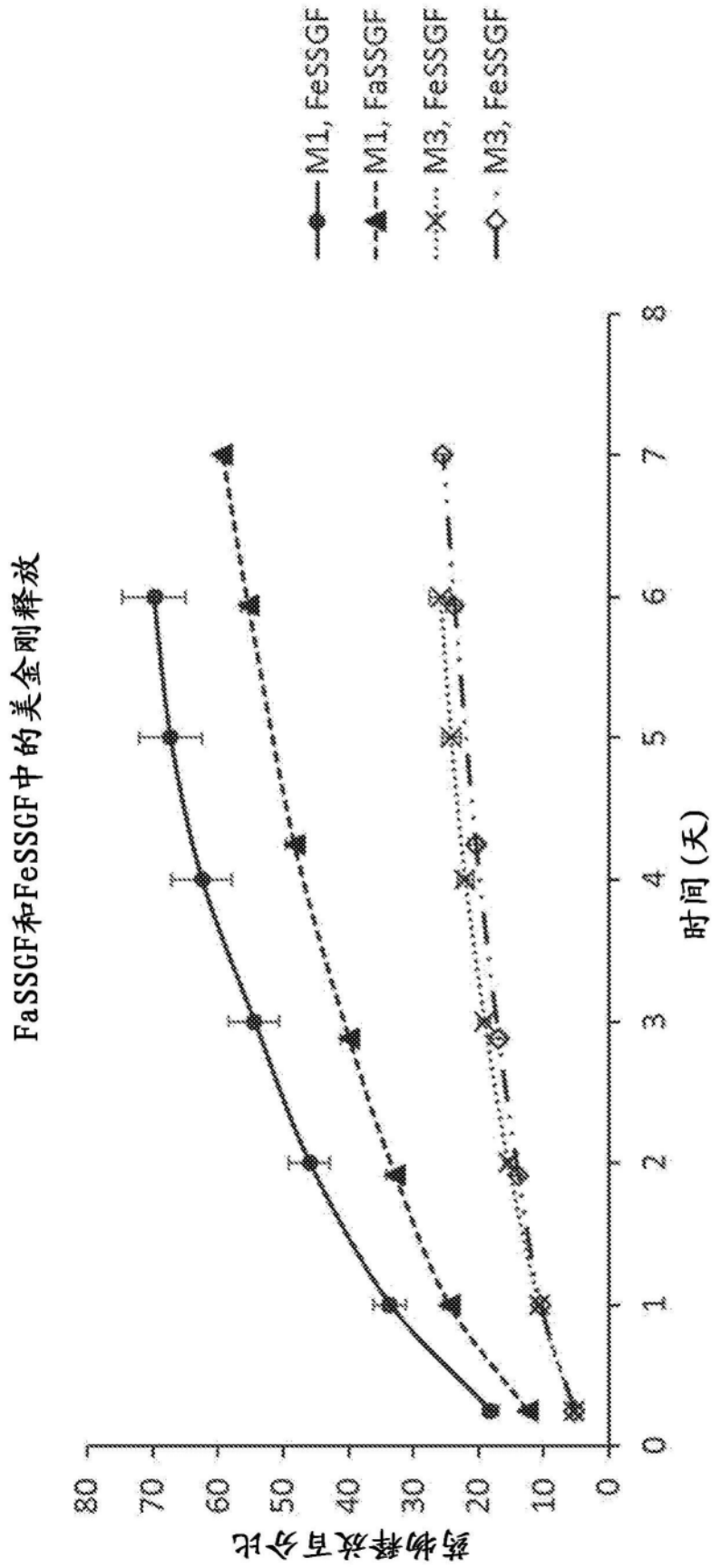

FaSSGF和FeSSGF中的美金刚释放
药物释放百分比
时间(天)
M1, FeSSGF
M1, FaSSGF
M3, FeSSGF
M3, FeSSGF
0
10
20
30
40
50
60
70
80
0
1
2
3
4
5
6
7
8

图43

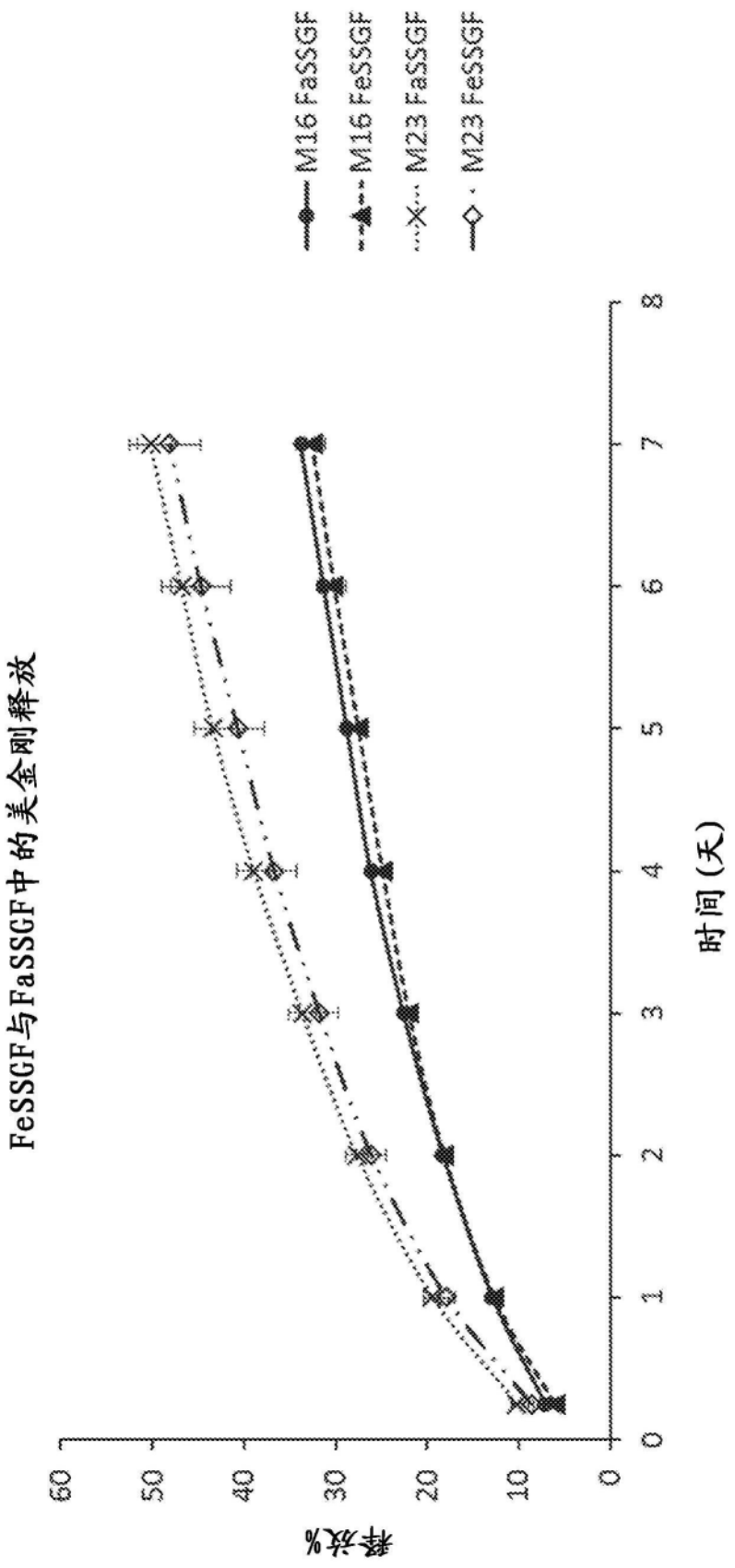

FeSSGF与FaSSGF中的美金刚释放
M16 FaSSGF
M16 FeSSGF
M23 FaSSGF
M23 FeSSGF
释放%
时间(天)
0
10
20
30
40
50
60
0
1
2
3
4
5
6
7
8

图44

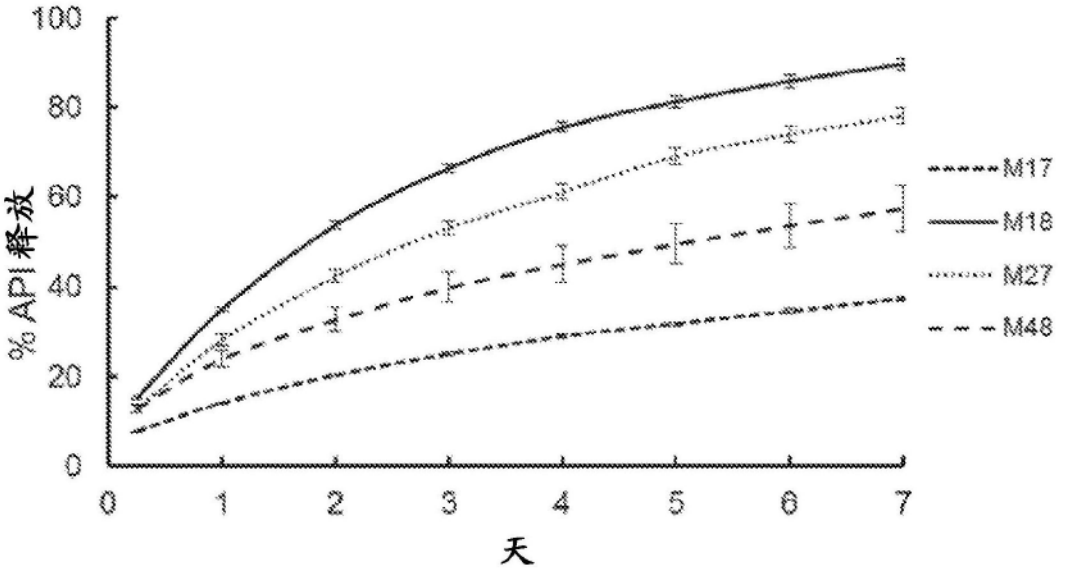

100
80
60
40
20
0
% API 释放
0
1
2
3
4
5
6
7
天
M17
M18
M27
M48

图45A

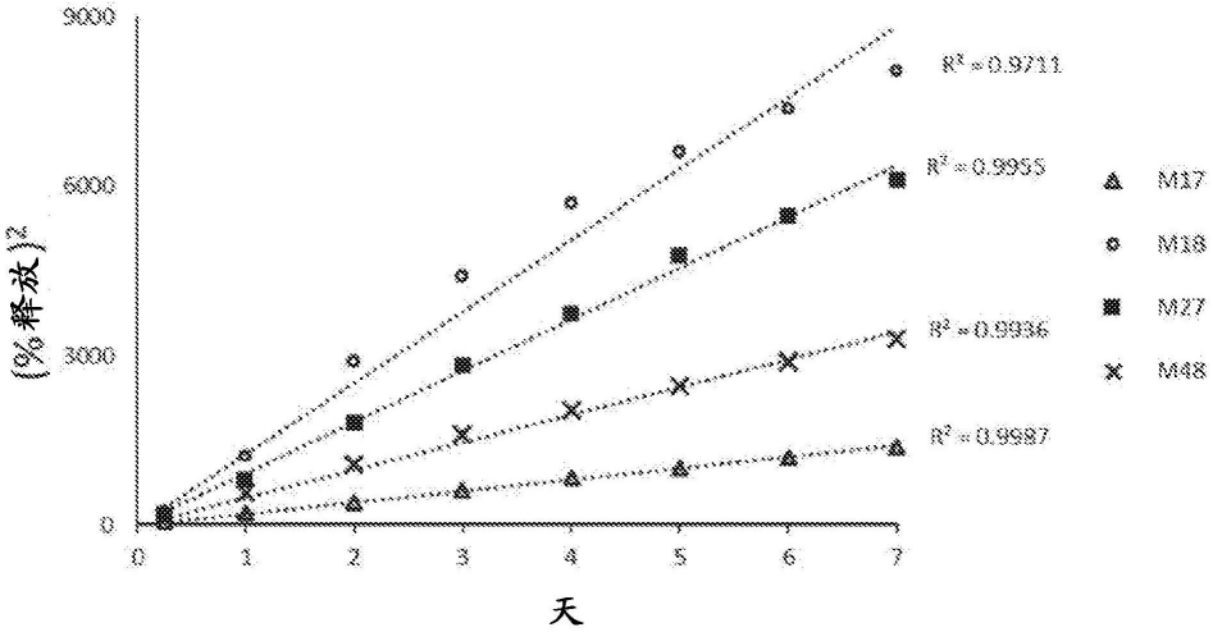

9000
6000
3000
0
{% 释放}2
0
1
2
3
4
5
6
7
天
R² = 0.9711
R² = 0.9955
R² = 0.9936
R² = 0.9987
M17
M18
M27
M48

