

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2018-536007
(P2018-536007A)

(43) 公表日 平成30年12月6日(2018.12.6)

(51) Int.Cl.

A61K 9/48 (2006.01)
A61K 47/38 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01)
A61K 47/10 (2006.01)

F 1

A 6 1 K 9/48
A 6 1 K 47/38
A 6 1 K 47/14
A 6 1 K 47/10

テーマコード(参考)

4 C 0 7 6

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 44 頁)

(21) 出願番号 特願2018-529014 (P2018-529014)
(86) (22) 出願日 平成28年12月1日 (2016.12.1)
(85) 翻訳文提出日 平成30年7月27日 (2018.7.27)
(86) 國際出願番号 PCT/US2016/064439
(87) 國際公開番号 WO2017/096054
(87) 國際公開日 平成29年6月8日 (2017.6.8)
(31) 優先権主張番号 62/261,752
(32) 優先日 平成27年12月1日 (2015.12.1)
(33) 優先権主張国 米国(US)

(71) 出願人 518189792
クレキシオ バイオサイエンシーズ エル
ティーディー。
イスラエル国、エルサレム、21 ナハム
ハフトウザディ ストリート
(74) 代理人 100104411
弁理士 矢口 太郎
(72) 発明者 ザリット、イラン
イスラエル国、ロッシュ ハーイン、ザイ
ット 8
(72) 発明者 ベン メナケム、アヴシャロム
イスラエル国、ザー イズハック、8 ナ
ハル アレクサンダー ストリート

最終頁に続く

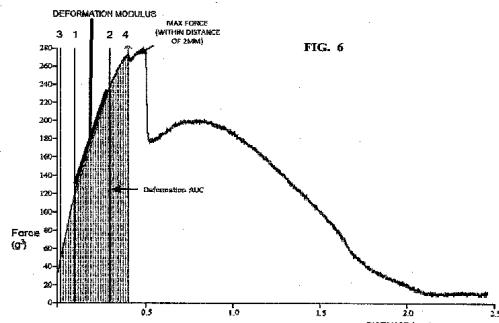
(54) 【発明の名称】胃保持性装置

(57) 【要約】

【課題】

【解決手段】少なくとも6時間(あるいは対象者が絶食状態にある場合は少なくとも3時間)の期間にわたり、装置の構造的統合性を維持し、かつ活性または診断用薬剤をヒト対象者の胃液中へまたは胃液において放出または保持しつつ、当該期間にわたる胃保持のために構成される、装置が提供される。ならびに、そのような装置を対象者に経口投与することにより長期間にわたり薬剤を送達する方法、薬剤を長期間にわたり送達する装置の形成における腸溶性ポリマーの使用、及びそのような装置を作成する方法も提供される。

【選択図】 図6



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

経口投与による活性薬剤または診断用薬剤の対象者の胃環境への送達のために構成された装置であって、前記装置は第一腸溶性ポリマーとpH非感受性ポリマーとを有する材料を有し、前記材料は前記対象者の胃環境における構造的統合性及び寸法的統合性と、前記対象者の腸環境における分解可能性とを維持する、装置。

【請求項 2】

請求項1記載の装置において、前記材料は前記装置の担体部分を形成し、前記薬剤は前記担体部分内に配置される、装置。

【請求項 3】

経口投与による活性薬剤または診断用薬剤の対象者の胃環境への送達のために構成された胃保持性装置であって、前記装置は前記薬剤を保持するための担体部分を有し、前記担体部分は第一腸溶性ポリマーとpH非感受性ポリマーとを有する材料を有し、前記材料は、前記対象者の胃環境における構造的統合性及び寸法的統合性と、前記対象者の腸環境における分解可能性とを維持する、装置。

【請求項 4】

請求項1～3のいずれか1項記載の装置において、前記装置は、前記胃環境中への前記薬剤の放出のために十分な期間にわたり前記胃環境中に保持される、装置。

【請求項 5】

請求項3記載の装置において、前記期間が、少なくとも6時間、または少なくとも8時間、または少なくとも10時間、または少なくとも12時間、または少なくとも18時間、または少なくとも24時間、または少なくとも48時間、または少なくとも72時間である、装置。

【請求項 6】

上述の請求項のいずれか1項記載の装置において、前記装置の一部または前記装置全体が前記第一腸溶性ポリマーから製造される、装置。

【請求項 7】

上述の請求項のいずれか1項記載の装置において、前記pH非感受性ポリマーは、前記装置が前記胃環境中に存在する場合に前記pH非感受性ポリマーが前記胃環境と接触するように、前記腸溶性ポリマーに対して配置される、装置。

【請求項 8】

上述の請求項の請求項のいずれか1項記載の装置において、前記pH非感受性ポリマーは、前記腸溶性ポリマーの表面上で少なくとも部分的コーティングとして存在する、装置。

【請求項 9】

請求項8記載の装置において、前記pH非感受性ポリマーが非イオン性セルロースエスチルである、装置。

【請求項 10】

請求項8記載の装置において、前記非イオン性セルロースエスチルは、少なくとも、前記腸溶性ポリマーの表面積の少なくとも50%、または少なくとも60%、または少なくとも70%、または少なくとも80%、または少なくとも90%、または少なくとも95%、または少なくとも97%、または少なくとも99%をコーティングする、装置。

【請求項 11】

上述の請求項のいずれか1項記載の装置において、前記第一腸溶性ポリマーはポリメタクリル酸ベースの共重合体である、装置。

【請求項 12】

請求項11記載の装置において、前記ポリメタクリル酸ベースの共重合体はヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート(HPMCAS)である、装置。

【請求項 13】

請求項12記載の装置において、第一腸溶性ポリマーは、HPMCAS-HG、HPM

10

20

30

40

50

C A S - M G 、または H P L C A S L G のうちの 1 つまたはそれ以上を有する、装置。

【請求項 1 4】

請求項 8 ~ 1 3 のいずれか 1 項記載の装置において、前記腸溶性ポリマー層は、 H P M C A S - H G と H P M C A S - M G とを、約 1 0 : 1 ~ 約 1 : 1 の比で、または約 1 : 1 、約 7 : 3 、約 8 : 2 、もしくは約 1 0 : 1 の比で有する、装置。

【請求項 1 5】

請求項 1 4 記載の装置において、前記腸溶性ポリマー層は約 8 0 % H P M C A S を有する、装置。

【請求項 1 6】

請求項 9 ~ 1 5 のいずれか 1 項記載の装置において、前記非イオン性セルロースエスターはセルロースアセテートである、装置。

【請求項 1 7】

請求項 1 6 記載の装置において、前記コーティングは実質的にセルロースアセテートからなる、装置。

【請求項 1 8】

請求項 1 7 記載の装置において、前記セルロースアセテートは、前記コーティング中の固体の約 3 0 重量 % ~ 約 9 9 重量 % の量で存在する、装置。

【請求項 1 9】

請求項 1 7 または 1 8 記載の装置において、前記コーティングが第二腸溶性ポリマーをさらに有する、装置。

【請求項 2 0】

請求項 1 9 記載の装置において、前記第二腸溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (H P M C A S) である、装置。

【請求項 2 1】

請求項 2 0 記載の装置において、前記 H P M C A S は、前記コーティング中の固体の約 3 0 重量 % ~ 約 7 0 重量 % の量で存在する、装置。

【請求項 2 2】

請求項 9 ~ 2 1 のいずれか 1 項記載の装置において、前記コーティングが可塑剤をさらに有する、装置。

【請求項 2 3】

請求項記載の装置において、前記可塑剤は、トリアセチン、ポリエチレングリコール (P E G) 、ジブチルセバケート (D B S) 、またはこれらの任意の組合せである、装置。

【請求項 2 4】

請求項 2 3 記載の装置において、前記 P E G が前記コーティング中の固体の約 0 . 5 重量 % ~ 約 3 重量 % の量で存在する、装置。

【請求項 2 5】

請求項 2 3 または 2 4 記載の装置において、前記可塑剤が、互いに対し約 0 . 3 : 1 ~ 1 : 0 . 3 の比で存在するトリアセチンとポリエチレングリコールとの両者を有する、装置。

【請求項 2 6】

請求項 9 ~ 2 5 いずれか 1 項記載の装置において、前記コーティング中の腸溶性ポリマー : 可塑剤の比が、約 3 : 1 ~ 約 1 2 : 1 、または約 6 : 1 ~ 約 1 2 : 1 である、装置。

【請求項 2 7】

請求項 2 6 記載の装置において、前記装置を形成する前記コーティングは、約 1 0 分量の H P M C A S 、 0 ~ 約 1 分量のトリアセチン、 0 ~ 約 1 分量の P E G 、及び 0 . 5 ~ 約 1 . 5 分量の D B S 、

約 1 0 分量の H P M C A S 、約 0 . 3 ~ 約 0 . 6 分量のトリアセチン、約 0 . 3 ~ 約 1 分量の D B S 、及び約 0 . 2 ~ 約 1 分量の P E G 、もしくは約 0 . 8 ~ 約 1 . 2 分量のトリアセチン、

約 1 0 分量の H P M C A S 、及び約 0 . 9 ~ 約 1 . 5 分量の P E G 、

10

20

30

40

50

約10分量のH P M C A S、及び約0.8～約1.2分量のD B S、または約10分量のH P M C A S、及び約0.3～約1分量のD B S、並びに0.2～約1分量のP E G、

を有する、装置

【請求項28】

上述の請求項のいずれか1項記載の装置であって、カプセルをさらに有する、装置。

【請求項29】

請求項28記載の装置において、前記カプセルが前記装置を収容する、装置。

【請求項30】

請求項3～29のいずれか1項記載の装置であって、前記担体部分は少なくとも2つのそれぞれ前記材料から形成されるサブパーツを有し、前記薬は前記担体部分の前記サブパーツの少なくとも1つの中に配置されるデポ構造の形態で前記担体部分中に存在し、前記担体部分の前記サブパーツは前記対象者の胃中への前記薬の放出により前記デポ構造の少なくとも50%が分解する場合に分離するように構成される、装置。

10

【請求項31】

請求項1～30のいずれか1項記載の胃保持性装置を製造する方法であって、

胃保持性剤形を提供する工程と、

担体部分を形成するために腸溶性ポリマー層を提供し、かつ前記担体部分をpH非感受性ポリマーでコーティングする工程と、

20

を有する、方法。

【請求項32】

対象者において活性薬剤または診断用薬剤の持続放出を提供する方法において、請求項1～30のうちいずれか1項記載の装置を経口投与する工程を有し、これにより前記薬剤の持続放出を提供する、方法。

【請求項33】

請求項32記載の方法において、前記装置は前記経口投与の前にカプセル内に収容されており、前記カプセルは前記対象者の胃への前記装置の送達の後に前記対象者の胃内で溶解する、方法。

【請求項34】

請求項1～30のいずれか1項記載の装置の製造のための方法であって、

30

ホットメルト押出によりペレットを形成する工程であって、前記ペレットは前記腸溶性ポリマーを有する、前記形成する工程と、

射出成形により前記装置の担体部分の少なくとも2つのサブパーツを形成する工程と、前記装置の前記担体部分の前記サブパーツの少なくとも1つの表面を前記pH非感受性ポリマーでコーティングする工程と、
を有する、方法。

【請求項35】

請求項34記載の方法であって、

40

1つまたはそれ以上の前記サブパーツに薬デポ構造を搭載する工程と、

前記装置を形成するために前記担体部分の前記サブパーツを組み立てる工程と、
をさらに有する、方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、2015年12月1日に出願された米国仮出願第62/261752号に対する優先権の利益を主張し、その出願の全内容が本参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本開示は、経口投与の後、活性または診断用薬剤を経時的に放出するために、ヒト対象者の胃内に保持される装置に関する。

【背景技術】

50

【0003】

胃中に長期間にわたり存在する構造は、胃保持性剤形を含む様々な臨床適用を有する。これらのシステム及び剤形は、

(1) 例えば、回腸及び／もしくは結腸よりも十二指腸及び／もしくは空腸において優先的に吸収される薬などの、胃腸管において「狭い吸収ウインドウ」を有する、または胃腸(G I)管の上部領域においてより優れた可溶性を有し、

(2) 胃腸管の(胃及び／または十二指腸の)の近位領域の局所的治療のためであることが意図され、かつ／あるいは

(3) 結腸においてまたは腸において分解するなどの薬の送達のためにとくに有用である。

10

【0004】

胃保持性薬送達システムまたは剤形は、3つの技術領域に研究の焦点をあててきた：すなわち、フローティングシステムと、膨張または展開により膨張幾何学を有するシステムと、及び生体接着システムである。

【0005】

膨張可能な胃保持性システム及び剤形の一般的概念は、そのシステムまたは剤形は嚥下に適する条件または構成で始まることである。そのシステムまたは剤形は、それから胃が空になるのを防ぐように胃中で膨張する。結果として、そのシステムまたは剤形は、幽門を通過するようにサイズを縮小し、あるいは崩壊する。このアプローチを用いる元来の製剤のいくらかは、獣医学界から知られている。例えば、米国特許第3,844,285号は、水分解性テープが崩壊するとやがて膨張する、テープで留められている羽根を有する嚥下されうる丸剤の概念を開示する。そのような獣医学的な胃保持性装置及び製剤は、商標名Captec(登録商標)及びIvomec(登録商標)SR Bolus下で販売されている。商業化されている動物製品の分野においては、Paratect Flex(登録商標)巨丸剤は、円筒形丸剤の形態で一片の水溶性接着テープにより巻かれ支えられている、中心となるポリマーマトリックス及び搭載薬を有する、トリラミネットシートである。

20

【0006】

ヒト経口投与に関しては、米国特許第5,002,772号は、拡張型構成においては胃腸通過に耐える制御放出装置に取り付けられる複数の圧縮性保持アームを有する装置を開示する。米国特許第4,735,804号及び第4,767,627号は、一連の実質的に平面の幾何学的形状、例えば、経口投与のために圧縮され折り畳まれうる生分解性ポリマーで形成される四面体を開示する。米国特許第8,298,574号は、経口投与のためにカプセル化されている20mmより長い展開長を有するシートから形成される「アコードイオン丸剤」を開示する。

30

【0007】

胃保持性剤形を設計するにあたっては、スケールアップ／製造／組立可能性、薬搭載容量、絶食状態の間の保持、望ましい薬放出特性の提供、in situでの剤形の構造的及び幾何学的統合性の確実化、腸分解のタイミングの制御、G I管を通じての安全な移行及び排出、並びにその他の問題点に関し、多くの課題が存在してきた。

40

【0008】

胃腸生分解性装置が胃の極限条件下で経時的な胃保持を示すことに失敗した一方、胃腸非分解可能装置は、排出の間の潜在的な安全性に関する懸念を提起する。これらの構造の幅広くますます増大する臨床的有用性にもかかわらず、ヒトG I管を通る安全な排出を提供しつつ、胃及び腸の条件に長期間にわたり耐えることが可能な装置に対する需要が依然として存在する。

【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【0009】

一態様においては、本開示は、活性または診断用薬剤の経口投与による対象者の胃環境

50

への送達のために構成される装置を提供する。その装置は、第一腸溶性ポリマーとpH非感受性ポリマーとを有する材料を有し、その材料は、対象者の胃環境においては構造的統合性及び寸法的統合性を、また腸環境においては分解可能性を維持する。

【0010】

いくらかの実施形態においては、その材料はその装置の担体部分を形成し、その薬剤はその担体部分内に配置されている

【0011】

別の一態様においては、本開示は、経口投与による活性または診断用薬剤の対象者の胃環境への送達のために構成される胃保持性装置を提供する。その装置は薬剤を保持するための担体部分を有し、その担体部分は第一腸溶性ポリマーとpH非感受性ポリマーとを有する材料を有し、その材料は、対象者の胃環境においては構造的統合性及び寸法的統合性を、並びに腸環境においては分解可能性を維持する。

10

【0012】

その装置のいくらかの実施形態においては、その装置は、胃環境中への薬剤の放出に十分な期間にわたり胃環境中に保持される、そのような期間は、少なくとも6時間または少なくとも8時間または少なくとも10時間または少なくとも12時間または少なくとも18時間または少なくとも24時間または少なくとも48時間または少なくとも72時間である。いくらかの実施形態においては、胃保持は1週間、2週間、3週間、もしくは1ヶ月またはそれより長い。

20

【0013】

開示される装置のいくらかの実施形態においては、その装置の一部または装置全体が第一腸溶性ポリマーから製造される。

【0014】

開示される装置のいくらかの実施形態においては、そのpH非感受性ポリマーは、装置が胃環境中に存在する場合にpH非感受性ポリマーが胃環境と接触するように、腸溶性ポリマーに対して配置されている。他の実施形態においては、そのpH非感受性ポリマーは、少なくともその腸溶性ポリマーの表面上の部分的コーティングとして存在する。

30

【0015】

開示される装置の様々な実施形態において、そのpH非感受性ポリマーは非イオン性セルロースエステルである。いくらかの実施形態においては、非イオン性セルロースエステルでありうるそのpH非感受性ポリマーは、少なくとも、その腸溶性ポリマーの表面積の少なくとも50%または少なくとも60%または少なくとも70%または少なくとも80%または少なくとも90%または少なくとも95%または少なくとも97%または少なくとも99%をコーティングする。

【0016】

開示される装置のいくらかの実施形態においては、第一腸溶性ポリマーはポリメタクリル酸ベースの共重合体である。そのポリメタクリル酸ベースの共重合体は、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット(HPMCAAS)でありうる。開示される装置のいくらかの実施形態においては、第一腸溶性ポリマーは、HPMCAAS-HG、HPMCAAS-MG、またはHPLCAS-LGのうち1つまたはそれより多くを含む。さまざまな実施形態において、腸溶性ポリマー層は、HPMCAAS-HGとHPMCAAS-MGとを、約10:1~約1:1の比で、または約1:1の比で、約7:3の比で、約8:2の比で、もしくは約10:1の比で有する。いくらかの実施形態においては、腸溶性ポリマー層は、約80%HPMCAASを有する。

40

【0017】

開示される装置のいくらかの実施形態においては、非イオン性セルロースエステルはセルロースアセテートである。いくらかの実施形態においては、コーティングは実質的にセルロースアセテートからなる。いくらかの実施形態においては、そのセルロースアセテートは、コーティング中の固体の約30重量%から約99重量%の量で存在している。さまざまな実施形態においては、コーティングは、第二腸溶性ポリマーをさらに有する。その

50

第二腸溶性ポリマーは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット(HPMC A S)でありうる。いくらかの実施形態においては、その HPMC A S は、コーティング中の固体の約 30 重量% ~ 約 70 重量%、コーティング中の固体の約 30 重量% ~ 約 60 重量%、コーティング中の固体の約 30 重量% ~ 約 50 重量%、コーティング中の固体の約 40 重量% ~ 約 70 重量%、コーティング中の固体の約 60 重量% ~ 約 70 重量%、またはコーティング中の固体の約 50 重量% ~ 約 70 重量% の量で存在する。

【 0018 】

開示される装置のいくらかの実施形態においては、そのコーティングは可塑剤をさらに有する。その可塑剤は、トリアセチン、ポリエチレングリコール(P E G)、ジブチルセバケート(D B S)、またはこれらのあらゆる組合せから選択されうる。いくらかの実施形態においては、その可塑剤は P E G であり、 P E G はコーティング中の固体の約 0 . 5 重量% ~ 約 3 重量% の量で存在する。

10

【 0019 】

開示される装置のいくらかの実施形態においては、その可塑剤は、互いに対し約 0 . 3 : 1 ~ 1 : 0 . 3 の比で存在するトリアセチンとポリエチレングリコールとの両者を含む。開示される装置のいくらかの実施形態においては、コーティング中の腸溶性ポリマー : 可塑剤の比は、約 3 : 1 ~ 約 12 : 1 、または約 6 : 1 ~ 約 12 : 1 である。

【 0020 】

開示される装置のいくらかの実施形態においては、装置を形成するコーティングは、約 a) 10 分量の HPMC A S 、 0 ~ 約 1 分量のトリアセチン、 0 ~ 約 1 分量の P E G 、及び 0 . 5 ~ 約 1 . 5 分量の D B S 、または

20

b) 約 10 分量の HPMC A S 、約 0 . 3 ~ 約 0 . 6 分量のトリアセチン、約 0 . 3 ~ 約 1 分量の D B S 、及び約 0 . 2 ~ 約 1 分量の P E G 、もしくは約 0 . 8 ~ 約 1 . 2 分量のトリアセチン、または

c) 約 10 分量の HPMC A S 、及び約 0 . 9 ~ 約 1 . 5 分量の P E G 、または

d) 約 10 分量の HPMC A S 、及び約 0 . 8 ~ 約 1 . 2 分量の D B S 、または

e) 約 10 分量の HPMC A S 、及び約 0 . 3 ~ 約 1 分量の D B S 、並びに 0 . 2 ~ 約 1 分量の P E G 、

を有する。

30

【 0021 】

開示される装置のいくらかの実施形態においては、その装置は、カプセルまたは他の包装もしくはカバーをさらに含む。いくらかの実施形態においては、カプセルが装置を収容する。

【 0022 】

開示される装置のいくらかの実施形態においては、担体部分は少なくとも 2 つのそれぞれその材料から形成されるサブパーティを有し、その薬は、その担体部分のサブパーティの少なくとも 1 つの内に配置されるデポ構造の形態でその担体部分中に存在しており、その担体部分のサブパーティは、対象者の胃中への薬の放出によりそのデポ構造の少なくとも 50 % が分解する場合に溶解するように構成されている。

40

【 0023 】

別の一態様においては、本明細書においては、本明細書において開示される胃保持性装置を製造する方法が開示される。その方法は、胃保持性剤形(G R D F)を提供する工程 ; 担体部分を形成する腸溶性ポリマー層を提供する工程、及びその担体部分を pH 非感受性ポリマーでコーティングする工程を有する。

【 0024 】

さらに別の一態様においては、本明細書においては、対象者において活性または診断用薬剤の持続放出を提供する方法が提供される。その方法は、本明細書において開示される胃保持性装置を経口投与する工程を有し、これによりその薬剤の持続放出を提供する。

【 0025 】

その方法のいくらかの実施形態においては、装置はその経口投与の前にはカプセル内に

50

収容されており、そのカプセルは、対象者の胃への装置の送達の後に胃環境に露出させられると対象者の胃内で溶解する。

【0026】

別の一態様においては、本開示は、本明細書において開示される装置の製造のための方法を提供する。その方法は、ホットメルト押出によりペレットを形成する工程であって、そのペレットは腸溶性ポリマーを有するものである工程と、射出成形により装置の担体部分の少なくとも2つのサブパーツを形成する工程と、及び装置の担体部分のサブパーツの少なくとも1つの表面をpH非感受性ポリマーでコーティングする工程を有する。

【0027】

いくらかの実施形態においては、その方法は、サブパーツのうち1つまたはそれより多くに薬デポ構造を搭載するステップと、及び装置を形成するために担体部分のサブパーツを組み立てるステップとをさらに有する。

10

【0028】

本明細書において提供される装置及び方法の実施形態においては、対象者は、飼育動物または家畜、非ヒト靈長類、または好ましくはヒトである。

【0029】

本開示は、ヒト対象者の胃環境に活性または診断用薬剤を送達するための経口医薬装置を提供する。その装置は、腸溶性ポリマー、及び任意で非イオン性セルロースエステルなどのpH非感受性ポリマーを有する材料を有し、また、対象者が摂食状態にある場合は少なくとも6時間、あるいは絶食状態においては少なくとも3時間の任意の期間にわたる胃または腸保持のため、かつ前記活性または診断用薬剤を放出するように構成される。ここで、以下のうち1つまたはそれ以上が起こる：

20

- a. 活性または薬剤の放出は、胃環境中の腸溶性ポリマーの分解とは独立に起こる。
- b. ここで、材料は前記薬剤を胃へ輸送するための担体部分としてはたらく。

【0030】

本開示は、活性または診断用薬剤をヒト対象者の胃環境に送達するための経口医薬装置を提供する。その装置は、腸溶性ポリマー、及び任意で非イオン性セルロースエステルなどのpH非感受性ポリマーを有する材料を有する。前記装置は、

30

a. 好ましくは対象者が摂食状態にある場合は少なくとも6時間、あるいは絶食状態においては少なくとも3時間の、長期間にわたる胃保持のため、

- b. かつ前記活性または診断用薬剤を放出するよう

構成される。ここで、活性または診断用の放出は、胃環境中の材料の分解とは独立に起こる。

【0031】

類似の実施形態においては、本開示は、ヒト対象者の胃環境に活性または診断用薬剤を送達するための経口医薬装置または装置の構成要素を提供する。その装置は、腸溶性ポリマー、及び非イオン性セルロースエステルなどのpH非感受性ポリマーを有する材料を有し、また胃保持のため、かつ前記活性または診断用薬剤を放出するように構成される。ここで、活性または診断用薬剤の放出は、活性/診断用を有する構成要素の寸法的及び構造的統合性とは独立である。

40

【0032】

いくらかの実施形態においては、放出は、前記期間にわたる対象者の胃液中への活性または診断用薬剤の放出を有する。

【0033】

いくらかの実施形態においては、材料は、胃中での装置または薬剤の保持のための構造的統合性を提供する。いくらかの実施形態においては、材料は、胃環境中の構造的統合性、寸法的統合性、または両者を、また腸環境中の分解可能性を提供する。いくらかの実施形態においては、材料は、組立の間の破損の減少、上部G I環境中の経時的な構造的統合性、及び上部G I環境中の経時的な膨張またはサイズ変化の低下を提供する。以上にもかかわらず、材料は、腸溶性ポリマーの生分解性特質を維持する。

50

【0034】

いくらかの実施形態においては、活性または診断用薬剤の放出は、胃環境における材料の分解とは独立に起こる。

【0035】

いくらかの実施形態においては、活性または診断用薬剤は、胃環境において、腸環境において、または胃環境と腸環境との両者において放出される。

【0036】

代替的な一実施形態においては、本開示は、活性または診断用薬剤を送達するための、かつ絶食状態においては少なくとも3、または5、7、9、12、もしくは18時間、あるいは摂食状態においては6、8、10、12、14、18、24、36、もしくは72時間の期間にわたる胃保持のために構成されており、かつ活性または診断用薬剤を対象者の胃液中に前記期間にわたり放出するように構成されている、経口医薬装置を提供する。その装置は腸溶性ポリマーを有する材料を有し、前記胃保持性構造は、胃環境中にある間、望ましい期間にわたりその構造的統合性を維持する。

10

【0037】

胃保持のために構成される装置またはその構成要素の形成における材料の使用もまた、開示される。前記材料は、腸またはpH 6より大きいなどの高pH環境における分解可能性、並びに、構造的耐久性または寸法的統合性を有する。

【0038】

また、装置を対象者に経口投与する工程を有する、対象者内での薬剤の持続放出を提供するための方法も開示される。その装置は、腸溶性ポリマーを有する材料を有し、かつ、その構造的統合性を維持しつつ少なくとも六時間（対象者が絶食状態にある場合は3時間）の期間にわたる胃保持のために構成されており、かつ、活性または診断用薬剤をその期間にわたり対象者の胃液中へ放出するように構成されている。その放出は、胃環境における腸溶性ポリマーのいかなる実質的な分解とも独立に起こる。

20

【0039】

本開示は、経口投与のため、かつ、ヒトの胃環境中にある間その構造的統合性を維持しつつ胃保持のために構成される装置の形成における、腸溶性ポリマーを有する材料の使用に関係する。その装置は、材料を形成する腸溶性ポリマーの顕著な分解なしに、胃環境中に長期間にわたり活性または診断用薬剤を放出または保持する。一実施形態においては、顕著な分解とは、例えば24時間にわたる擬似的な胃条件下で、構造的統合性または寸法的統合性が維持されないようなことである。