图45B

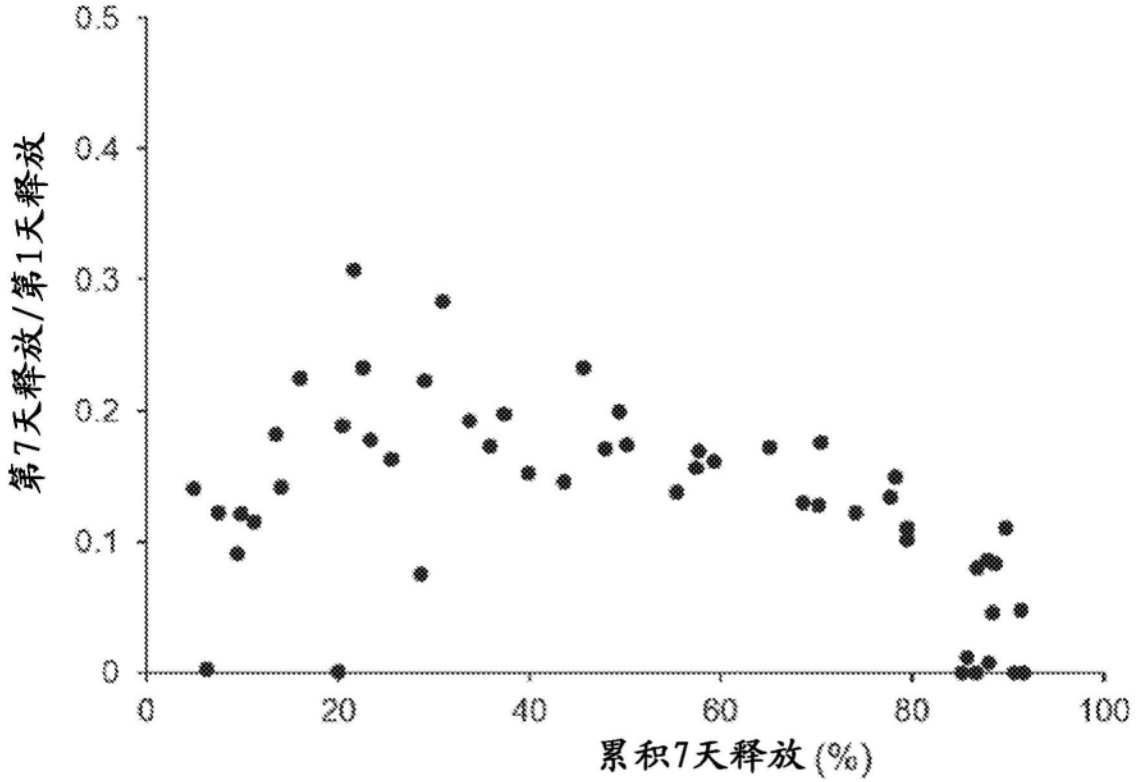


图45C

涂层识别符	涂层溶液组成
C5	1g Eudragit RS, 3 mL二氯甲烷
C8	1g PCL 55K, 6 mL二氯甲烷
C31	1.5 g醋酸纤维素，15mL丙酮
C25	1g乙基纤维素，15mL丙酮

图46A

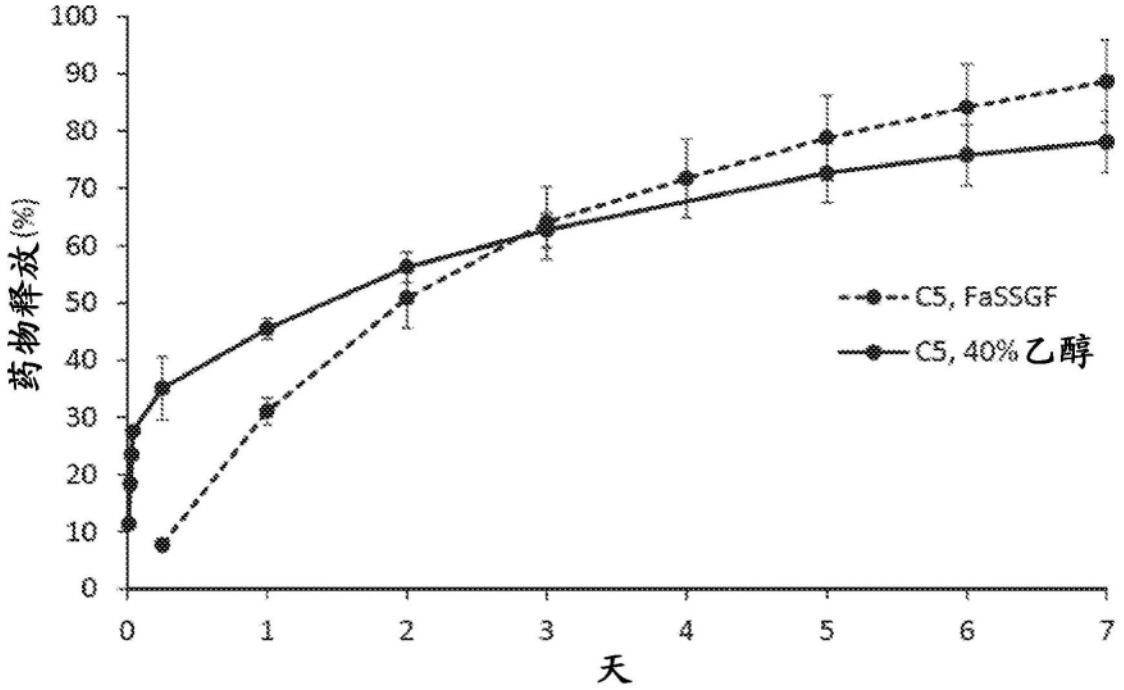


图46B

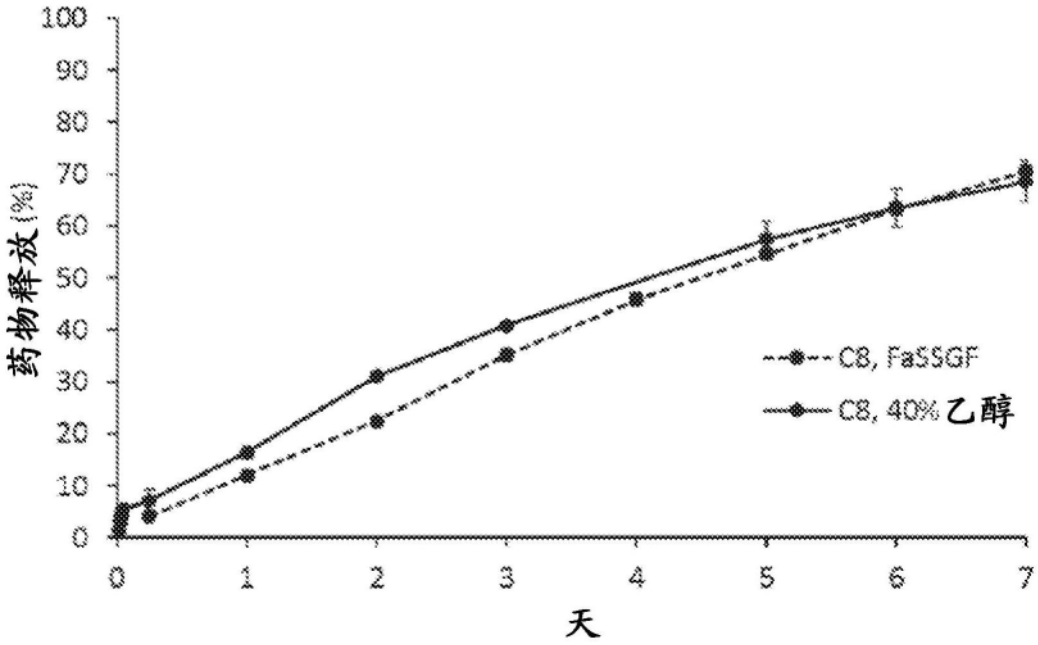


图46C

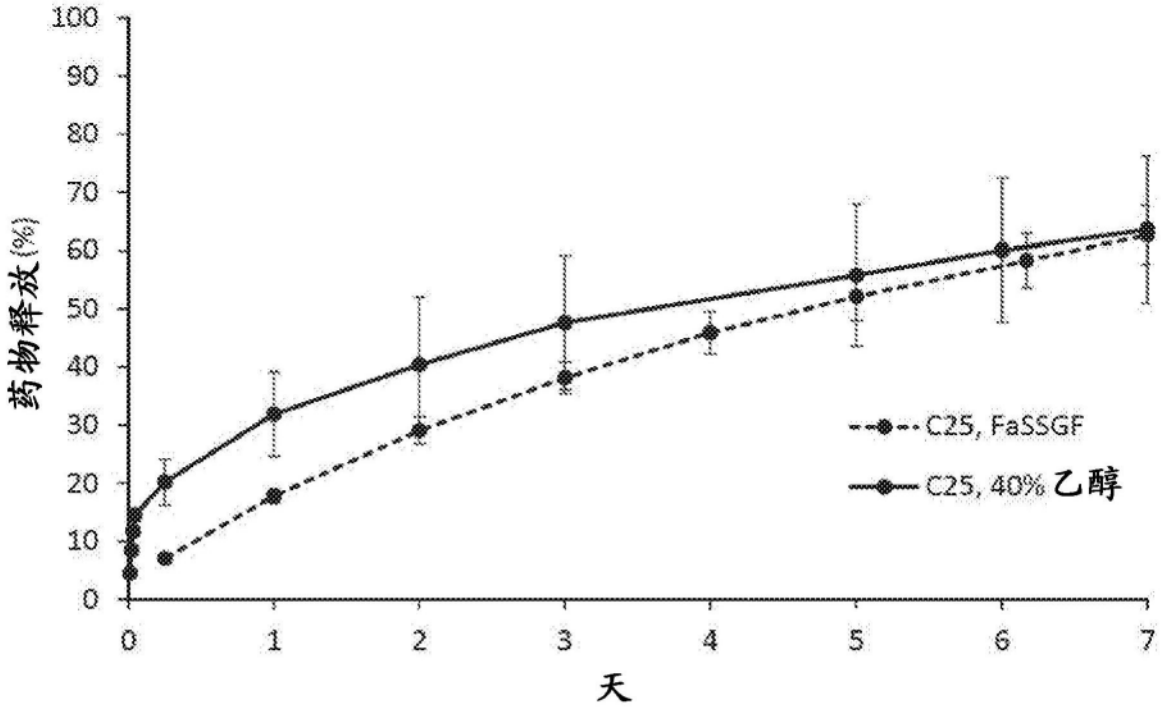

药物释放(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
7
天
C25, FaSSGF
C25, 40% 乙醇

图46D

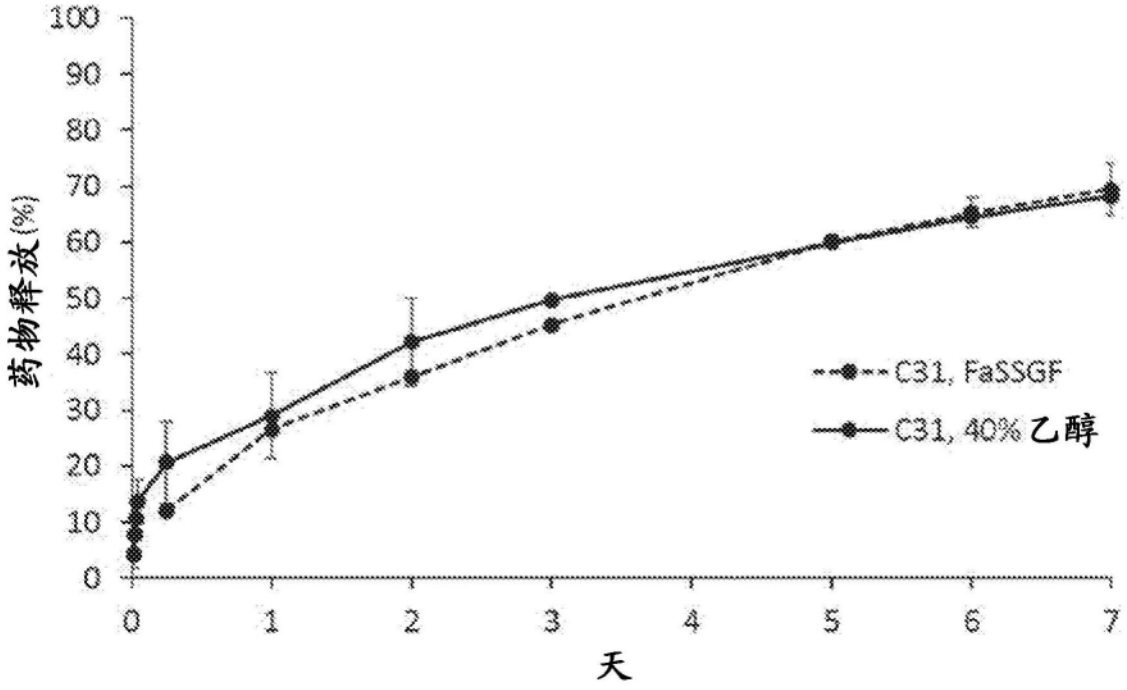

药物释放(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
7
天
C31, FaSSGF
C31, 40% 乙醇

图46E

溶剂	测定的最大PCL浓度	溶出条件	涂层外观	涂层性能
二氯甲烷	至多 25% w/v	在室温下以分钟计的PCL溶出	在低 PCL 浓度下可接受，在>10%w/v时不均匀	能够调节释放特性
乙酸乙酯	至多 15% w/v	需要加热至40℃几小时用于溶出，冷却至室温后缓慢沉淀	可接受	能够调节释放特性
丙酮	至多 10% w/v	需要加热至40℃几小时用于溶出，冷却至室温后缓慢沉淀	外观不均匀，可能难以粘附至下面的基质	对释放特性没有可靠的控制

图47

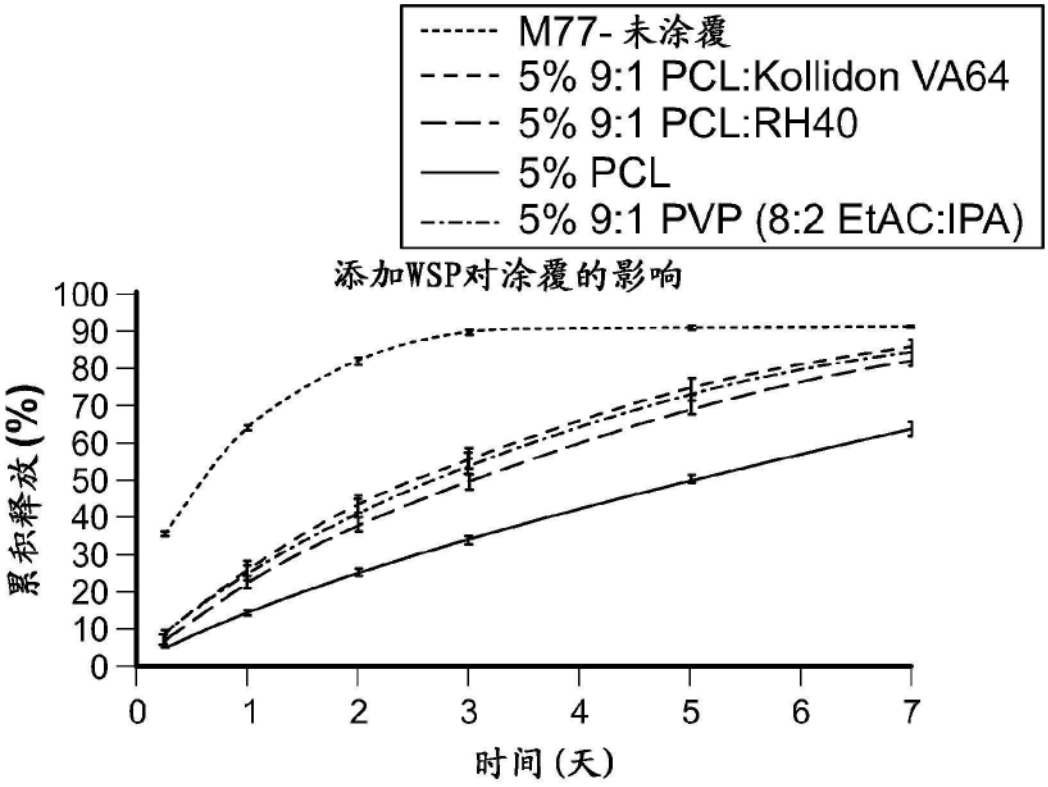

M77-未涂覆
5% 9:1 PCL:Kollidon VA64
5% 9:1 PCL:RH40
5% PCL
5% 9:1 PVP (8:2 EtAC:IPA)
添加WSP对涂覆的影响
累积释放(%)
时间(天)

图48

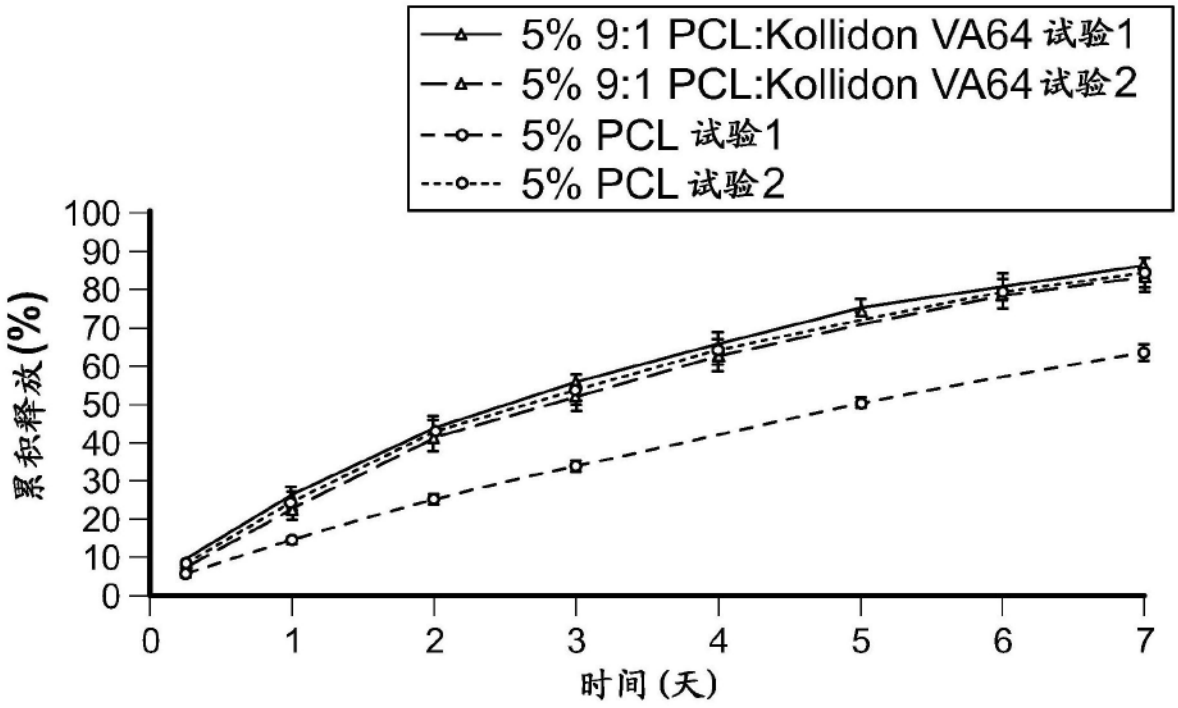

5% 9:1 PCL:Kollidon VA64 试验1
5% 9:1 PCL:Kollidon VA64 试验2
5% PCL 试验1
5% PCL 试验2
累积释放(%)
时间(天)