30

【0040】

経口投与によりヒト対象者の胃環境において活性または診断用薬剤の持続放出を提供するための装置を作成するための方法もまた、提供される。その方法は、胃環境中にある間その構造的統合性を維持しつつ胃保持のために構成されている装置を、腸溶性ポリマーを有する材料を使用して形成する工程、及び、装置に薬剤を、その薬剤が少なくとも六時間（対象者が絶食状態にある場合は3時間）の期間にわたり胃環境中において腸溶性ポリマーの顕著な分解なしに放出されるように搭載する工程を有する。

40

【0041】

一定の実施形態においては、対象者内で薬の持続放出を提供するための本装置は、経口投与により対象者の胃に前記薬を輸送するための担体部分と、その担体部分の外部表面上のコーティングとを有する。その担体部分は、少なくとも2つのサブパーティを有し、各サブパーティは胃内で少なくとも6時間（対象者が絶食状態にある場合は3時間）にわたり分解に耐える材料から形成される。また、その担体部分は、そのサブパーティのそれからの物理的分解がない場合には、対象者の幽門の通過に耐えるように構成される（つまり、サブパーティは、個々の幽門通過を許容するようにサイズ化されうる）。その薬は、担体部分のサブパーティのうち少なくとも1つ内に配置されるデポ構造の形でその担体部分中に存在する。ここで、担体部分のサブパーティは、対象者の胃中への薬の放出ゆえデポ構造の少なくとも50%が溶解する場合に、分離するように構成されている。ここで、対象者の胃

50

環境への装置の送達は、少なくともまたは約六時間（対象者が絶食状態にある場合は3時間）の期間にわたりそのデボ構造が前記液中へ薬を放出するように、そのデボ構造の少なくとも一部を対象者の胃液に露出させる。また、これらの実施形態をヒト対象者に経口投与する工程を有する方法もまた、開示される。

【0042】

本開示は、対象者内で薬の持続放出を提供するための装置を作成するための方法にも関する。その方法は、対象者の胃内で少なくとも六時間（対象者が絶食状態にある場合は3時間）にわたり分解に耐える材料を有するペレット剤をホットメルト押出により形成する工程と、任意でその装置の担体部分の少なくとも2つのサブパーツを射出成形により形成する工程と、その装置の担体部分の少なくとも1つのサブパーツの表面をコーティングする工程と、1つまたはそれより多いそのサブパーツに薬デボ構造を搭載する工程と、並びにその装置を形成するために担体部分のサブパーツを組み立てる工程とを有する。

10

【図面の簡単な説明】

【0043】

【図1】図1は、可塑剤有りまたはなし、かつコーティング組成物有りまたはなしでの、さまざまなポリマー組成物の、経時的耐久性スコアの図式的描写である。

20

【図2】図2は、さまざまなコーティング組成物を擁するポリマー組成物の、経時的耐久性スコアの図式的描写である。

【図3】図3は、擬似的胃媒体への露出後、24時間後の、さまざまな試料組成物の膨張の度合いの評価の結果を例証する。

20

【図4A】図4A、4B、及び4Cは、構造的統合性及び分解可能性について試験された、発明に係る材料を使用して形成された構成要素の、図を描写する。

30

【図4B】図4A、4B、及び4Cは、構造的統合性及び分解可能性について試験された、発明に係る材料を使用して形成された構成要素の、図を描写する。

30

【図4C】図4A、4B、及び4Cは、構造的統合性及び分解可能性について試験された、発明に係る材料を使用して形成された構成要素の、図を描写する。

【図5】図5は、本発明記載の構成要素の三点曲げ試験において使用される器機の描写である。

【図6】図6は、pH2条件への24時間にわたる露出後の、本開示記載の構成要素の変形係数の評価の結果を示す。

30

【発明を実施するための形態】

【0044】

本明細書において使用される用語は、特定の態様を開示する目的のみのためであって、限定的であることは意図されない。本明細書において及び特許請求の範囲において使用される用語「comprising」は、実施形態「consisting of」及び「consisting essentially of」を含みうる。別に定義されない限り、本明細書において使用される全ての技術的及び科学的用語は、本開示が属する技術分野における当業者により一般的に理解されるのと同じ意味を有する。この明細書において及びそれに続く特許請求の範囲において、本明細書において定義されるものである多数の用語に対して、言及がなされるだろう。

40

【0045】

本明細書及び添付の特許請求の範囲において使用される単数形「a」、「an」、及び「the」は、文脈が明らかに別に示さない限り、複数の同等物を含む。従って、例えば、「an enteric polymer」への言及は、2つまたはそれより多い腸溶性ポリマーの混合物を含みうる。

【0046】

本明細書においては、範囲は、1つの特定値からかつ／または別の1つの特定値までとして表現されうる。そのような範囲が表現される場合、別の態様は、その1つの特定値からかつ／または他方の特定値までを含む。同様に、値が先行詞「約」の使用により概算値として表現される場合、その特定値は別の1態様を形成することが理解されるだろう。範

50

囲それぞれの端点は、他方の端点との関係でも、また他方の端点とは独立にでも、いずれも重要であることがさらに理解されるだろう。本明細書においては開示される多数の値があり、またそれぞれの値が、本明細書においては、その値そのものに加え「約」その特定の値として開示されることもまた理解される。例えば、値「10」が開示されると、「約10」もまた開示される。また、2つの特定の数間の各数もまた開示されることも理解される。例えば、「10から15」が開示されると、11、12、13、及び14もまた開示される。

【0047】

本明細書において使用される用語「材料」は、例えば胃保持性装置の、部分、要素、構成要素、またはそれらの類似物を構成する組成物である。

10

【0048】

本明細書で使用される用語「構造的統合性」は、胃保持性剤形（G R D F）またはその部分（例えば、担体部分）の、例えば機械的及びまたは生理学的条件などの一定の条件への露出の後に剛性を維持する能力を指す。例えば、本開示記載の材料は、望ましい期間の間に、膨張、萎縮、または軟化を呈さないまたは最低限度の膨張、萎縮、または軟化を呈する場合に、その構造的統合性を維持すると言える。本明細書において開示される材料は、機械的（例えば、攪拌、流れ）と生理学的（例えば、低pH、胆汁胃酵素）との両方の難題を提供する胃環境において、構造的統合性を維持する。

【0049】

本明細書で使用される用語「寸法的統合性」は、材料の、ある期間にわたる機械的または生理学的条件（例えば、胃収縮、及びまたはpH<3）への露出の後に、そのサイズ寸法のうち1つまたはそれより多くを維持する能力を指す。例えば寸法的統合性は、材料が、ある期間にわたり、そのサイズの20%より少量（つまり、1つまたはそれより多い幾何学的寸法において）、そのサイズの18%より少量、そのサイズの16%より少量、そのサイズの14%より少量、そのサイズの12%より少量、そのサイズの10%より少量、そのサイズの8%より少量、そのサイズの6%より少量、そのサイズの5%より少量、そのサイズの4%より少量、そのサイズの3%より少量、そのサイズの2%より少量、そのサイズの1%より少量を損失する場合として特性描写されうる。寸法的統合性の反対の条件は、幾何学的変形として言及されうる。材料の幾何学的変形は、例えば、材料が存在している装置における、材料のあらゆる幾何学的寸法または構成の、その元来の状態からの変化により特性描写されうる。材料の幾何学的変形が最小限または低い場合、その材料は、寸法的統合性を保有すると言われうる。

20

30

【0050】

用語「胃環境」は、胃中の条件を指す。例えば胃は、胃液、胆汁、及びそれらの類似物の存在により、食物の機械的及び化学的消化を提供する。

【0051】

本明細書において使用される「分解可能性」は、装置（例えば、G R D F）の、分解産物が体により排出可能及び/または吸収可能であるように、体内の一定の生理的条件下で構造的統合性を失う能力を指す。いくらかの実施形態においては、胃または擬似的胃条件において構造的統合性を有する装置は、胃または擬似的胃条件において低い分解可能性を有しもする。低い構造的統合性を有する装置は、胃または擬似的条件における比較的高い分解可能性により特性描写されうる。

40

【0052】

本明細書において言及される「胃保持」または「胃保持性」は、装置（例えば、G R D F）の、ある期間にわたって胃環境中に維持される能力を指す。好ましくは、その装置は、胃保持性である時間の大部分にわたり、胃環境において構造的統合性を保持する。

【0053】

本明細書において使用される用語G R D Fの「折り畳まれている構成」は、摂取の前の装置の状態である。ここで、G R D Fは、嚥下に適するサイズである。「折り畳まれている」は、閉じられている、入れ子の、縮小化した、圧縮されている、またはそれらの類似

50

物を指しうる。

【0054】

本明細書において使用されるG R D Fの「拡張型構成」は、G R D Fを胃中で維持し(胃保持)かつ幽門弁の通過を防ぐことが可能である、摂取後かつ胃環境へ入った後の装置の状態である。「拡張型」は、広げられた、はまり込んだ、またはそれらの類似物を指しうる。

【0055】

本明細書において使用される用語「担体部分」は、A P I、診断用薬剤、または両者を、上部胃腸環境における放出のために保持するまたは収容するように構成される包装またはサブユニットを指す。

10

【0056】

本明細書において使用される用語「約」及び「における(において)または約」は、問われている量または値が、指定される値、またはおよそもしくは約同じである他の値でありうることを意味する。一般に、本明細書において使用されるのは、別に示されるまたは推測されない限り、示される名目値±10%の変動であることが理解される。その用語は、類似の値が、特許請求の範囲において詳述されるのと同等の結果または効果を促進することを伝えることが意図される。つまり、量、サイズ、製剤、パラメーター、並びに他の数量及び特徴は、きつかりではなくかつきつかりである必要はなく、許容差、換算係数、四捨五入、測定誤差、及びそれらの類似物、並びに当業者にとって既知である他の因子を反映しつつ、希望に応じておよそであっても、かつ/またはより大きいもしくはより小さくてもよいことが理解される。一般に、量、サイズ、製剤、パラメーター、または他の数量もしくは特徴は、そのように特別に述べられているかによらず、「約」または「およそ」である。「約」が定量値の前に使用される場合、別に特別に述べられない限り、そのパラメーターは特定の定量値自身をも含むことが理解される。

20

【0057】

本明細書においては、開示の装置を調製するために使用されることになる材料、及びその装置自身、そのような装置を調製するための方法、並びにそのような装置の使用が関与する方法が開示される。材料の組合せ、サブセット、相互作用、群、などが開示される場合、これらの材料の様々な個々それぞれ及び集合的な組合せ及び順列の具体的な言及は明示的には開示され得ないが、それぞれが本明細書においては考慮かつ開示されることが理解される。例えば、特定の材料が開示かつ議論され、多数の構成要素に対しなされうる多数の変更が議論されるならば、具体的に考慮されるのは、具体的に別に示されない限り、その材料及び変更の、可能であるありとあらゆる組合せ及び順列である。従って、材料A、B、及びCの集合、並びに材料D、E、及びFの集合が開示され、組合せA - Dの例が開示されるならば、それぞれが個々に列挙されていない場合でも、それぞれが個々にかつ集合的に考慮され、つまり組合せA - E、A - F、B - D、B - E、B - F、C - D、C - E、及びC - Fが開示されているとみなされることを意味する。同様に、これらのあらゆるサブセットまたは組合せもまた開示される。したがって、例えば、A - E、B - F、及びC - Eのサブグループもまた、開示されているとみなされるであろう。この概念は、開示の装置を作成する及び使用する方法におけるステップを含むがそれに限定されない、本出願の全態様に適用される。従って、実施されうる様々な追加のステップが存在するならば、これらの追加のステップのそれぞれが、開示の方法のあらゆる特定の態様または態様の組合せとともに実施されうることが理解される。

30

【0058】

全ての引用特許、特許出願、及び他の参照物は、その全体が本明細書において本参照により組み込まれる。

【0059】

例証の目的で典型的な実施形態が述べられているが、前述の開示は、本明細書における範囲に対する限定であるとはみなされるべきではない。従って、本明細書における真髓及び範囲から逸脱することなく、様々な変更、改作、及び代替物が当業者には思い浮かびう

40

50

る。

【0060】

本開示は、典型的な経口医薬品よりも長い期間にわたる胃保持のために構成される装置であって、その期間にわたりその構造的統合性を維持しあつヒト対象者の胃液中への活性または診断用薬剤を放出する装置、並びに、対象者にそのような装置を経口投与することにより長期間にわたり薬剤を送達する方法、長期間にわたり薬剤を送達する装置の形成における腸溶性ポリマーの使用、及びそのような装置を作成する方法を提供する。例えば、前記期間は、摂食状態においては少なくとも6時間、8時間、10時間、12時間、18時間、または24時間、あるいは対象者が絶食状態に有る場合は少なくとも3時間、5時間、6時間、8時間、10時間、12時間、18時間、または24時間でありうる。

10

【0061】

胃保持性装置は一般的に知られているが、胃環境により呈される厳しい物理的難題に長期間耐えるそのような装置の能力を含む、in situで装置の構造的及び幾何学的統合性を維持するために適する材料に関して、また同時に、すぐに入手可能であり、薬学的に許容可能であり、かつ送達されることになる薬剤の正体及び必要とされる放出特性に従い調節可能である望ましい構成へと容易に加工される材料を使用して装置が作成されたかに関して、改善が必要である。本発明者は、腸溶性ポリマーと非イオン性セルロースエステルとを有する材料を有し、かつ胃環境中にある間にそのようなポリマーのあらゆる分解とは独立に薬または診断用薬剤を放出または保持するように構成されている、胃環境中の保持のための装置が、これらの伝統的ニーズのそれぞれを果たしうることを発見した。本発明に係る装置は、活性または診断用薬剤を保持するため、またはそのような薬剤を制御された速度で3時間から24時間の期間をかけて送達するために使用されうる。また、その放出期間の間は、その装置は、ヒト胃条件下でですら、その構造的統合性を保持しあつ耐久性を保つ。同時に、装置は、例えば標準的なカプセルシェル内など、経口投与されうるよう構成される。さらに、本発明に係る装置の、望ましい放出/保持期間のあいだ胃環境内で構造的統合性を保持する能力は、その望ましい期間の後に装置が胃から通り下部胃腸管内で素早く完全な分解をもたらす能力と著しく対比される。これらの及び他の利点は、本開示からすぐに明らかとなる。