图49

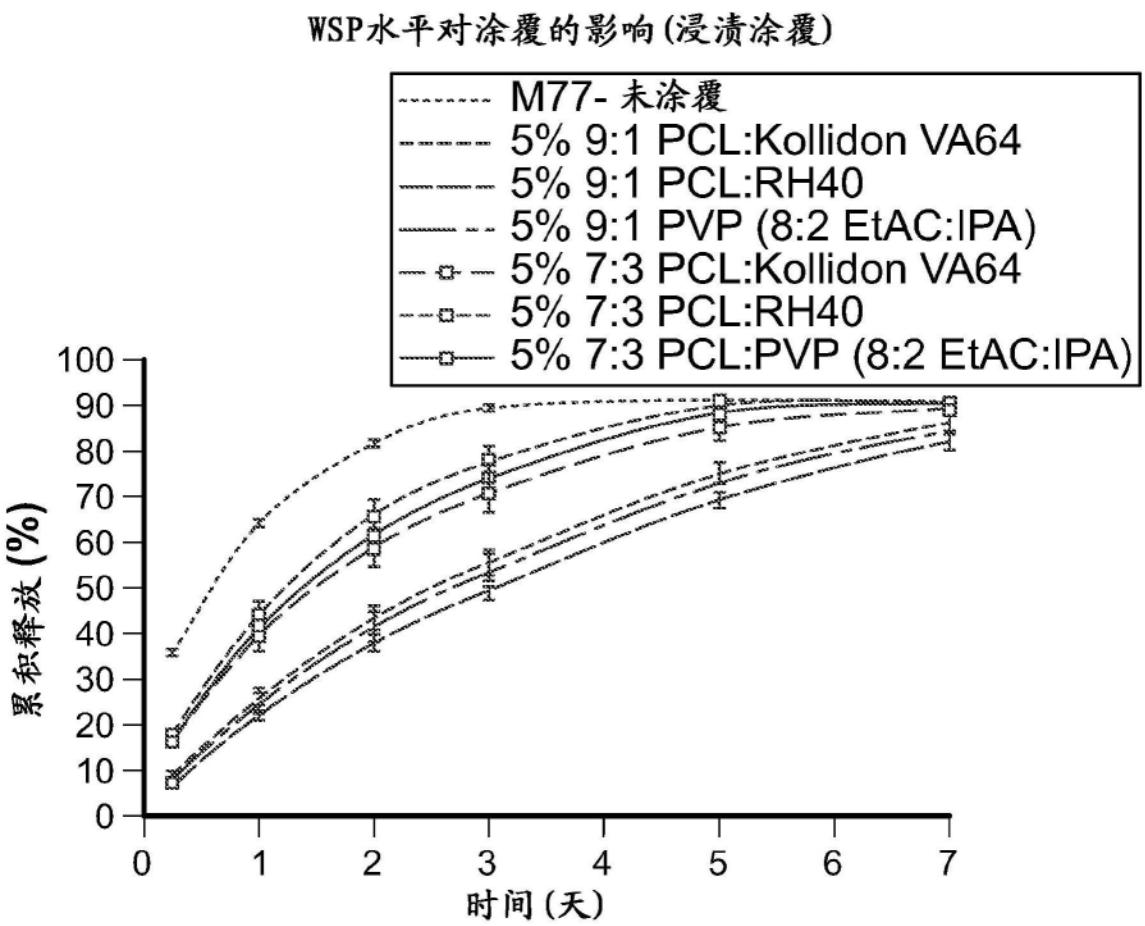

WSP水平对涂覆的影响(浸渍涂覆)
M77- 未涂覆
5% 9:1 PCL:Kollidon VA64
5% 9:1 PCL:RH40
5% 9:1 PVP (8:2 EtAC:IPA)
5% 7:3 PCL:Kollidon VA64
5% 7:3 PCL:RH40
5% 7:3 PCL:PVP (8:2 EtAC:IPA)
累积释放 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
7
时间 (天)

图50

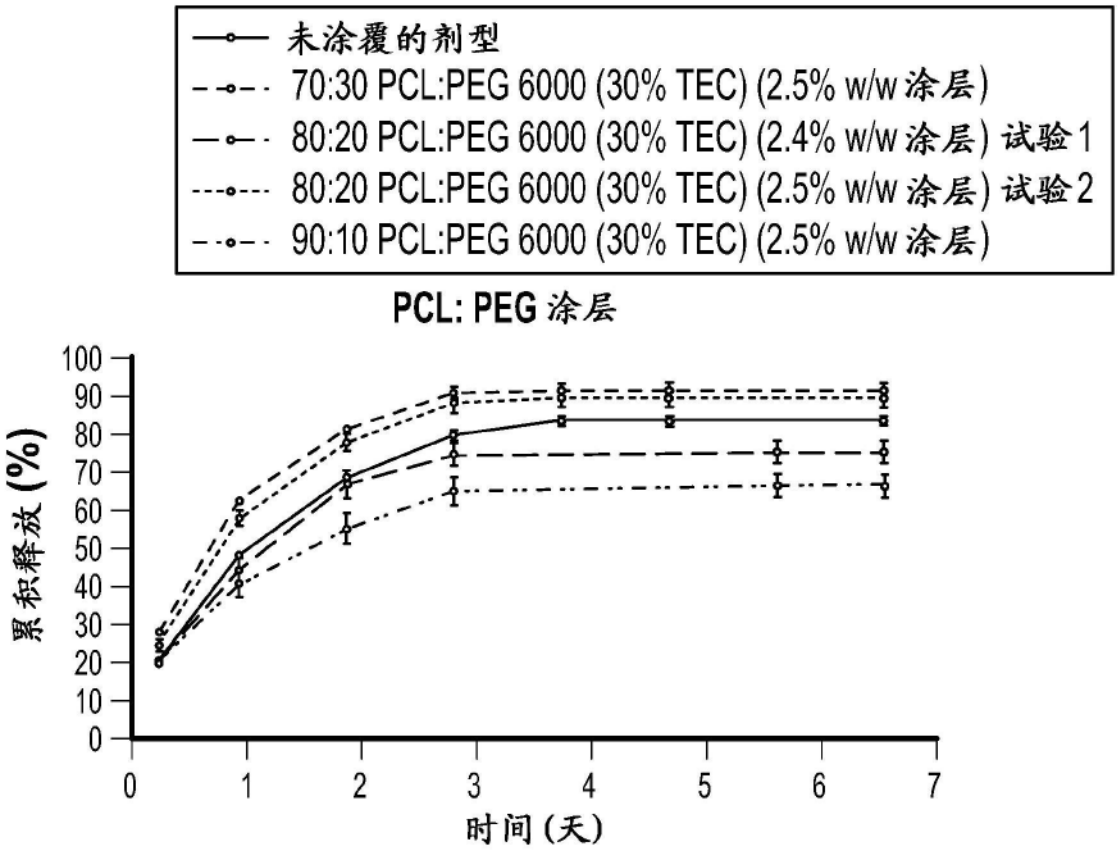

未涂覆的剂型
70:30 PCL:PEG 6000 (30% TEC) (2.5% w/w 涂层)
80:20 PCL:PEG 6000 (30% TEC) (2.4% w/w 涂层) 试验1
80:20 PCL:PEG 6000 (30% TEC) (2.5% w/w 涂层) 试验2
90:10 PCL:PEG 6000 (30% TEC) (2.5% w/w 涂层)
PCL: PEG 涂层
累积释放 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
7
时间 (天)

图51

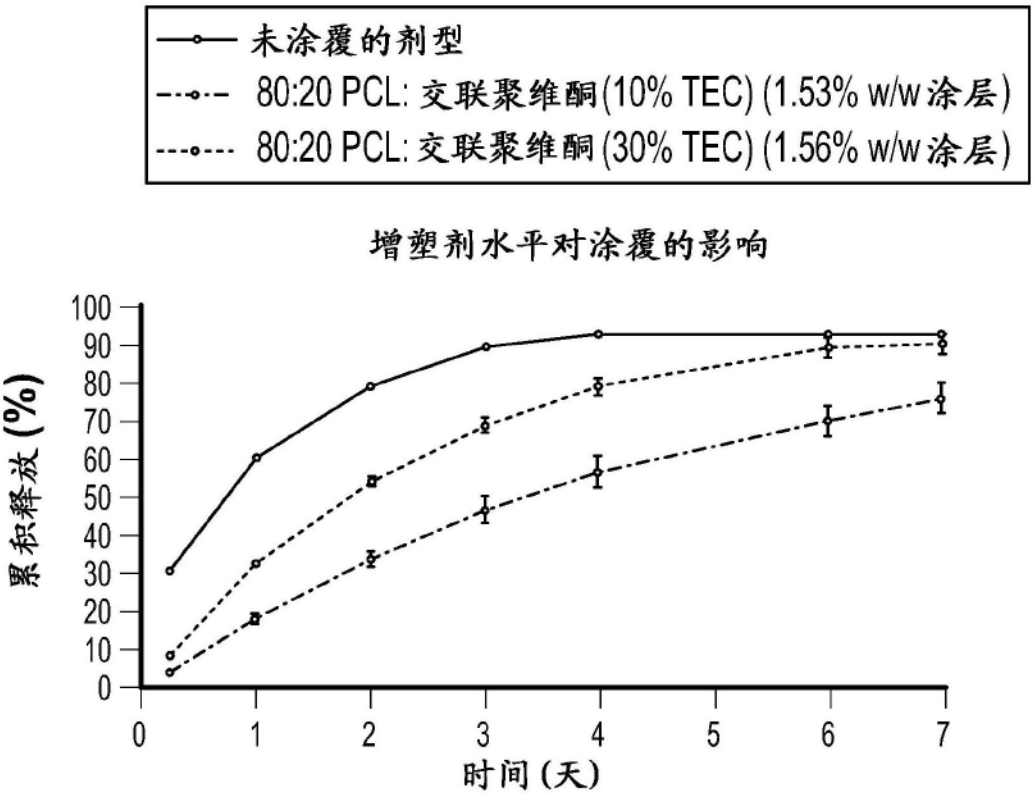

未涂覆的剂型
80:20 PCL: 交联聚维酮(10% TEC) (1.53% w/w涂层)
80:20 PCL: 交联聚维酮(30% TEC) (1.56% w/w涂层)
增塑剂水平对涂覆的影响
累积释放 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
7
时间 (天)

图52A

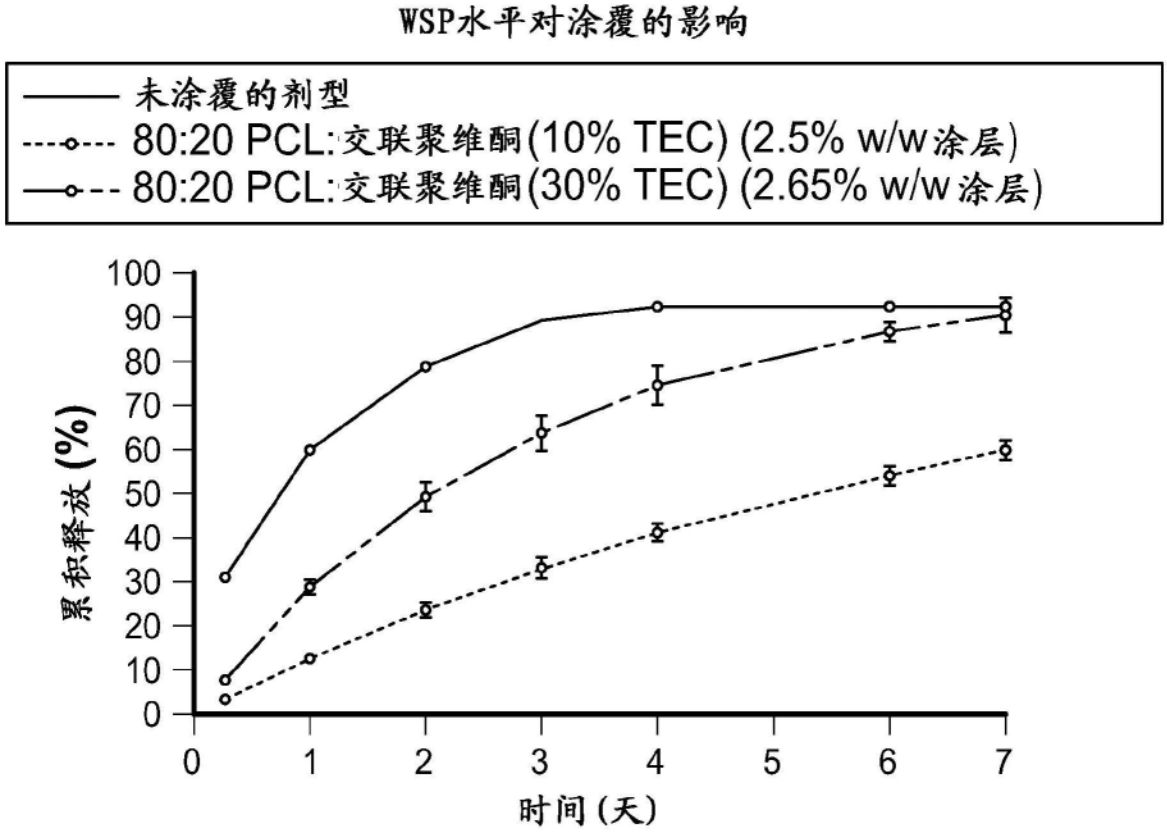

WSP水平对涂覆的影响
未涂覆的剂型
80:20 PCL:交联聚维酮(10% TEC) (2.5% w/w涂层)
80:20 PCL:交联聚维酮(30% TEC) (2.65% w/w涂层)
累积释放 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
7
时间 (天)

图52B

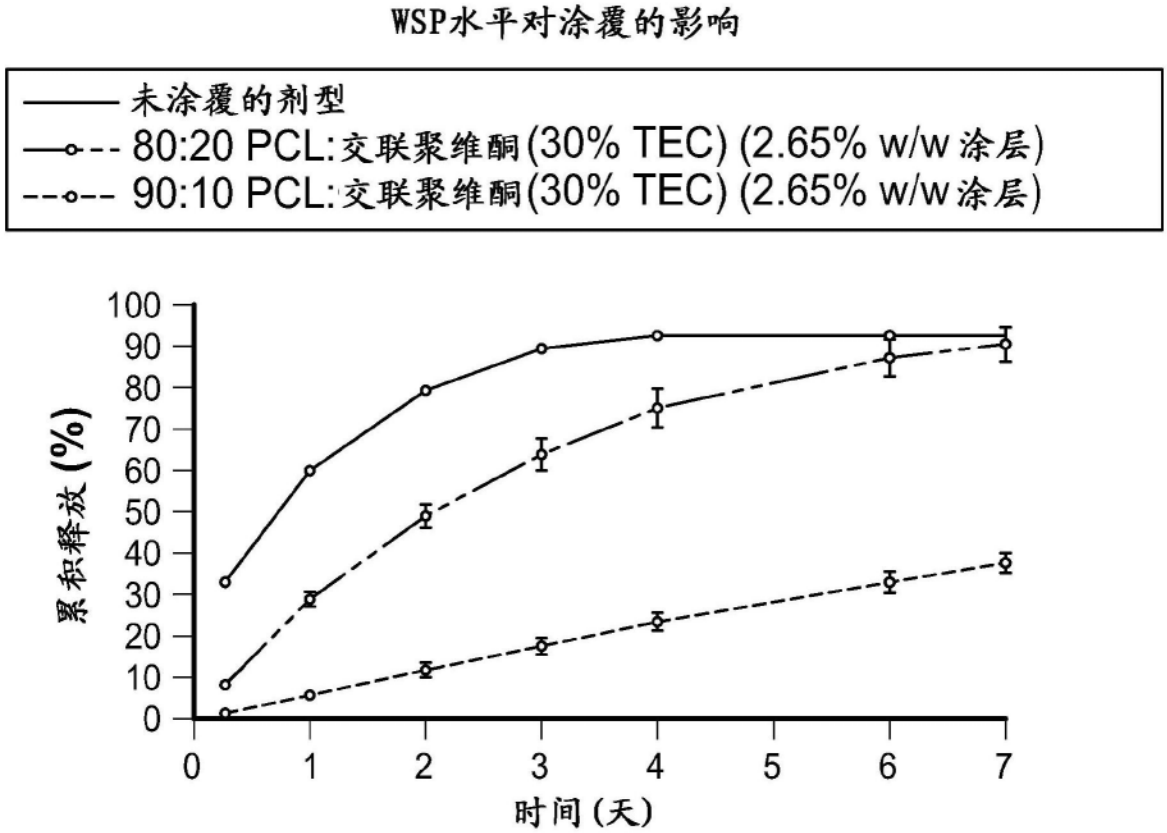

WSP水平对涂覆的影响
未涂覆的剂型
80:20 PCL:交联聚维酮(30% TEC) (2.65% w/w 涂层)
90:10 PCL:交联聚维酮(30% TEC) (2.65% w/w 涂层)
累积释放 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
7
时间(天)

图53A

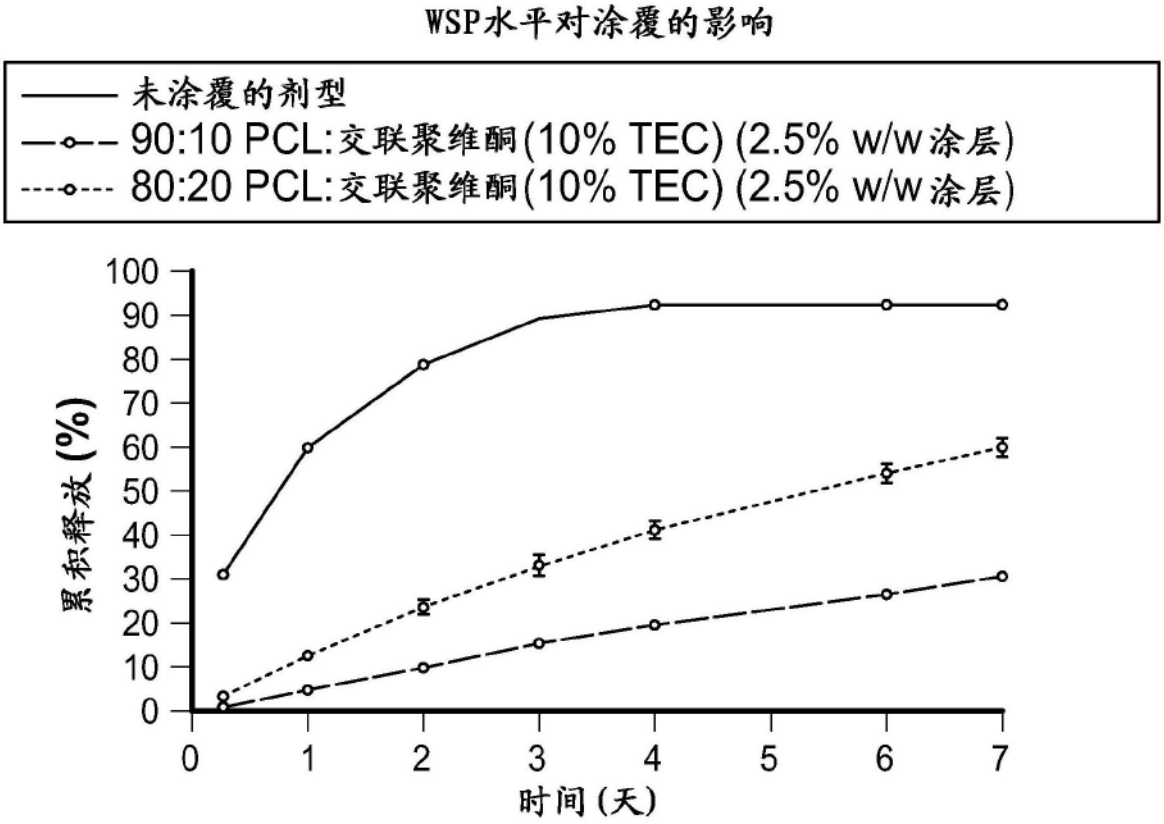

WSP水平对涂覆的影响
未涂覆的剂型
90:10 PCL:交联聚维酮(10% TEC) (2.5% w/w涂层)
80:20 PCL:交联聚维酮(10% TEC) (2.5% w/w涂层)
累积释放 (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
7
时间 (天)

图53B

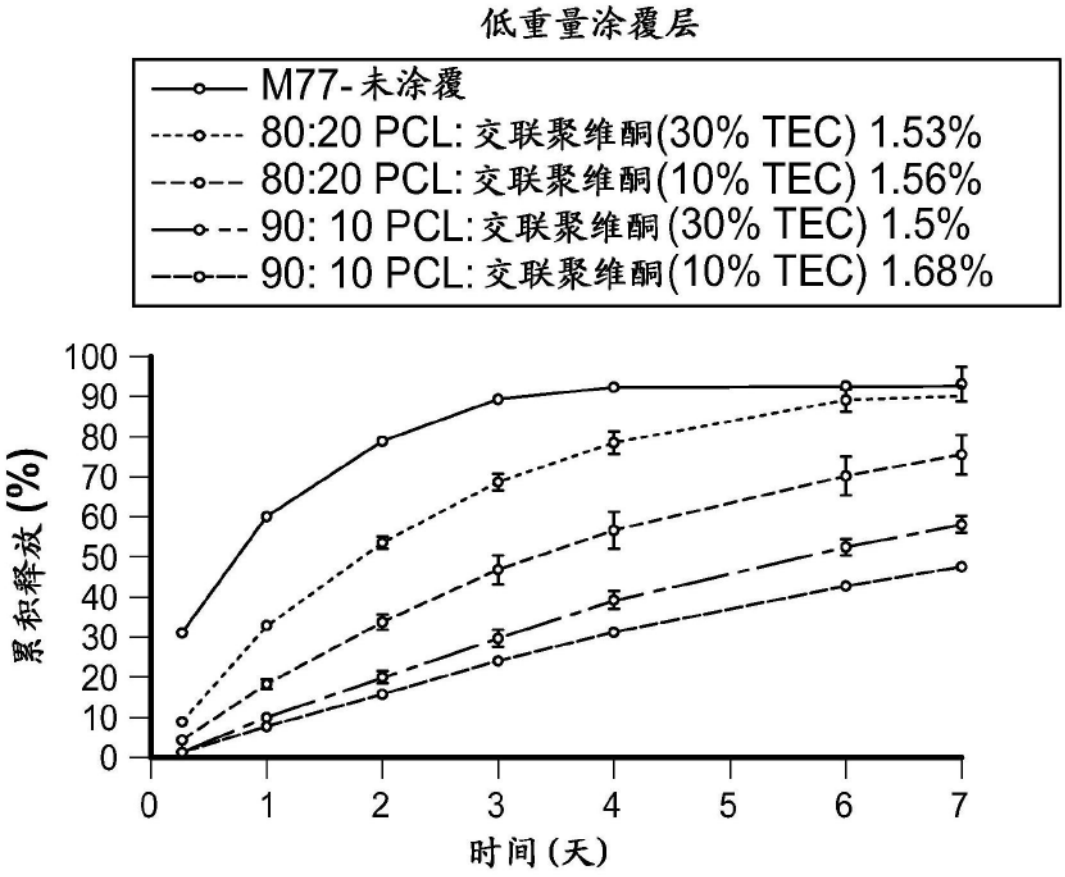

低重量涂覆层
M77-未涂覆
80:20 PCL:交联聚维酮(30% TEC) 1.53%
80:20 PCL:交联聚维酮(10% TEC) 1.56%
90: 10 PCL:交联聚维酮(30% TEC) 1.5%
90: 10 PCL:交联聚维酮(10% TEC) 1.68%
累积释放(%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0
1
2
3
4
5
6
7
时间(天)