20

【0062】

従って、活性または診断用薬剤を経口投与によりヒト対象者の胃環境へ送達するための装置が提供される。そのような装置のそれぞれは、腸溶性ポリマーと非イオン性セルロースアセテートとを有する材料を有し、かつ、その構造的統合性を維持しつつ少なくとも6時間（対象者が絶食状態に有る場合は3時間）の期間にわたる胃保持のために、また活性もしくは診断用薬剤を前記期間にわたり対象者の胃液中に放出するように、構成される。ここで、その放出は、胃環境における材料のあらゆる分解とは独立に起こる。

30

【0063】

本開示の材料（そのような材料を使用して形成される本装置または装置の構成要素の様子を含む）に関しては、胃環境における経時的な寸法的統合性または詳細損失は、当技術分野において既知であるアッセイを使用して定量化されうる。いくらかの実施形態においては、経時的な寸法的統合性または詳細損失は、in vivoモデルを使用して測定される。寸法的統合性は、実施例3において開示される「寸法的統合性試験」infraを使用して、Type A構成要素（以降、「試験試料」）を、400mL、37、100RPMにて、0.1N HCl + Xanthan 0.125g/Lを含有する薬局方溶解器機II中へ24時間にわたり配置することにより、測定されうる。t = 0、4、8、及び24時間において、試験試料の幅（W）が測定される。幅の変化パーセンテージは、[絶対値（W_t - W₀）] / W₀ × 100として計算され、W_tは、t時間における幅であり、かつW₀はt = 0における幅である。一定の実施形態においては、試験試料の寸法的統合性は、24時間における幅の変化パーセンテージとして測定され、10%より小さく、7%より小さく、5%より小さく、3%より小さく、または2%より小さい。

40

【0064】

50

一定の場合においては、胃環境における本開示の材料（そのような材料を使用して形成される本装置の態様を含む）の経時的構造的統合性は、実施例3において開示される剛性[1]試験infraを使用して定量化されうる。一定の実施形態においては、試験試料の測定される構造的統合性は、24時間における剛性[1]試験により測定され、t=0において測定される値の少なくとも60%、少なくとも80%、または少なくとも100%である。

【0065】

本明細書で使用される腸分解可能性は、実施例3において開示される剛性[2]試験intraを使用して定量化されうる。より小さい値はより剛性が低い装置及びより高い分解を意味する。一定の実施形態においては、試験試料（例えば、GRDFまたはその構成要素）の腸分解可能性は、t=24時間における剛性[2]試験により測定され、t=0における値と比較して60%より小さく、40%より小さく、20%より小さく、または約0%である。他の実施形態においては、分解可能性は、t=8時間における剛性[2]試験により測定され、t=0における値と比較して65%より小さく、35%より小さく、または10%より小さい。

10

【0066】

本明細書において使用される「活性または診断用薬剤」は、胃保持に関連することが当技術分野において認識されるあらゆる物質を含むことを意図し、本明細書においては「API」と略される。幅広いさまざまなAPI（治療用、診断用、またはさもなければ有益でありうる）が、本開示の態様に従って用いられうる。胃保持送達に関連する、あるいは当技術分野において診断用として既知である、あらゆるAPIが、本開示により包含されることが意図される。関連のあるAPIは、胃中で局所的に作用しているAPI、胃において主に吸収されるAPI、アルカリ性pHにおいては難溶であるAPI、狭い吸収ウィンドウを有するAPI、胃腸（GI）管から素早く吸収されるAPI、結腸中で分解するAPI、及び結腸微生物を乱すAPIを含みうるがこれらに限定されない。

20

【0067】

医薬品有効成分（API）は、エジシル酸プロクロルペラジン、硫酸第一鉄、アルブテロール、アミノカプロン酸、塩酸メカミラミン、塩酸プロカインアミド、硫酸アンフェタミン、塩酸メタンフェタミン、塩酸ベンズフェタミン、硫酸イソプロテレノール、塩酸フェンメトラジン、塩化ベタネコール、塩化メタコリン、塩酸ピロカルピン、硫酸アトロピン、臭化水素酸スコポラミン、ヨウ化イソプロパミド、塩化トリジヘキセチル、塩酸フェンホルミン、メトホルミン、塩酸メチルフェニデート、テオフィリンコリネート、塩酸フェアレキシン、ジフェニドール、塩酸メクリジン、マレイン酸プロクロルペラジン、フェノキシベンザミン、マレイン酸チエチルペラジン、アニシングイオン、ジフェナジオンエリトリチル四硝酸塩、ジゴキシン、イソフルロフェート、アセタゾラミド、ニフェジピン、メタゾラミド、ベンドロフルメチアジド、クロルプロパミド、グリビジド、グリブリド、グリクラジド、トブタミド、クロルプロアミド、トラザミド、アセトヘキサミド、トログリタゾン、オルリストット、ブプロピオン、ネファゾドン、トラザミド、酢酸クロルマジノン、フェナグリコドール、アロブリノール、アスピリンアルミニウム、メトレキサート、アセチルスルフィソキサゾール、ヒドロコルチゾン、酢酸ヒドロコルチコステロン、酢酸コルチゾン、デキサメタゾン及びベタメタゾンなどのその誘導体、トリアムシノロン、メチルテストステロン、17-エストラジオール、エチニルエストラジオール、エチニルエストラジオール3-メチルエーテル、プレドニゾロン、酢酸17-ヒドロキシプロゲステロン、19-ノル-プロゲステロン、ノルゲストレル、ノルエチンドロン、ノルエチステロン、ノルエチエデロン、プロゲステロン、ノルゲステロン、ノルエチノドレル、テルファンジン、フェキソフェナジン、アスピリン、アセトアミノフェン、インドメタシン、ナプロキセン、フェノプロフェン、スリンダック、インドプロフェン、ニトログリセリン、硝酸イソソルビド、プロプラノロール、チモロール、アテノロール、アルブレノロール、シメチジン、クロニジン、イミプラミン、レボドバ、セレギリン、クロルプロマジン、メチルドバ、ジヒドロキシフェニルアラニン、グルコン酸カルシウム、ケトブ

30

40

50

ロフェン、イブプロフェン、セファレキシン、エリスロマイシン、ハロペリドール、ゾメピラク、乳酸鉄、ビンカミン、フェノキシベンザミン、ジルチアゼム、ミルリノン、カプトロブリル、マンドール、クアンベンズ、ヒドロクロロチアジド、ラニチジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、フルプロフェン、トルメチン、アルクロフェナク、メフェナミク、フルフェナミク、ジフニナル、ニモジピン、ニトレングピン、ニソルジピン、ニカルジピン、フェロジピン、リドフラジン、チアパミル、ガロパミル、アムロジピン、ミオフラジン、リシノブリル、エナラブリル、カプトブリル、ラミブリル、エナラブリラート、ファモチジン、ニザチジン、スクラルファート、エチンチジン、テトラトロール、ミノキシジル、クロルジアゼボキシド、ジアゼパム、アミトリプチリン、及びイミプラミン、並びにこれらの活性薬剤の薬学的塩を含みうるがこれらに限定されない。さらなる例は、タンパク質及びペプチドであり、それらは、シクロスボリンAなどのシクロスボリン、インスリン、コルヒチン、グルカゴン、甲状腺刺激ホルモン、副甲状腺及び下垂体ホルモン、カルシトニン、レニン、プロラクチン、コルチコトロピン、甲状腺刺激ホルモン、卵胞刺激ホルモン、総毛性生殖腺刺激ホルモン、生殖腺刺激ホルモン放出ホルモン、ウシシマトトロピン、ブタシマトトロピン、オキシトシン、バソプレシン、プロラクチン、ソマトスタチン、リブレシン、パンクレオザイミン、黄体形成ホルモン、L H R H、インターフェロン、インターロイキン、ヒト成長ホルモン、ウシ成長ホルモン、及びブタ成長ホルモンなどの成長ホルモン、プロスタグランジンなどの受精能阻害剤、受精能促進剤、並びにヒト臍臓ホルモン放出因子を含むがこれらに限定されない。

10

20

30

【0068】

本明細書において使用される用語「胃液への露出に際し」は、文字通り解釈されてもよく、あるいは、必要な場合は、胃条件を疑似する適切なモデルを指してもよい。

【0069】

本明細書において使用される用語「薬学的に許容可能」は、本発明において使用される場合に、生物学的にまたは別の点で許容不可能ではない材料を指す。例えば、用語「薬学的に許容可能な担体」は、組成物中に組み込まれて得て、かつ、許容不可能な生物学的效果を引き起こすまたは組成物の他の構成要素と許容不可能な様式で相互作用することなく患者に投与されうる、材料を指す。そのような薬学的に許容可能な材料は、一般に、毒理学的及び製造試験の必須標準を満たしており、かつ、U. S. Food and Drug Administrationにより適切な不活性成分として同定されている材料を含む。

30

【0070】

いくらかの実施形態においては、本装置は、少なくとも部分的には、腸溶性ポリマーと非イオン性セルロースエステルとを含む材料を使用して形成される。

40

【0071】

その装置においては、その材料は、胃保持性メカニズムを表わす装置のサブパーティを形成しうる。様々な保持性メカニズムが、より十分に開示されるin fr a。代わりにまたはさらには、材料は、活性または診断用薬剤を包装する装置のサブパーティを形成し、活性または診断用薬剤の制御放出を許容し、あるいはその両者を行う。

50

【0072】

本明細書において使用される句「腸溶性ポリマー」は、ヒト胃の一般的なpH及び他の物理的条件下では容易に溶解または分解しないが、ヒトの腸管pH及びの他の物理的条件、つまり胃からの幽門を通る通過後に存在する条件(つまりpH>5)においては溶解または分解するポリマーを指す。単数形の「腸溶性ポリマー」が使用される場合は、これは1つの腸溶性ポリマー、2つもしくはそれより多い腸溶性ポリマーの混合物、または、生じる混合物が本質として腸溶性である限りは少なくとも1つが腸溶性ポリマーであるポリマーの混合物を指しうる。材料が、その構造的統合性を維持しつつ少なくとも6時間(または対象者が絶食状態に有る場合は3時間)の期間にわたり胃環境中で保持される能力、並びにヒトの腸管あるいは下部腸管内で分解する能力を与える限り、本装置を形成するにあたり使用される材料を提供するあらゆる薬学的に許容可能な腸溶性ポリマーが使用され

うる。

【0073】

いくらかの実施形態においては、寸法的統合性は、400mL、37、100RPMにて、0.1N HCl + Xanthan 0.125g/Lを含有する薬局方溶解器機II中での24時間後に測定される幅の、t = 0において測定される幅との比較での変化が、10%より小さいとして特徴描写されうる（実施例3、infraを参照）。一定の場合においては、構造的統合性は、（実施例3、infraにおいて開示される）剛性[1]試験により測定され、元の剛性の少なくとも60%保持することにより特徴描写されうる。いくらかの実施形態においては、材料の分解可能性は、（実施例3、infraにおいて開示される）剛性[2]試験により測定され、元の剛性の60%より小さい剛性を保持することにより特徴描写されうる。

10

【0074】

膨張または萎縮は、装置が、元の容積のたった30%、たった20%、たった10%、たった9%、たった8%、たった7%、たった6%、たった4%、たった3%、たった2%、またはたった1%膨張または萎縮する場合には、最小限として特徴描写されうる。幾何学的変形は、望ましい期間内に装置が、胃保持の機能性、APIの放出、またはその両者を維持する場合、最小として特徴描写されうる。そのような機能性の1つまたは両者が綻びる場合、幾何学的変形は最小限よりも大きい。例えば、装置が複数のサブパーティの集合体を有する場合、またその装置が胃で保持されるもしくはAPIを放出するためにはそのサブパーティの各々が接合している必要がある場合、サブパーティの1つの別のサブパーティからの少なくとも部分的な分離もたらす、またはAPIの放出の低下もしくは妨害をもたらすあらゆる幾何学的変形が、最小限としては特徴描写されえない。同時に、本開示記載の装置は、ヒト腸管内または擬似的な腸環境におけるなどのpH 6 - 7にある媒体への露出に際し、溶解、分解、または変形するにもかかわらず、異環境中では構造的統合性を維持すると言える。

20

【0075】

腸溶性ポリマーは、ポリメタクリル酸ベースの共重合体、つまりポリメタクリル酸と別のモノマー構成要素との共重合体でありうる。いくらかの実施形態においては、腸溶性ポリマーは、ヒプロメロースアセテートサクシネットとしても言及される、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット（HPMCAS）を有する。腸溶性ポリマーは、少なくとも約90% HPMCASでありうる。例えば、腸溶性ポリマーは、90%より多くが HPMCAS でありうる。腸溶性ポリマーは、HPMCAS-HG、HPMCAS-MG、HPLCAS-LG、またはそれらの組合せでありうる。一定の実施形態においては、腸溶性ポリマーは、HPMCAS-HGとHPMCAS-MGとの両者を、約10:1から約1:5の比で有する。例えば、腸溶性ポリマーは、HPMCAS-HGと HPMCAS-MGとを、約1:5、約1:4、約1:3、約1:2、約1:1、約2:1、約3:1、約3:2、約4:1、約4:3、約5:1、約5:2、約5:3、約5:4、約6:1、約6:5、約7:3、約7:4、約7:5、約7:6、約8:1、約8:2、約8:3、約8:5、約8:7、約9:1、約9:2、約9:4、約9:5、約9:6、約9:7、約9:8、または約10:1の比で有しうる。

30

【0076】

装置を形成するにあたり使用される材料は、1つまたはそれより多くの可塑剤もまた含みうる。例えば、材料は、腸溶性ポリマーとの組合せでの、1つまたはそれより多い可塑剤でありうる。適切な可塑剤の非限定的な例は、ジブチルセバケート、トリアセチン、トリエチルシトレート、アセチルトリブチルシトレート、アセチルトリエチルシトレートポリエレングリコール、ポリエレングリコールモノメチルエーテル、グリセリン、ソルビトルソルビタン溶液、ヒマシ油、ジアセチル化モノグリセリド、トリエチルシトレート、トリブチルシトレート、またはその他を含む。いくらかの実施形態においては、可塑剤は、トリアセチン、ポリエレングリコール（PEG）、ジブチルセバケート（DBS）、またはそれらのあらゆる組合せである。可塑剤は、互いに対し約0.1:1~1:0