图54

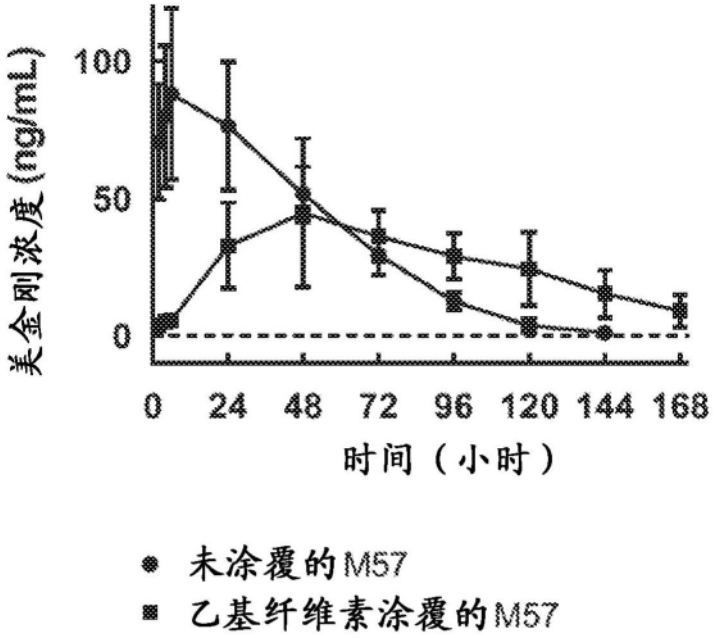
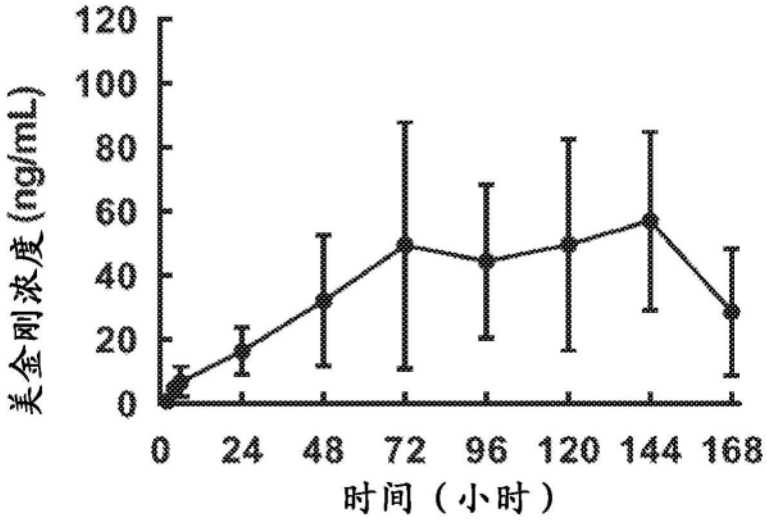
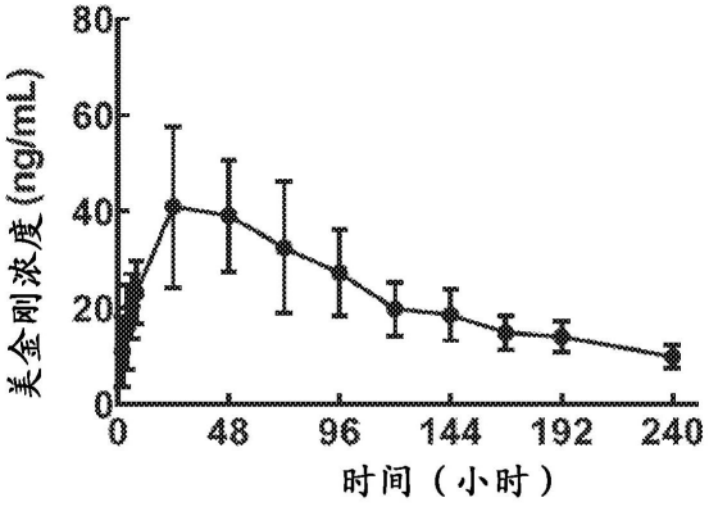

美金刚浓度(ng/mL)
100
50
0
0
24
48
72
96
120
144
168
时间（小时）
未涂覆的M57
乙基纤维素涂覆的M57

图55



● PCL 涂覆的M69

图56



● PCL 涂覆的M77

图57

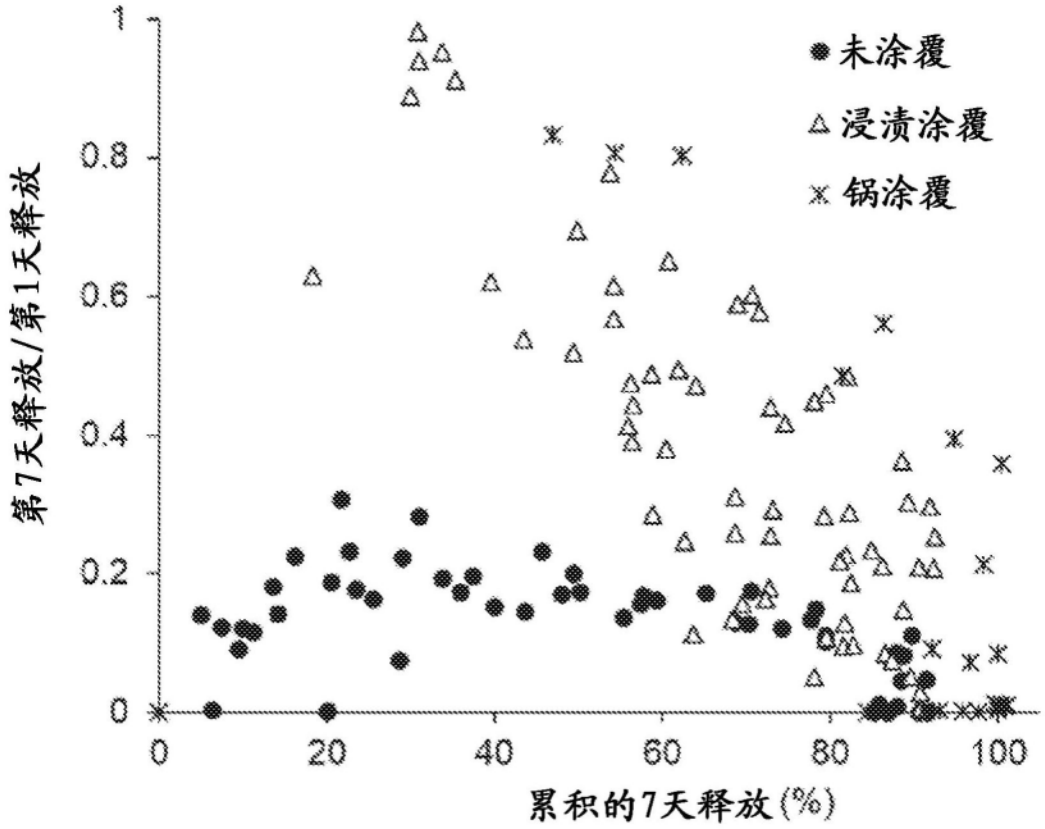


图58

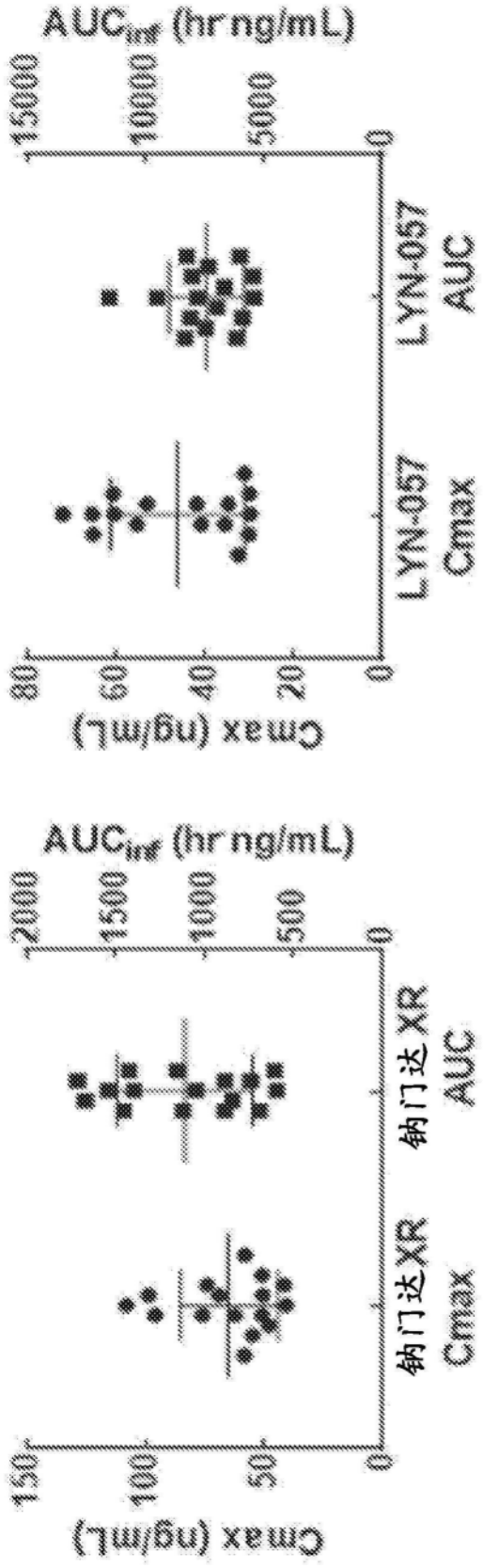

AUCinf (hr ng/mL)
15000
10000
5000
0
LYN-057 AUC
LYN-057 Cmax
80
60
40
20
0
Cmax (ng/mL)
AUCinf (hr ng/mL)
2000
1500
1000
500
0
钠门达 XR AUC
钠门达XR Cmax
150
100
50
0
Cmax (ng/mL)