40

50

. 1 の比で存在するトリアセチンとポリエチレングリコールとの両者を含みうる。

【 0 0 7 7 】

本材料においては、腸溶性ポリマー：可塑剤の比は、約 4 : 1 ~ 約 15 : 1 でありうる。例えば、腸溶性ポリマー対可塑剤の比は、約 4 : 1、約 5 : 1、約 6 : 1、約 7 : 1、約 8 : 1、約 9 : 1、約 10 : 1、約 11 : 1、約 12 : 1、約 13 : 1、約 14 : 1、または約 15 : 1 でありうる。一定の実施形態においては、腸溶性ポリマー：可塑剤の比は、約 6 : 1 ~ 約 12 : 1 でありうる。

【 0 0 7 8 】

一定の実施形態は、装置の形成において使用される材料が、H P M C - A S、並びに、トリアセチン、P E G、及びD B S のうち 1 つまたはそれより多くを有するような形態である。例えば、材料は、約 10 分量のH P M C - A S、0 ~ 約 1.5 分量のトリアセチン、0 ~ 約 1.5 分量のP E G、及び 0 ~ 約 1.5 分量のD B S を含みうる。装置の形成において使用される材料は、あるいは、約 10 分量のH P M C - A S、約 0.4 ~ 約 0.5 分量のトリアセチン、及び約 0.7 から約 0.9 分量のP E G を有しうる。別の 1 つの場合においては、装置の形成において使用される材料は、約 10 分量のH P M C - A S、及び約 0.8 ~ 約 1.2 分量のトリアセチンを有する。別の実施形態においては、装置の形成において使用される材料は、約 10 分量のH P M C - A S、及び約 0.9 ~ 約 1.5 分量P E G を有する。さらに別の実施形態においては、装置の形成において使用される材料は、約 10 分量のH P M C - A S、及び約 0.8 ~ 約 1.2 分量のD B S を有する。

【 0 0 7 9 】

装置の形成において使用される材料は、腸溶性ポリマーに加え、さらに、非イオン性セルロースエステルなどのp H 非感受性ポリマーを有しうる。非イオン性セルロースエステルの例は、セルロースアセテート、及び当業者が容易に同定しうるそのような化合物の代わりの例を含む。いくらかの実施形態においては、腸溶性ポリマーと、非イオン性セルロースエステルなどのp H 非感受性ポリマーとは、別々の層として存在する。そのような実施形態においては、各層が、治療用または診断用薬剤を収容または含有しうる。一定の他の実施形態においては、そのp H 非感受性ポリマーは、さもなければ胃条件に直接露出される装置の外部表面上、または装置もしくは装置の構成要素の表面上にありうる。一定の他の実施形態においては、非イオン性セルロースエステルは、腸溶性ポリマーの表面上のコーティングとして存在する。例えば、腸溶性ポリマーがH P M C - A S である場合、非イオン性セルロースエステルは、腸溶性ポリマーの表面上のコーティングとして存在しうる。本発明者は、腸溶性ポリマーの表面上の非イオン性セルロースエステルのコーティングは、本発明に係る装置が、その装置が腸または下部胃腸管において崩壊する能力に顕著に影響することなく、また装置の脆性を顕著に増大させることなく、長期間にわたり胃環境において、上で特徴描写されたその構造的統合性を保持する能力を増強することを発見した。非イオン性セルロースエステルのp H 非感受性ポリマーコーティングは、腸溶性ポリマーの外部表面の 1 つ、1 つより多く、または全部上に存在しうる。コーティングは、胃環境に露出している表面積の 50 % より多く、60 % より多く、70 % より多く、80 % より多く、または 90 % より多くをカバーしうる。コーティングは、ディッピング、噴霧乾燥、またはあらゆる他の技法により適用されうる。コーティングの厚さは、所与の表面に沿って、また複数の表面がコーティングされる場合はその複数表面の各々に沿って、好ましくは一定である。コーティングの厚さは、約 10 μm ~ 約 200 μm でありうる。例えば、コーティングは、約 10 μm 、約 20 μm 、約 50 μm 、約 60 μm 、約 70 μm 、約 80 μm 、約 90 μm 、約 100 μm 、約 120 μm 、約 140 μm 、約 150 μm 、約 160 μm 、約 170 μm 、約 180 μm 、約 190 μm 、または約 200 μm の厚さを有しうる。コーティングの結果生じる、装置の重量増加パーセントは、約 1 ~ 約 10、約 2 ~ 約 7、または約 3 ~ 約 5 でありうる。

【 0 0 8 0 】

非イオン性セルロースエステルなどのp H 非感受性ポリマーは、腸溶性ポリマーと適合性があるべきである。いくらかの実施形態においては、非イオン性セルロースエステルは

10

20

30

40

50

、セルロースアセテートであり、それは、コーティング中の固体の約30～約99重量%ので存在しうる。非イオン性セルロースエステルがコーティングとして存在する場合、コーティングは、ヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネット(HPMC AS)などの腸溶性ポリマーをさらに含みうる。これに加え、コーティングは、ポリエチレングリコール(PEG)をさらに有しうる。非イオン性セルロースエステルなどのpH非感受性ポリマー対腸溶性ポリマーの比は、99.5:0.5、95:5、80:20、または70:30などの、99.5:0.5～約70:30の比でありうる。HPMCセテートサクシネットは、HPMCAS-HG、HPMCAS-MG、HPLCAS-LG、またはそれらのあらゆる組合せでありうる。好ましくは、HPMCセテートサクシネットは、HPMCAS-MGまたはHPMCAS-HG、最も好ましくはHPMCAS-HGである。PEGは、存在する場合は、コーティング中の固体の約0.2～約5重量%、または約0.5～3重量%の量で存在しうる。

10

【0081】

本装置は、一定の基本的な機能性に適合するあらゆる物理的構成を有しうる。第一に、その構成は、ヒトへ経口投与されることに適合すべきである。例えば、経口投与のためにサイズ化かつ成形され、胃に入る前にはその統合性を実質的に維持するが、胃条件への露出の直後またはすぐ後(例えば1時間以内)に溶解するカプセル内に収容されうる。第二に、その構成は、少なくとも6時間または対象者が絶食状態にある場合は少なくとも3時間にわたりなど、望ましい期間にわたり胃内に保持される(つまり、幽門を通過しない)ことに適合すべきである。第三に、その構成は、望ましい放出特性で、長期間にわたり、APIを胃環境中へ放出することが可能であるべきである。例えば、APIは、一定速度、下降する速度にて、または上昇する速度にてなどの制御された速度にて、経時的に放出されうる。第四に、望ましい放出期間の満了後には、装置はもはやその望ましい場所内には保持されず、元の形態で、または、互いに少なくとも部分的には分離した、もしくは互いに放出期間中とは異なる様式で空間的に配置される、2つもしくはそれより多いサブパーティの状態で、幽門を通過する。その装置は腸溶性ポリマーを含む材料を有するため、装置またはそのサブパーティの胃環境を(幽門を通って)出る通過は、装置またはそのサブパーティの、腸管におけるより迅速な分解及び最終的な崩壊をもたらす。好ましい実施形態においては、胃環境中で放出されなかつあらゆる残留APIの他には、本装置は、幽門を過ぎた胃腸管部分における放出のためには、いかなる顕著な量の診断用または活性薬剤も含有しない。いくらかの実施形態においては、装置は、患者への投与の前に装置中に存在する薬剤の少なくとも40%、50%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%の放出の前に、対象者の幽門通過に耐えるように成形され、サイズ化され、または成形及びサイズ化の両者がなされる。例えば、装置は、経口投与の前、カプセル内に収容される場合は折り畳まれた構成を有してもよく、経口投与後の対象者の胃中でのカプセルの溶解後には拡張型構成を有してもよい。その拡張型構成は、装置の対象者の幽門の通過を防止するようにサイズ化されている。このタイプの折り畳み可能かつ拡張可能な装置のための設計は、2015年7月1日に出願されたPCT/US2015/33850において開示され、その出願はその全体が本参照により本明細書に組み込まれ、また以下の実施例においても開示される。圧縮型構成及び拡張型構成を有する装置の他の構成は、本開示により考慮される。例えば、装置は、ばね様構成、アコードィオン様構成、ハマグリ貝殻の構成、ハサミ様構成、望遠鏡様構成、または他のあらゆる適切な構成を有しうる。いくらかの実施形態においては、装置の形成において使用される材料は、対象者の幽門通過に耐えるように成形され、サイズ化され、または形成かつサイズ化の両者がなされる。他の実施形態においては、装置の別の一部分は、幽門を通る通過に耐えるように構成される。

20

【0082】

他の実施形態においては、装置は、APIの放出が望まれる期間の終了前は幽門を通る通過を防止する、1つまたはそれより多い特性を有する。例えば、装置は、装置の少なくとも一部を胃壁の内表面に接着させる、粘膜接着性薬剤を含みうる。望ましいAPI放出

30

40

50

期間の最後に、化学的に帳消しにする材料により、装置またはその構成要素の強制的剥離により、装置の2つまたはそれより多い部分への分離により装置が胃壁に接着する能力を弱体化することにより、またはあらゆる他のメカニズムにより、その粘膜接着特性は無効化されうる。これは、例えば、薬剤の少なくとも50%、少なくとも70%、または少なくとも90%の放出の後、あるいは時間の用語で表現されるならば、経口投与された後に装置が対象者の胃に入ってから約3時間、約6時間、約8時間、約10時間、約12時間、約14時間、約16時間、約18時間、約20時間、約22時間、約24時間、約28時間、約30時間、約32時間、約34時間、約36時間、約40時間、約44時間、または約48時間後に起こりうる。装置は、フローテーション、拡張、またはそれらの類似物などの、当技術分野において既知である、胃保持を提供するためのあらゆる他の手法を使用しうる。

10

【0083】

他の実施形態においては、薬剤の少なくとも50%、少なくとも70%、少なくとも80%、少なくとも90%、または少なくとも95%の放出の後、または前述の段落において列挙されるあらゆる期間の後、装置は、装置またはそのサブパーツの幽門を通る通過を許可するように、そのサイズ及び/または形を変化させうる。例えば、装置の少なくとも1つの寸法が、幽門を通る通過を許可するために変化しうる。このことは、装置の少なくとも2つのサブパーツの、互いに対し相対的な空間的配置の変化によってなど、構成変化により起こりうる。他の実施形態においては、装置にはサブパーツがなく、その変化は、平坦化、短縮化、狭窄化、収縮、またはその他のあらゆるサイズもしくは形の変化により起こる。他の実施形態においては、装置は、個々がサイズまたは形により幽門を通って可能である、2つまたはそれより多いサブパーツに分離しうる。前述の実施形態のいずれにおいても、装置は、1つまたはそれより多い所定の器機を含んでもよく、薬剤はその器機を通じて胃液中へと放出される。例えば、装置の投与は、装置が1つまたはそれより多い所定の器機を介して薬剤を胃液中に放出するように、薬剤の少なくとも一部を対象者の胃液に露出させる。装置の形成において使用される材料は、1つまたはそれより多いそのような所定の器機を含みうる。他の実施形態においては、装置の別の一部分はが、1つまたはそれより多い器機を含む。開口部は、細孔、穴、チャネル、スクリーン、または胃液中に薬剤の放出を許可するあらゆる他の開孔でありうる。好ましくは、開口部は、胃液に露出するAPIの表面を定義し、胃環境中へのAPIの放出の量を、またこれにより速度を決定する。胃液に露出するAPIの量は、経時的に一定であって、それにより一定速度の放出をもたらしてもよい。当業者により容易に認識されるように、適切な放出特性は、治療レジメン、及び投与されるAPIの種類により定義される。

20

【0084】

装置が薬剤を胃液中に放出する期間は、装置が経口投与された後に対象者の胃中へ入った後、約3時間、約6時間、約8時間、約10時間、約12時間、約14時間、約16時間、約18時間、約20時間、約22時間、約24時間、約28時間、約30時間、約32時間、約34時間、約36時間、約40時間、約44時間、約48時間、約60時間、または約72時間でありうる。本装置からのAPIの放出は、胃環境における腸溶性ポリマーのいかなる分解とも独立に起こりうる。このことは、とくに、APIの放出が、装置の形成において使用される形成する材料中の腸溶性ポリマーのいずれかが胃環境中で分解するか否かとは、無関係であることを意味する。従って、APIの放出は、装置の形成において使用される材料のいかなる部分の分解とも別のメカニズムによっても、起こりうる。

30

【0085】

胃中でAPIを放出するように構成される多くの従来型の装置においては、薬が放出されうる前に、コーティング、壁、または開口部プラグなどの装置のいくらかの部分が胃環境中に溶解することが必要である。これに対し、本装置からのAPIの放出は、本装置の胃液への露出に際し始まりうる。例えば、装置からのAPIの放出は、装置の胃液への露出の後、実質的に直ち（例えば、約15分、約12分、約10分、約8分、約6分、約5

40

50

分、約4分、約3分、約2分、もしくは約1分、またはそれより短い時間内)に始まる。装置が胃液中で溶解するカプセル内で経口投与される場合、装置の胃液への露出は、カプセルが胃液により突破されるときに起こることになる。装置が1つまたはそれより多い所定の器機を有する場合、胃へのA P Iの露出は、胃液による器機の貫通により起こりうる。従って、本装置は、胃液への露出及びゆえにA P Iの放出が、装置のいかなる部分の分解による除去も要さないようなものである。