图59

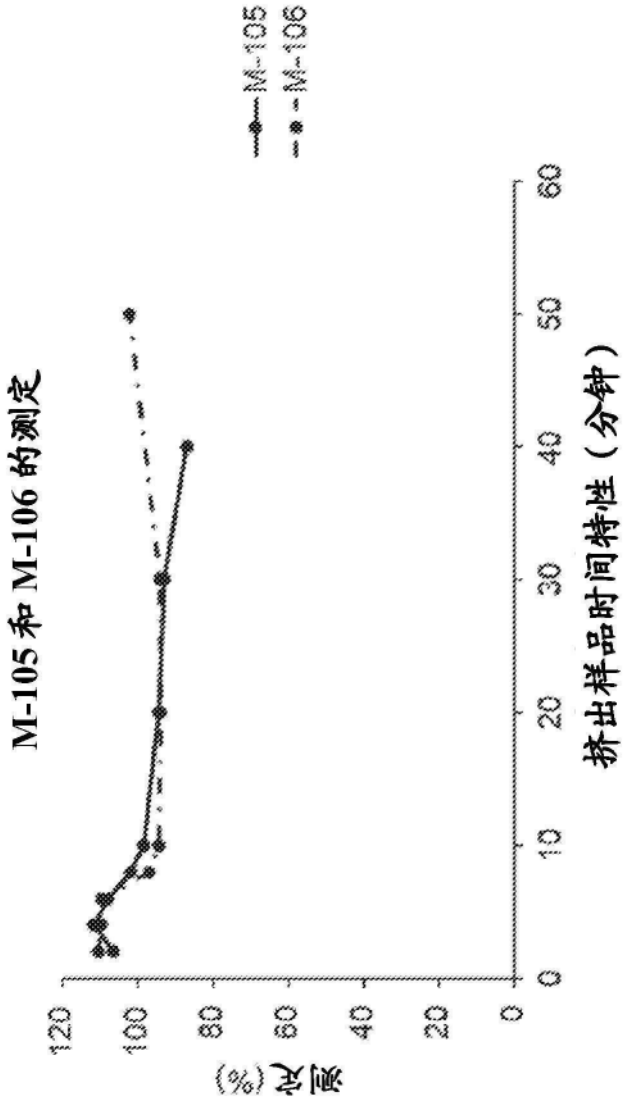

M-105 和 M-106 的测定
M-105
M-106
测定 (%)
120
100
80
60
40
20
0
0
10
20
30
40
50
60
挤出样品时间特性（分钟）

图60

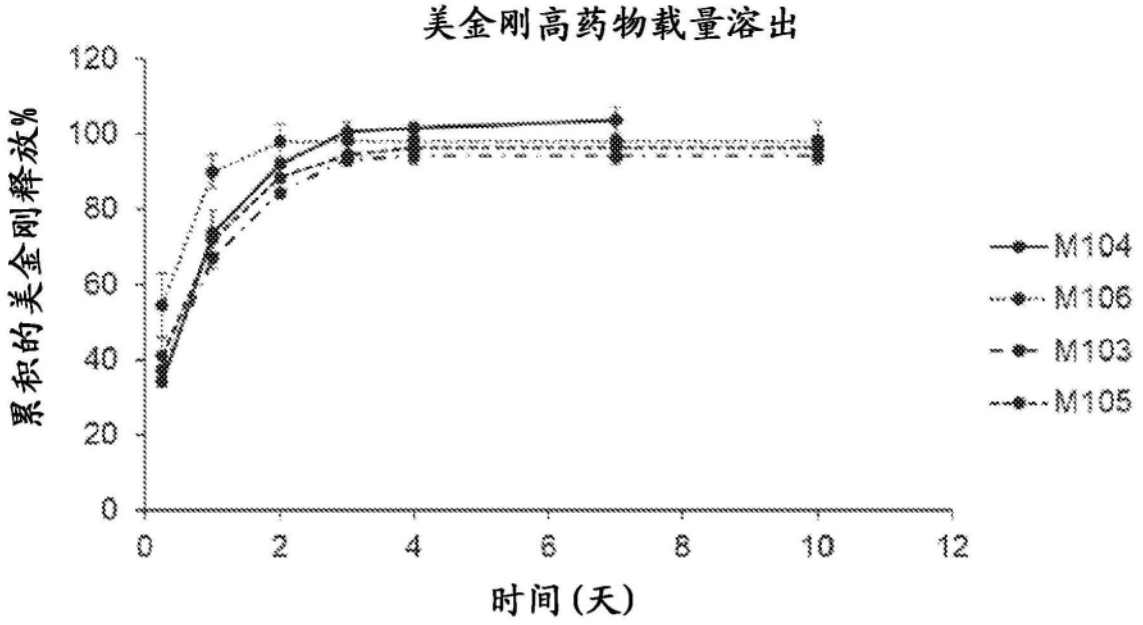

美金刚高药物载量溶出
累积的美金刚释放%
时间(天)
M104
M106
M103
M105

图61

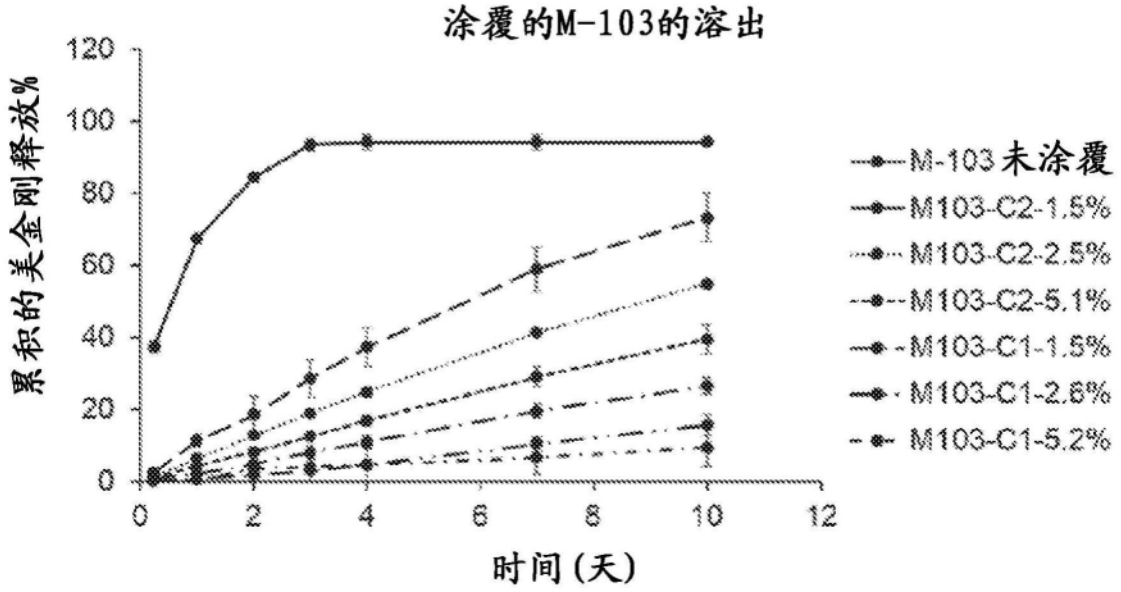

涂覆的M-103的溶出
累积的美金刚释放%
时间(天)
M-103未涂覆
M103-C2-1.5%
M103-C2-2.5%
M103-C2-5.1%
M103-C1-1.5%
M103-C1-2.6%
M103-C1-5.2%

图62

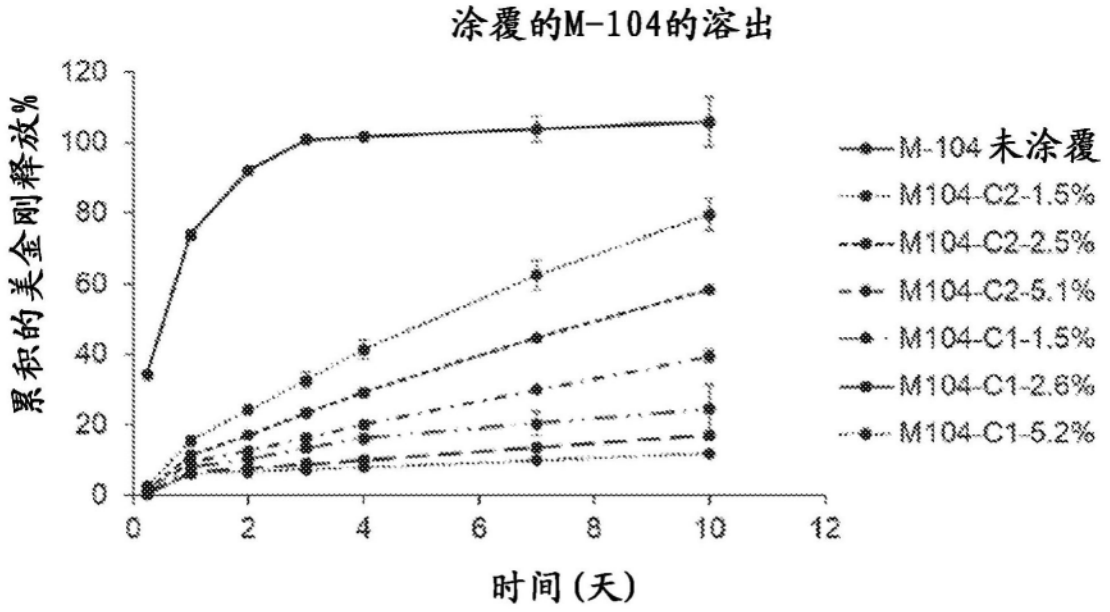

涂覆的M-104的溶出
累积的美金刚释放%
时间(天)
M-104 未涂覆
M104-C2-1.5%
M104-C2-2.5%
M104-C2-5.1%
M104-C1-1.5%
M104-C1-2.6%
M104-C1-5.2%

图63

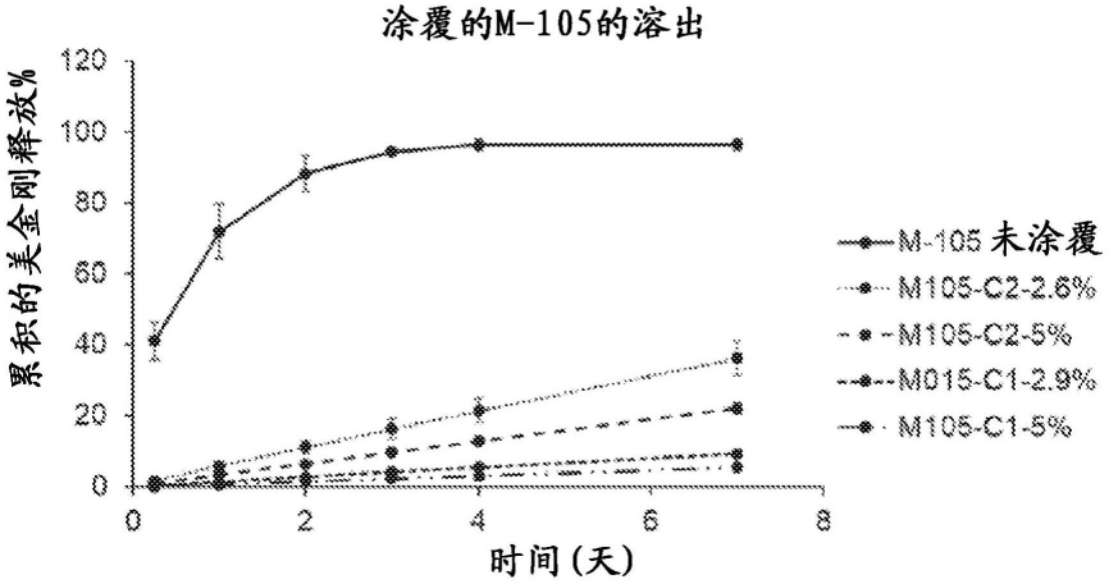

涂覆的M-105的溶出
累积的美金刚释放%
时间(天)
M-105 未涂覆
M105-C2-2.6%
M105-C2-5%
M015-C1-2.9%
M105-C1-5%