【0086】

一定の実施形態においては、対象者内で薬の持続放出を提供するための本装置は、前記薬を経口投与により対象者の胃に輸送するための担体部分と、その担体部分の外部表面上のコーティングとを有する。その担体分は少なくとも2つのサブパーティを有してもよく、それぞれのサブパーティが、少なくとも六時間(対象者が絶食状態に有る場合は3時間)にわたり胃内での分解に耐える材料から形成されている。また、その担体部分は、サブパーティのお互いからの物理的分離なしに対象者の幽門を通る通過に耐えるように構成され、その薬は、担体部分のサブパーティのうち少なくとも1つ内に配置されるデポ構造の形態で担体部分中に存在する。ここで、担体部分のサブパーティは、対象者の胃中への薬の放出によりそのデポ構造の少なくとも50%が溶解すると分離するように構成される。また、ここで、対象者の胃への装置の送達は、デポ構造が薬を前記胃液にそれより少なくとも約6時間または約6時間(対象者が絶食状態に有る場合は3時間)の期間にわたり放出するように、デポ構造の少なくとも一部を患者の胃液に露出する。

10

【0087】

そのような実施形態においては、サブパーティは、デポ構造の少なくとも60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、または約90%より多くが溶解すると、分離するように構成されうる。

20

【0088】

装置は、1つのサブパーティ、2つのサブパーティ、3つのサブパーティ、4つのサブパーティ、5つのサブパーティ、または5つよりも多いサブパーティを含みうる。2つよりも多いサブパーティが存在する場合、表現「担体部分のサブパーティは分離するように構成される」は、装置が、サブパーティのうち少なくとも1つが他のサブパーティから分離するように構成されることを意味する。

30

【0089】

サブパーティを有する本装置の実施形態においては、装置は、経口投与前にカプセル内に収容されているときは圧縮型構成を有し、経口投与後の対象者の胃中でのカプセルの溶解の後には拡張型構成を有しうる。その拡張型構成は、対象者の幽門を通る装置の通過を防止するようにサイズ化される。そのような装置の一定の実施形態においては、サブパーティは、ヒンジピース、並びに、ともにそのヒンジピースに接続する第一及び第二アームピースを含みうる。ここで、その第一及び第二アームピースは、装置の圧縮型構成においては互いに近接しており、装置の拡張型構成においては互いに距離をおいて離れている。この種類の代表的な設計は、2015年7月1日に出願されたP C T / U S 2 0 1 5 / 3 3 8 5 0において開示され、その出願は本参照により本明細書に組み込まれる。これらの装置においては、ヒンジピースは、対象者の胃中への薬の放出により、デポ構造の少なくとも50%、少なくとも60%、約65%、約70%、約75%、約80%、約85%、約90%、または約90%より多くが溶解すると、第一及び第二アームピースから分離するように構成されうる。

40

【0090】

上述のように、本装置は、長期間にわたる胃条件への露出の後でさえも、その構造的統合性を保持する能力により特徴描写される。本発明記載の代表的な装置の物理的特徴のいくらかは、実施例i n f r aにおいて開示される。

【0091】

寸法的統合性試験は、胃環境における経時的な詳細損失を評価するためのi n v i t r oモデルとして機能する。いくらかの実施形態においては、本開示の材料またはその材

50

料から形成される構成要素の寸法的統合性は、 $t = 0$ における材料または構成要素の幅との比較で、 $t = 24$ 時間における幅変化が10%より小さい、7%より小さい、5%より小さい、または3%より小さい。

【0092】

剛性 [1] 試験は、胃環境における経時的な変形に対する強度の変化を評価するための *in vitro* モデルとして機能する。いくらかの実施形態においては、本開示の材料またはその材料から形成される構成要素の構造的統合性は、剛性 [1] 試験により測定され、 $t = 24$ 時間において、元の剛性の少なくとも60%、少なくとも65%、少なくとも80%、または少なくとも100%である。

【0093】

剛性 [2] 試験は、腸における分解可能性を評価するための *in vitro* モデルとして機能する。一実施形態においては、本開示の材料またはその材料から形成される構成要素の、剛性 [2] 試験により測定される $t = 24$ 時間における腸環境中での分解可能性（つまり元の剛性の保持）は、元の剛性（ $t = 0$ ）の80%より小さい、より好ましくは70%より小さい、より好ましくは60%より小さい、より好ましくは40%より小さい、より好ましくは30%より小さい、より好ましくは20%より小さい、より好ましくは10%より小さい、より好ましくは約0%でありうる。別の一実施形態においては、 $t = 8$ 時間において測定される材料または構成要素は、剛性 [2] 試験により測定される元の剛性（ $t = 0$ ）の65%より小さい、または35%より小さい。

【0094】

いくらかの実施形態においては、本装置の形成において使用される材料は、その構造的統合性を、胃条件を擬似すると言える pH 2 にある液体への少なくとも 24 時間にわたる装置の露出の後、約 150 から約 500 重量グラム（~5 ニュートン）の加力の下で維持する。例えば、本装置の形成において使用される材料は、その構造的統合性を、pH 2 にある液体への少なくとも 24 時間にわたる装置の露出の後、約 150 g f、約 200 g f、約 250 g f、約 300 g f、約 350 g f、約 400 g f、約 450 g f、または約 500 g f の加力下で維持しうる。いくらかの実施形態においては、本装置の形成において使用される材料は、pH 2 にある液体への少なくとも 24 時間にわたる装置の露出の結果、わずか約 15%（つまり最初に胃環境中へ導入される際の材料の元の容積と比較して）膨張する。例えば、本装置の形成において使用される材料は、pH 2 にある液体への少なくとも 24 時間にわたる装置の露出の結果、わずか約 15%、わずか約 9%、わずか約 8%、わずか約 7%、わずか約 6%、わずか約 4.5%、わずか約 4%、わずか約 3.5%、わずか約 3%、わずか約 2.5%、またはわずか約 2% 膨張するとして特徴描写されうる。いくらかの実施形態においては、本装置の形成において使用される材料は、pH 2 にある液体への少なくとも 24 時間にわたる装置の露出の後、約 75 ~ 約 500 g f / mm の「変形係数」を有する。例えば、本装置の形成において使用される材料は、pH 2 にある液体への少なくとも 24 時間にわたる装置の露出の後、約 75 g f / mm、約 100 g f / mm、約 125 g f / mm、約 150 g f / mm、約 175 g f / mm、約 200 g f / mm、約 225 g f / mm、約 250 g f / mm、約 275 g f / mm、約 300 g f / mm、約 325 g f / mm、約 350 g f / mm、約 400 g f / mm、または約 450 g f / mm の変形係数を有しうる。

【0095】

本明細書においては、対象者内の薬剤の持続放出を提供するための方法もまた開示される。その方法は、発明に係る装置との関連で上に開示された実施形態のいずれか記載の装置を、対象者に経口投与する工程を有する。

【0096】

対象者への本装置の経口投与は、あらゆる望ましいレジメンに従う。例えば、本開示記載の装置は、対象者に、毎日 1 回、2 回、または数回投与されてもよく、あるいは、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、もしくは 14 日毎、または 14 日より多くに一回投与されてもよい。具体的なレジメンの妥当性は、装置中の A P I

10

20

30

40

50

の性質、具体的な対象者のニーズ、及び当業者の間で容易に理解される他の要素により決定されうる。

【0097】

本開示は、ヒトの胃環境にある間はその構造的統合性を維持しつつ、経口投与のため及び胃保持のために構成される装置の形成における、腸溶性ポリマーを有する材料の使用にも関する。ここで、その装置は、活性もしくは診断用薬剤を、材料の分解なしに胃環境中で長期間にわたり放出する。いくらかの実施形態においては、その材料は、腸溶性ポリマーと非イオン性セルロースアセテートとを有する。本使用に従えば、装置、装置を形成する材料、並びに装置の構造的及び機能的特徴は、発明に係る装置との関連で上に開示された実施形態のいずれかに従いうる。

10

【0098】

経口投与によりヒト対象者の胃環境における活性もしくは診断用薬剤の持続放出を提供するための装置を作成するための方法もまた、提供される。その方法は、腸溶性ポリマーを有する材料を使用して装置を形成する工程であって、その装置は胃環境にある間その構造的統合性を維持しつつ胃保持のために構成されているものである工程、及び、胃環境におけるその材料のいかなる分解とともに独立に、その薬剤が少なくとも6時間（対象者が絶食状態にある場合は3時間）の期間にわたり放出されるように、その装置にその薬剤を搭載する工程を有する。

20

【0099】

本作成する方法に従い、装置、装置を形成する材料、並びに装置の構造的及び機能的特徴は、本発明に係る装置との関連で上に開示された実施形態のいかなるものにも従いうる。いくらかの実施形態においては、材料は、腸溶性ポリマーと非イオン性セルロースアセテートとを有する。腸溶性ポリマー及びそれと混合されるあれゆる材料（1つまたはそれより多い可塑剤など）を成形する工程、かつ任意でその腸溶性ポリマーをコーティングする工程を含む、材料から装置を形成するプロセスは、あらゆる適切な製造技法を使用して完遂されうる。例えば、装置は、射出成形技法により、あるいは三次元プリンティングにより作成されうる。射出成形プロセスには、腸溶性ポリマーを含む材料を有するペレットをホットメルト押出により形成する工程、及び装置中にそのペレットを射出成形する工程が関与しうる。装置が、本発明に係る装置との関連で上で開示の種類のコーティング（例えば、非イオン性セルロースアセテートを有するコーティング）を含む場合、そのコーティングは、ディッピング、噴霧乾燥、またはあらゆる他の許容可能な技法により、射出成形構造の表面に適用されうる。

30

【0100】

いくらかの実施形態においては、装置は、ホットメルト押出によりペレットを形成する工程であって、そのペレットは、少なくとも6時間（対象者が絶食状態にある場合は3時間）にわたり対象者の胃内での分解に耐える材料を有するものである工程と、装置の担体部分の少なくとも2つのサブパーツを射出成形により形成する工程と、装置の担体部分の少なくとも1つのサブパートの表面をコーティングする工程と、サブパートの1つまたはそれより多くに薬デボ構造を搭載する工程と、並びに装置を形成するために担体部分のサブパートを組み立てる工程とにより、作成される。

40

【0101】

装置を作成する前出の方法のいずれかに従い、APIは、装置またはサブパートの形成後に、装置またはその独立なサブパートの中にまたは上に搭載される。装置がコーティングを含むならば、それは、コーティングが、装置が対象者の胃に入る際に胃液によるAPIへのアクセスを防ぐ様式では適用されない、あるいは、APIが、コーティングがAPIと装置の周囲環境（装置がin situの場合は胃液）との間の障害を呈さないように、コーティングの後に装置中に搭載される場合である。APIの中へまたは上への装置の搭載は起こりうる。それは例えば、開口部中へのAPIの注入により、装置がAPIを摂取または吸収することを許容することにより、APIを含有する固体構成要素を装置の上へもしくは中へ組み込む、または固体構成要素を装置の少なくとも1つの他のサブパー

50

ツとともに組み立てることで装置のサブパーツとして A P I を含有する固体構成要素を含むことにより、あるいは装置を伴っての A P I の投与と装置からの A P I の胃環境中への放出とを許容するあらゆる他の様式により、起こりうる。

【 0 1 0 2 】

本開示は、少なくとも次の態様に關し、かつその態様を含む：

態様 1 活性もしくは診断用薬剤を経口投与によりヒト対象者の胃環境に送達するための装置であって、その装置は、第一腸溶性ポリマーと pH 非感受性ポリマーとを有し、また、長期間にわたりその構造的統合性を維持しつつ胃保持のために、かつ前記活性もしくは診断用薬剤を前記期間にわたり対象者の胃環境中に放出するように構成されており、前記放出は材料のいかなる分解とも独立に起こるものである、装置。

10

態様 2 態様 1 記載の装置であって、その持続的な胃保持が少なくとも 6 時間である、装置。

態様 3 態様 1 または態様 2 記載の装置であって、その pH 非感受性ポリマーが非イオン性セルロースエステルである、装置。

態様 4 態様 1 記載の装置において、その腸溶性ポリマーがポリメタクリル酸ベースの共重合体を有する、装置。

態様 5 態様 1 記載の装置において、その腸溶性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテートサクシネート (H P M C A S) を有する、装置。

20

態様 6 態様 1 記載の装置において、その第一腸溶性ポリマーが、 H P M C A S - H G 、 H P M C A S - M G 、または H P L C A S - L G のうち少なくとも 1 つを有する、装置。

態様 7 態様記載の装置において、その腸溶性ポリマー層が、 H P M C A S - H G と H P M C A S - M G を、約 1 0 : 1 ~ 約 1 : 1 の比、または約 1 : 1 、約 7 : 3 、約 8 : 2 、もしくは約 1 0 : 1 の比で有する、装置。

態様 8 態様記載の装置において、その腸溶性ポリマー層が約 8 0 % H P M C A S を有する、装置。

態様 9 前述の態様のいずれか一態様記載の装置において、 pH 非感受性ポリマーを有するその材料が、腸溶性ポリマーの表面上の少なくとも部分的コーティングとして存在する、装置。

態様 1 0 態様 9 記載の装置において、その材料を有する装置の部分の表面積の少なくとも 5 0 % 、または少なくとも 6 0 % 、または少なくとも 7 0 % 、または少なくとも 8 0 % 、または少なくとも 9 0 % 、または少なくとも 9 5 % 、または少なくとも 9 7 % 、または少なくとも 9 9 % が pH 非感受性ポリマーによりコーティングされる、装置。

30

態様 1 1 態様記載の装置において、その pH 非感受性ポリマーがセルロースアセテートである、装置。

態様 1 2 態様記載の装置において、そのセルロースアセテートが前記コーティング中の固体の約 3 0 から約 9 9 重量 % で存在する、装置。

態様 1 3 態様記載の装置において、そのコーティングが第二腸溶性ポリマーをさらに有する、装置。

態様 1 4 態様のいずれか一態様記載の装置において、第一腸溶性ポリマーが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C A S) 、ポリエチレングリコール (P E G) 、または両者である、装置。

40

態様 1 5 態様記載の装置において、その H P M C - A S が、前記コーティング中の固体の約 3 0 ~ 約 7 0 重量 % の量で存在する、装置。

態様 1 6 態様または態様記載の装置において、その P E G が前記コーティング中の固体の約 0 . 5 ~ 約 3 重量 % の量で存在している、装置。

態様 1 7 前述の態様のいずれか一態様記載の装置において、その材料が可塑剤をさらに有する、装置。

態様 1 8 態様記載の装置において、その可塑剤が、トリアセチン、ポリエチレングリコール (P E G) 、ジブチルセバケート (D B S) 、またはこれらのあらゆる組合せである、装置。

50

態様 19 態様記載の装置において、その可塑剤が、互いに対し約 0.3 : 1 ~ 1 : 0.3 の比で存在するトリアセチンとポリエチレングリコールとの両者を有するものである、装置。

態様 20 態様記載の装置において、腸溶性ポリマー対可塑剤の比が、約 3 : 1 ~ 約 12 : 1、または約 6 : 1 ~ 約 12 : 1 である、装置。

態様 21 態様記載の装置において、その装置を形成する材料が、約 10 分量の HPMC - AS、0 から約 1 分量のトリアセチン、0 ~ 約 1 分量の PEG、及び 0.5 ~ 約 1.5 分量の DBS、または約 10 分量の HPMC - AS、約 0.3 ~ 約 0.6 分量のトリアセチン、0.3 ~ 約 1 分量の DBS、及び約 0.2 ~ 約 1 分量の PEG、もしくは約 0.8 ~ 約 1.2 分量のトリアセチン、または約 10 分量の HPMC - AS、及び約 0.9 ~ 約 1.5 分量の PEG、または約 10 分量の HPMC - AS、及び約 0.8 ~ 約 1.2 分量の DBS を有するものである、装置。
10

態様 22 態様 18 記載の装置において、その装置を形成する材料が、約 10 分量の HPMC - AS、及び 0.3 ~ 約 1 分量の DBS、及び 0.2 ~ 約 1 分量の PEG を有するものである、装置。

態様 23 前述の態様のいずれか一態様記載の装置において、その材料が 1 つまたはそれより多い開口部を有し、薬剤はその開口部を通って胃液または小腸中に放出される、装置。

態様 24 前述の態様のいずれか一態様記載の装置において、その装置の投与が、装置が薬剤を 1 つまたはそれより多い所定の開口部を通って胃液または小腸中へ放出するよう²⁰に、その薬剤の少なくとも一部を対象者の前記液または小腸に露出させる、装置。

態様 25 前述の態様のいずれか一態様記載の装置であって、少なくともまたは約 8 時間の期間にわたりその薬剤を前記液または小腸中に放出する、装置。

態様 26 前述の態様のいずれか一態様記載の装置であって、少なくともまたは約 12 時間の期間にわたりその薬剤を前記液または小腸中に放出する、装置。

態様 27 前述の態様のいずれか一態様記載の装置であって、少なくともまたは約 18 時間の期間にわたりその薬剤を前記液または小腸中に放出する、装置。

態様 28 前述の態様のいずれか一態様記載の装置であって、少なくともまたは約 24 時間の期間にわたりその薬剤を前記液または小腸中に放出する、装置。

態様 29 前述の態様のいずれか一態様記載の装置であって、少なくともまたは約 48 時間の期間にわたりその薬剤を前記液または小腸中に放出する、装置。
30

態様 30 前述の態様のいずれか一態様記載の装置であって、少なくともまたは約 72 時間にわたりその薬剤を前記液または小腸中に放出する、装置。

態様 31 前述の態様のいずれか一態様記載の装置であって、少なくともまたは 7 日にわたりその薬剤を前記液または小腸中に放出する、装置。

態様 32 前述の態様のいずれか一態様に記載の装置であって、その材料が、その構造的統合性を、pH 2 における液体への少なくとも 24 時間にわたるその装置の露出の後、約 150 から約 500 g f の加力の下で維持するものである、装置。

態様 33 前述の態様のいずれか一態様記載の装置であって、その材料が、pH 2 における液体への少なくとも 24 時間にわたるその装置の露出の結果、わずか約 10 % 膨張するものである、装置。
40

態様 34 前述の態様のいずれか一態様記載の装置であって、その材料が、pH 2 にある液体への少なくとも 24 時間にわたる装置の露出の後、約 75 ~ 約 500 g f / mm の「変形係数」を有するものである、装置。

態様 35 前述の態様のいずれか一態様記載の装置であって、その材料が、患者への投与の前にその装置中に存在するその薬剤の少なくとも 50 % の放出の前に、その対象者の幽門を通る通過に耐えるように成形され、サイズ化され、または成形かつサイズ化の両方がなされるものである、装置。

態様 36 前述の態様のいずれか一態様記載の装置であって、その材料が、患者への投与の前にその装置中に存在するその薬剤の少なくとも 70 % の放出の前に、その対象者の幽
50

門を通る通過に耐えるように成形され、サイズ化され、または成形かつサイズ化の両方がなされるものである、装置。

態様 3 7 前述の態様のいずれか一態様記載の装置であって、その材料が、患者への投与の前にその装置中に存在するその薬剤の少なくとも 90 % の放出の前に、その対象者の幽門を通る通過に耐えるように成形され、サイズ化され、または成形かつサイズ化の両方がなされるものである、装置。

態様 3 8 前述の態様のいずれか一態様記載の装置であって、経口投与の前にカプセル内に収容されている際には圧縮型構成を有し、かつ、経口投与の後のその対象者の胃中でのそのカプセルの溶解の後には拡張型構成を有し、その拡張型構成は、その対象者の幽門を通る通過に耐えるように成形されるものである、装置。

態様 3 9 前述の態様のいずれか一態様記載の装置であって、その活性もしくは診断用薬剤は、少なくとも部分に、その材料上もしくは材料内に収容されているものである、装置。

態様 4 0 態様 3 9 記載の装置であって、その材料は、制御された様式でその活性もしくは診断用薬剤を放出するように構成されるものである、装置。

態様 4 1 態様 3 9 記載の装置であって、その材料は 1 つまたはそれより多い開口部を含むものであり、その活性もしくは診断用薬剤はその開口部を介してその対象者の胃液もしくは小腸中へ放出されるものである、装置。

態様 4 2 対象者内で薬剤の持続放出を提供するための方法であって、その対象者に前述の態様のいずれか一態様記載の装置を経口投与する工程を有する、方法。経口投与によりヒト対象者の胃環境に活性もしくは診断用薬剤を送達するための装置であって、長期間にわたる胃保持のために構成されている装置。前記装置は、腸溶性ポリマーと pH 非感受性ポリマーとを有する材料を有し、その材料は、400 mL、37 °C、100 RPM にて、HCl 0.1 N + Xanthan 0.125 g / L を含有する (pH 2) 薬局方溶解器機 II を使用して測定される構造的統合性を維持し、400 mL、37 °C、100 RPM にて、6 g / L リン酸ナトリウムを含有する (pH 6.8) 薬局方溶解器機 II を使用して測定される分解可能性を示す。

態様 4 3 ヒト対象者への経口投与の後の長期間にわたる胃保持のために構成される構成要素または装置であって、胃または擬似的胃条件における構造的統合性または寸法的統合性、及び腸または擬似的腸条件における分解可能性により特徴描写される材料を有する、装置。

態様 4 4 態様 4 3 記載の構成要素または装置において、その材料は腸溶性ポリマーと pH 非感受性ポリマーとを有するものである、構成要素または装置。

態様 4 5 態様 4 4 記載の構成要素または装置において、その pH 非感受性ポリマーは、その材料を有するその装置の一部の総計表面積の少なくとも 50 % または少なくとも 60 % または少なくとも 70 % または少なくとも 80 % または少なくとも 90 % または少なくとも 95 % または少なくとも 97 % または少なくとも 99 % 上に存在するものである、構成要素または装置。

態様 4 6 態様 4 4 記載の構成要素または装置において、その pH 非感受性ポリマーは、腸溶性ポリマーの表面上の少なくとも部分的コーティングとして存在するものである、構成要素または装置。

態様 4 7 態様 4 6 記載の構成要素または装置において、そのコーティングが第二腸溶性ポリマーをさらに有するものである、構成要素または装置。

態様 4 8 態様 4 4 ~ 4 7 のうちいずれか一態様記載の構成要素または装置において、その腸溶性ポリマーが、HPMCAS-HG、HPMCAS-MG、またはHPLCAS-LG である、構成要素または装置。

態様 4 9 態様 4 4 ~ 4 8 のうちいずれか一態様記載の構成要素または装置において、pH 非感受性ポリマーは非イオン性セルロースエステルである、構成要素または装置。

態様 5 0 態様 4 4 ~ 4 8 のうちいずれか一態様記載の構成要素または装置において、pH 非感受性ポリマーは非イオン性セルロースエステルである、構成要素または装置。

10

20

30

40

50

態様 5 1 態様 4 3 ~ 5 0 のうちいずれか一態様記載の構成要素または装置において、その構成要素または装置の構造的統合性は、4 0 0 m L、3 7 、1 0 0 R P Mにて、H C 1 0 . 1 N + X a n t h a n 0 . 1 2 5 g / Lを含有する(p H 2)薬局方溶解器機I Iを使用して測定され、2 4 時間後に、t = 0において測定される値の少なくとも6 0 %、少なくとも8 0 %、または少なくとも1 0 0 %である、構成要素または装置。

態様 5 2 態様 4 3 ~ 5 1 のうちいずれか一態様記載の構成要素または装置において、その構成要素または装置の幅のt = 0における幅との比較での変化が、4 0 0 m L、3 7 、1 0 0 R P Mにて、H C 1 0 . 1 N + X a n t h a n 0 . 1 2 5 g / Lを含有する(p H 2)薬局方溶解器機I Iにおいて2 4 時間後に測定され、1 0 %より小さく、5 %より小さく、2 %より小さく、または約0 %である、構成要素または装置。

態様 5 3 態様 4 3 ~ 5 2 のうちいずれか一態様記載の構成要素または装置において、その構成要素が、2 4 時間後に、4 0 0 m L、3 7 、1 0 0 R P Mにて、6 g / Lリン酸ナトリウムを含有する(p H 6 . 8)薬局方溶解器機I Iにおいて測定されるその構成要素のまたは装置の元の剛性(t = 0)の6 0 %より少量、4 0 %より少量、2 0 %より少量、または約0 %を保持するものである、構成要素または装置。

態様 5 4 態様 4 3 ~ 5 3 のうちいずれか一態様記載の構成要素または装置において、その構成要素または装置が、8 時間後に、4 0 0 m L、3 7 、1 0 0 R P Mにて、6 g / Lリン酸ナトリウムを含有する(p H 6 . 8)薬局方溶解器機I Iにおいて測定されるその構成要素のまたは装置の元の剛性(t = 0)の6 5 %より少量を保持するものである、構成要素または装置。

態様 5 5 態様 5 1 ~ 5 4 のうちいずれか一態様記載の構成要素または装置において、そのp H非感受性ポリマーが非イオン性セルロースエステルである、構成要素または装置。

態様 5 6 態様 5 5 記載の構成要素または装置において、その非イオン性セルロースエステルがセルロースアセテートである、構成要素または装置。

態様 5 7 胃保持のために構成される装置または構成要素の形成における、腸溶性ポリマーとp H非感受性ポリマーとを有する材料の使用であって、前記材料は腸中または擬似的腸条件下での分解可能性、及び胃環境または擬似的胃条件における構造的統合性により特徴描写されるものである、使用。

態様 5 8 、ヒト対象者の腸環中での分解可能性を維持しつつヒト患者の胃環境中で長期間にわたり活性もしくは診断用薬剤を送達するための装置の構成要素の、剛性または構造的統合性を維持する方法であって、腸溶性ポリマーとp H非感受性ポリマーとを有する材料を使用してその装置または構成要素を形成する工程を有する、方法。

態様 5 9 経口投与ため、かつ胃においてその構造的統合性及び寸法的統合性を維持しつつ胃保持のために構成され、かつ腸における分解可能性により特徴描写される、装置または構成要素の形成における、腸溶性ポリマーとp H非感受性ポリマーとを有する材料の使用。

態様 6 0 態様 5 9 記載の使用において、2 4 時間後に剛性[1]試験により測定されるその材料の構造的統合性が、元の値の少なくとも6 0 %、少なくとも8 0 %、または約1 0 0 %である、使用。

態様 6 1 態様 5 9 記載の使用において、その材料の寸法的統合性が、4 0 0 m L、3 7 、1 0 0 R P Mにて、H C 1 0 . 1 N + X a n t h a n 0 . 1 2 5 g / Lを含有する(p H 2)薬局方溶解器機I Iにおいて2 4 時間後に測定される、その装置または構成要素の元の幅に対し、1 0 %より小さく、5 %より小さく、2 %より小さく、または約0 %である幅の変化により特徴描写されるものである、使用。

態様 6 2 態様 5 9 記載の使用において、その材料の分解可能性が、剛性[2]試験を使用して測定される、t = 0において測定される剛性値の6 0 %より小さく、4 0 %より小さく、2 0 %より小さく、または約0 %である2 4 時間ににおいて測定される剛性により特徴描写されるものである、使用。

態様 6 3 態様 5 9 記載の使用において、その材料の分解可能性が、剛性[2]試験を使用して測定される、t = 0において測定される剛性値の6 5 %より小さい、8 時間におい

10

20

30

40

50

て測定される剛性により特徴描写されるものである、使用。

態様 6 4 態様 5 9 記載の使用において、その材料が、pH 2 にある液体への少なくとも 24 時間にわたる装置の露出の結果、わずか約 10 % 膨張するものである、使用。

態様 6 5 態様 5 9 記載の使用において、その材料が、pH 2 にある液体への少なくとも 24 時間にわたる装置の露出の後、約 75 から約 500 g f - mm の変形係数を有するものである、使用。

態様 6 6 態様 5 9 記載の使用において、その装置または構成要素が、活性または診断用薬剤を胃環境中に放出するものであり、その放出は胃環境におけるその材料の溶解または分解とは独立に起こる、使用。

態様 6 7 態様 6 6 記載の使用において、その対象者の胃環境中へのその薬剤の放出が、実質的に零次である、使用。 10

態様 6 8 態様 5 9 記載の使用において、その腸溶性ポリマーがポリメタクリル酸ベースの共重合体を有するものである、使用。

態様 6 9 態様 5 9 記載の使用において、その腸溶性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロースアセテート (H P M C - A S) を有するものである、使用。