图64

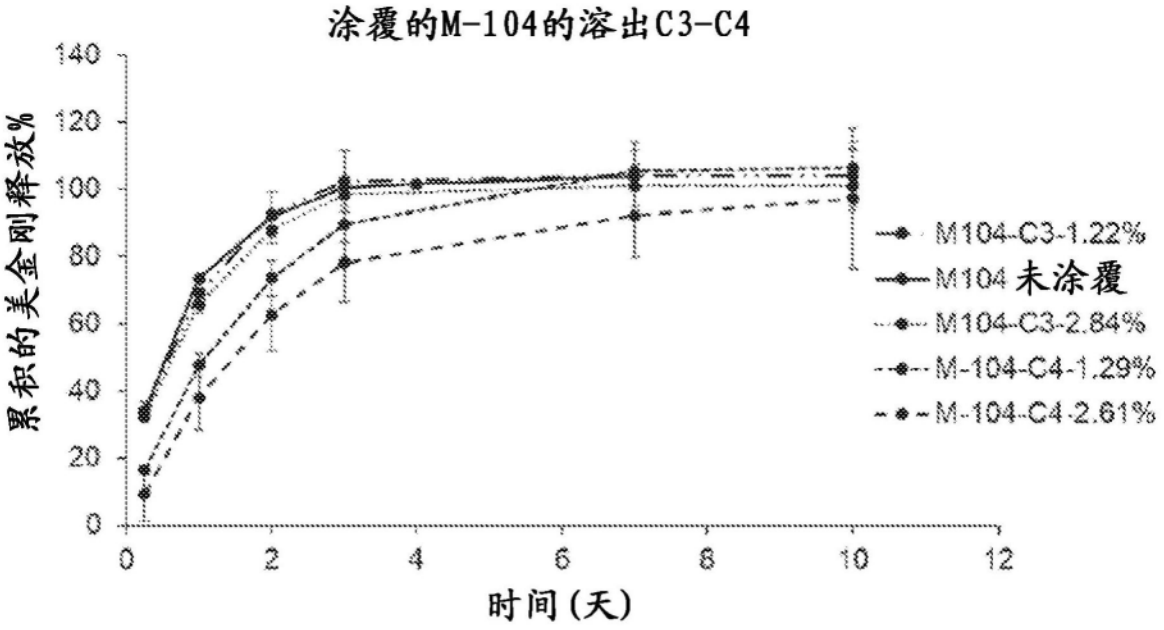

涂覆的M-104的溶出C3-C4
累积的美金刚释放%
时间(天)
M104-C3-1.22%
M104 未涂覆
M104-C3-2.84%
M-104-C4-1.29%
M-104-C4-2.61%

图65

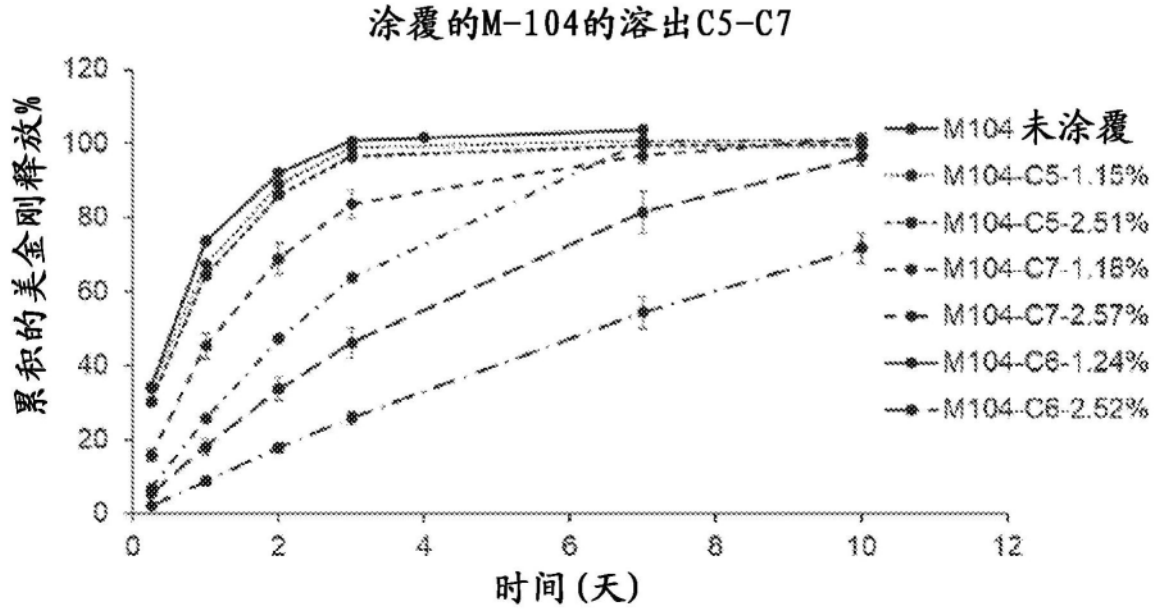

涂覆的M-104的溶出C5-C7
累积的美金刚释放%
时间(天)
M104 未涂覆
M104-C5-1.15%
M104-C5-2.51%
M104-C7-1.16%
M104-C7-2.57%
M104-C6-1.24%
M104-C6-2.52%

图66

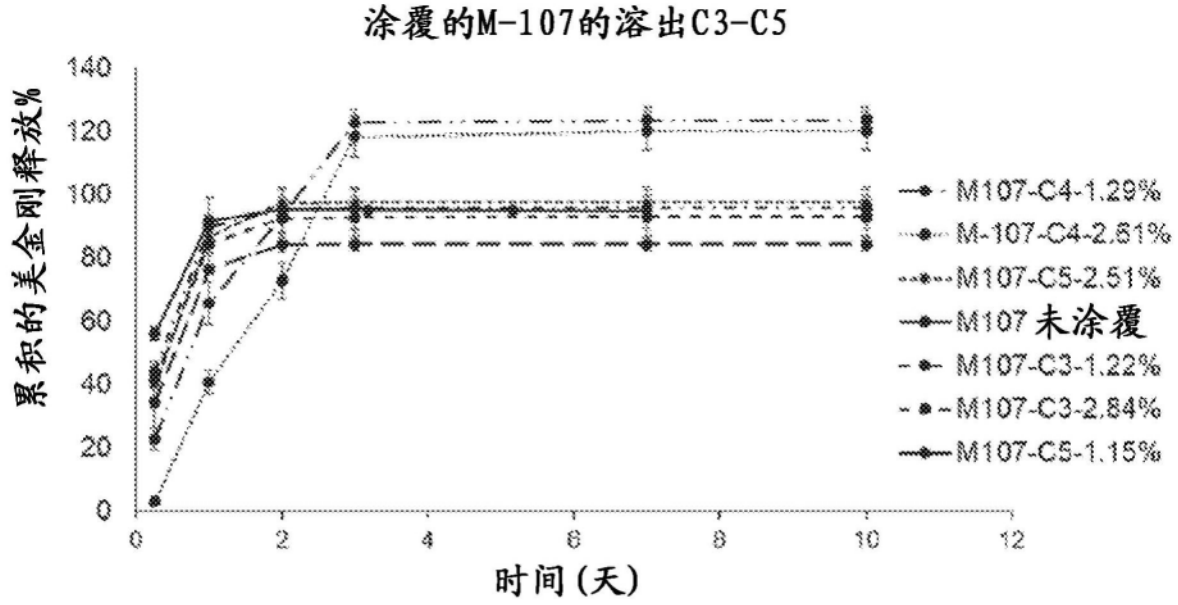

涂覆的M-107的溶出C3-C5
累积的美金刚释放%
时间(天)
M107-C4-1.29%
M-107-C4-2.61%
M107-C5-2.51%
M107 未涂覆
M107-C3-1.22%
M107-C3-2.84%
M107-C5-1.15%

图67

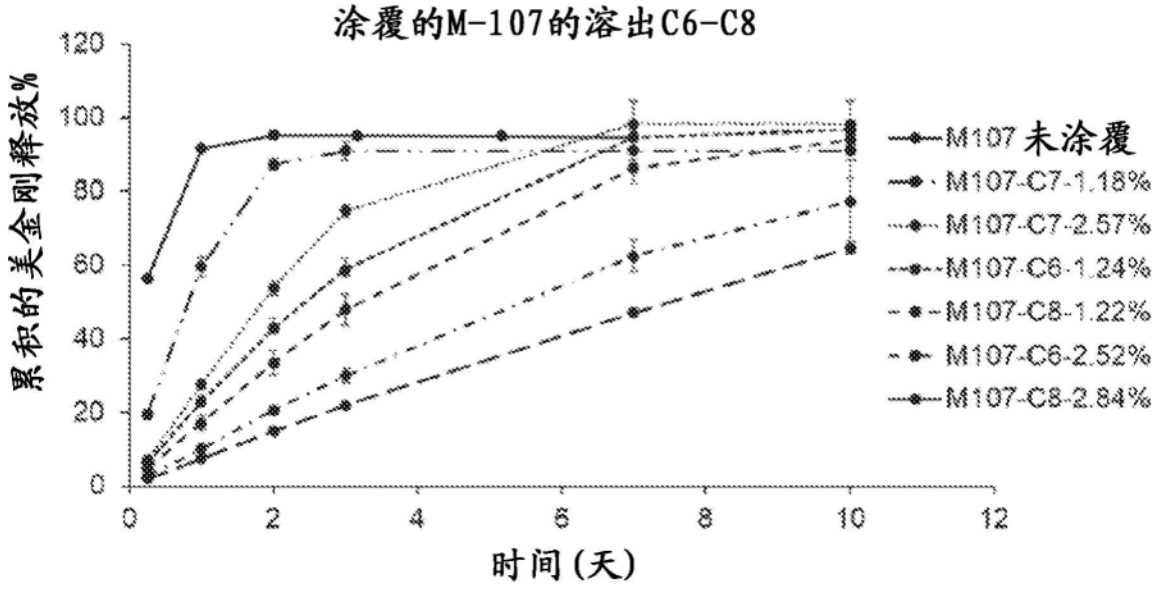

涂覆的M-107的溶出C6-C8
累积的美金刚释放%
时间(天)
M107 未涂覆
M107-C7-1.18%
M107-C7-2.57%
M107-C6-1.24%
M107-C8-1.22%
M107-C6-2.52%
M107-C8-2.84%

图68