態様 7 0 態様 5 9 記載の使用において、その腸溶性ポリマーが、H P M C A S - H G 、及び H P M C A S - M G のうち一方または両者を有するものである、使用。

態様 7 1 態様 5 9 記載の使用において、その腸溶性ポリマーが、H P M C A S - H G と H P M C A S - M G とを約 10 : 1 ~ 約 1 : 2 の比で有するものである、使用。

態様 7 2 態様 5 9 記載の使用において、その腸溶性ポリマーが、H P M C A S - H G と H P M C A S - M G とを約 1 : 2 、約 7 : 3 、約 8 : 2 、または約 10 : 1 の比で有するものである、使用。 20

態様 7 3 態様 5 9 記載の使用において、その腸溶性ポリマーが、少なくとも約 80 % H P M C A S である、使用。

態様 7 4 態様 7 3 記載の使用において、その pH 非感受性ポリマーが、その H P M C - A S の表面上のコーティングとして存在するセルロースアセテートである、使用。

態様 7 5 態様 7 4 記載の使用において、そのセルロースアセテートが、前記コーティング中の固体の約 30 から約 99 重量 % の量で存在するものである、使用。

態様 7 6 態様 7 4 または態様 7 5 記載の使用において、そのコーティングが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C - A S) 、ポリエチレングリコール (P E G) 、またはその両方をさらに有するものである、使用。 30

態様 7 7 態様 7 6 記載の使用において、その H P M C - A S が、前記コーティング中の固体の約 30 から約 70 重量 % の量で存在するものである、使用。

態様 7 8 態様 7 6 記載の使用において、その P E G が、前記コーティング中の固体の約 1 から約 3 重量 % の量で存在するものである、使用。

態様 7 9 態様 5 9 ~ 7 8 のいずれか一態様記載の使用において、その装置の形成において使用される材料が、可塑剤をさらに有するものである、使用。

態様 8 0 態様 7 9 記載の使用において、その可塑剤が、トリアセチン、ポリエチレングリコール (P E G) 、ジブチルセバケート (D B S) 、またはこれらのあらゆる組合せである、使用。 40

態様 8 1 態様 8 0 記載の使用において、その可塑剤が、互いに対し約 0.3 : 1 ~ 1 : 0.3 の比で存在するトリアセチンとポリエチレングリコールとの両者を有するものである、使用。

態様 8 2 態様 7 9 ~ 8 1 のいずれか一態様記載の使用において、腸溶性ポリマー : 可塑剤の比が約 4 : 1 ~ 約 12 : 1 である、使用。

態様 8 3 態様 7 9 ~ 8 1 のいずれか一態様記載の使用において、腸溶性ポリマー : 可塑剤の比が約 6 : 1 ~ 約 12 : 1 である、使用。

態様 8 4 態様 5 9 ~ 8 3 のいずれか一態様記載の使用において、その装置の形成において使用される材料が、約 10 分量の H P M C - A S 、0 から約 1 分量のトリアセチン、0 から約 1 分量の P E G 、及び 0 から約 1 分量の D B S を有するものである、使用。 50

態様 8 5 態様 5 9 ~ 8 3 のいずれか一態様記載の使用において、その装置の形成において使用される材料が、約 1 0 分量の H P M C - A S 、約 0 . 4 ~ 約 0 . 5 分量のトリアセチン、約 0 . 7 ~ 約 0 . 9 分量の P E G を有するものである、使用。

態様 8 6 態様 5 9 ~ 8 3 のいずれか一態様記載の使用において、その装置の形成において使用される材料が、約 1 0 分量の H P M C - A S 、及び約 0 . 8 ~ 約 1 . 2 分量のトリアセチンを有するものである、使用。

態様 8 7 態様 5 9 ~ 8 3 のいずれか一態様記載の使用において、その装置の形成において使用される材料が、約 1 0 分量の H P M C - A S 、及び約 0 . 9 ~ 約 1 . 5 分量の P E G を有するものである、使用。

態様 8 8 態様 5 9 ~ 8 3 のいずれか一態様記載の使用において、その装置の形成において使用される材料が、約 1 0 分量の H P M C - A S 、及び約 0 . 8 ~ 約 1 . 2 分量の D B S を有するものである、使用

態様 8 9 経口投与によりヒト対象者の胃環境において活性もしくは診断用薬剤の持続放出を提供するための装置を作成するための方法であって、

胃環境中にある間その構造的統合性を維持しつつ胃保持のために構成されているその装置を、腸溶性ポリマーと pH 非感受性ポリマーとを有する材料を使用して形成する工程と、及び、その装置にその薬剤を、その薬剤が少なくとも 6 時間の期間にわたり胃環境におけるいかなる分解とも独立に放出されるように搭載する工程と、

を有する、方法。

態様 9 0 態様 8 9 記載の方法において、その材料が、その腸溶性ポリマーを射出成形する工程により成形されるものである、方法。

態様 9 1 態様 8 9 または態様 9 0 記載の方法において、その腸溶性ポリマーがセルロースベースのポリマーを有するものである、方法。

態様 9 2 態様 8 9 ~ 9 1 のいずれか一態様記載の方法において、その腸溶性ポリマーがヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C A S) を有するものである、方法。

態様 9 3 態様 9 2 記載の方法において、その腸溶性ポリマーが約 9 0 % または少なくとも 9 0 % H P M C A S を有するものである、方法。

態様 9 4 態様 8 9 ~ 9 3 のいずれか一態様記載の方法において、その腸溶性ポリマーが、 H P M C A S - H G 及び H P M C A S - M G のうち一方または両者を有するものである、方法。

態様 9 5 態様 8 9 ~ 9 4 のいずれか一態様記載の方法において、その腸溶性ポリマーが、ポリメタクリル酸ベースの共重合体を有するものである、方法。

態様 9 6 態様 8 9 ~ 9 5 のいずれか一態様記載の方法において、その材料が可塑剤をさらに有するものである、方法。

態様 9 7 態様 8 9 ~ 9 6 のいずれか一態様記載の方法において、その腸溶性ポリマーの表面が、少なくとも部分的にその pH 非感受性ポリマーでコーティングされているものである、方法。

態様 9 8 態様 8 9 ~ 9 7 のいずれか一態様記載の方法において、その pH 非感受性ポリマーが非イオン性セルロースエステルである、方法。

態様 9 9 態様 9 7 または態様 9 8 記載の方法において、そのコーティングが、ヒドロキシプロピルメチルセルロース (H P M C - A S) 、ポリエチレングリコール (P E G) 、またはその両方をさらに有するものである、方法。

態様 1 0 0 態様 9 9 記載の方法において、 H P M C - A S が、前記コーティング中の固体の約 3 0 から約 7 0 重量 % の量で存在するものである、方法。

態様 1 0 1 態様 9 9 または態様 1 0 0 記載の方法においてその P E G が、前記コーティング中の固体の約 1 から約 3 重量 % の量で存在するものである、方法。

態様 1 0 2 態様 9 7 ~ 1 0 1 のいずれか一態様記載の方法において、その pH 非感受性ポリマーが、前記コーティング中の固体の約 3 0 から約 9 9 重量 % の量で存在するセルロースアセテートである、方法。

態様 1 0 3 対象者内で薬の持続放出を提供するための装置であって、

10

20

30

40

50

経口投与により対象者の胃へ前記薬を輸送するための担体部分と、
その担体部分の外部表面上のコーティングと、
を有し、

その担体部分は、少なくとも2つのそれぞれ少なくとも6時間にわたり胃内での分解に耐える材料から形成されているサブパーティを有し、かつその担体部分はそのサブパーティのお互いからの物理的分離なしにその対象者の幽門を通る通過に耐えるように構成されており、

その薬は、その担体部分の前記サブパーティの少なくとも1つの内に配置されるデポ構造の形態で前記担体部分中に存在し、その担体部分のそのサブパーティは、その対象者の胃中へのその薬の放出によりそのデポ構造の少なくとも50%が溶解する場合に分解するように構成され、かつ、

その対象者の胃へのその装置の送達は、そのデポ構造が少なくともまたは約6時間の期間にわたり前記液中にその薬を放出するように、その対象者の胃液に、そのデポ構造の少なくとも一部を露出させるものである、装置。

態様104 態様103記載の装置において、その担体部分のサブパーティが、その対象者の胃中へのその薬の放出によりそのデポ構造の少なくとも70%が溶解する際に分離するように構成される、装置。

態様105 態様103記載の装置において、その担体部分のサブパーティが、その対象者の胃中へのその薬の放出によりそのデポ構造の少なくとも80%が溶解する際に分離するように構成される、装置。

態様106 態様103記載の装置において、その担体部分のサブパーティが、その対象者の胃へのその薬の放出によりそのデポ構造の少なくとも99%が溶解する際に分離するように構成される、装置。

態様107 態様103記載の装置であって、経口投与前にカプセル内に収容されている際には圧縮型構成を有し、かつ経口投与後のその対象者の胃中でのそのカプセルの溶解の後には拡張型構成を有し、その拡張型構成は、その対象者の幽門を通るその装置の通過を防止するようにサイズ化されている、装置。

態様108 態様107記載の装置であって、そのサブパーティは、ヒンジピース、並びに、ともにそのヒンジピースに接続する第一及び第二アームピースを含み、その第一及び第二アームピースは、その装置の圧縮型構成においては互いに近接しており、かつその装置の拡張型構成においては互いに距離をおいて離れている、装置。

態様109 態様108記載の装置において、対象者の胃中へのその薬の放出によりそのデポ構造の少なくとも50%が溶解すると、そのヒンジピースがその第一及び第二アームピースから分離するように構成される、装置。

態様110 対象者内で薬の持続放出を提供するための方法であって、態様103～109のいずれか一態様記載の装置をその対象者に経口投与する工程を有する、方法。

態様111 態様110記載の方法において、その装置は、その経口投与の前にカプセル内に収容されており、そのカプセルはその対象者の胃へのその装置の送達の後にその対象者の胃内で溶解するものである、方法。

態様112 対象者内での薬の持続放出を提供するための装置を作成するための方法であって、

ホットメルト押出によりペレットを形成する工程であって、そのペレットは対象者の胃内で少なくとも六時間にわたり分解に耐える材料を有するものである、工程と、

射出成形によりその装置の担体部分の少なくとも2つのサブパーティを形成する工程と、
その装置の担体部分のサブパーティの少なくとも1つの表面をコーティングする工程と、
そのサブパーティのうち1つまたはそれより多くに薬デポ構造を搭載する工程と、及び
その装置を形成するためにその担体部分のサブパーティを組み立てる工程と、
を有する、方法。

【0103】

以下の実施例は、当業者に、本出願における特許請求の範囲に係る装置がどのように作

10

20

30

40

50

成かつ評価されるかの完全な開示及び記述を提供するために述べられ、また、発明の純粋な代表例であることが意図され、発明者が発明者の発明とみなすものの範囲を制限することは意図されない。数（例えば、量、温度など）に関する正確性を確実にするために努力がなされているが、いくらかの誤差または偏差は考慮に入れられるべきである。

【実施例 1】

【0104】

実施例 1 a - 胃保持性装置を形成するにあたっての使用のための射出成形された材料の調製

ホットメルト押出物試料 2 ~ 12、及び比較用押出物 1 が、下で表 1 において挙げられるパラメータを使用して、また WO 2015/187746 実施例 1 A 及び 1 B において開示されるのと同じ方法により、調製された。押出物は、成形物、例えば図 4 A ~ 4 C において描寫される Type A 構成要素を得るために、射出成形機械中に配置された。各成形物、例えば Type A 構成要素は、それからコーティングされ、またはコーティングされないまま、のいずれかであった。

【表 1】

表 1

試料番号	ポリマー	可塑剤	構成要素比	ポリマー：可塑剤比	予混合時間(分、RPM)	ホットメルト流速 1 kg/h	HME 温度 1 [°C]	HME 温度 2 [°C]	粉碎ペレット直徑
1	セルロースアセテート	トリアセチン	4 : 1	4	2分、500 RPM	1.8	180	200	1.5 mm
2	HPMC AS HG	トリアセチン	10 : 0.83	12	2分、500 RPM	1.8	130	150	1.5 mm
3	HPMC AS IIG	PEG 3350	10 : 1	10	2分、500 RPM	1.8	130	150	1.5 mm
4	IIPMC AS HG	DBS	10 : 0.83	12	2分、500 RPM	1.8	130	150	1.5 mm
5	HPMC AS IIG, AG	PEG 3350	7 : 3 : 1.4	7.14	2分、500 RPM	1.8	130	150	1.5 mm
6	HPMC AS HG, MG	トリアセチン、PEG 350	5 : 5 : 0.5 : 0.9	0.89	2分、500 RPM	1.8	130	150	1.5 mm
7	HPMC AS HG, MG	トリアセチン、PEG 350	7 : 3 : 0.45 : 0.75	8.3	2分、500 RPM	1.8	130	150	1.5 mm
8	HPMC AS IIG, MG	トリアセチン、PEG 350	8 : 2 : 0.4 : 0.77	8.5	2分、500 RPM	1.8	130	150	1.5 mm
9	HPMC AS HG, MG	DBS	8 : 2 : 1	10	2分、500 RPM	1.8	130	150	1.5 mm
10	HPMC AS HG, MG	DBS	8 : 2 : 1.2	8.3	2分、500 RPM	1.8	130	150	1.5 mm
11	HPMC AS IIG, MG	DBS、PEG 3350	8 : 2 : 0.7 : 0.3	8.3	2分、500 RPM	1.8	130	150	1.5 mm
12	HPMC AS HG	DBS	10 : 1	8.3	2分、500 RPM	1.8	130	150	1.5 mm

【0105】

10

20

30

40

50

試料番号 6 - 8 を参照して、ホットメルト押出器 (HME 機械) 中へ搭載された材料は、以下の逐次ステップにより調製された。

a. ポリマーは、乾燥可塑剤とともに D I O S N A 混合器 [6 L] 中に 3 分間 5 0 0 R P M で予混合された。

b. HME 機械は、所定の温度まで予加熱された。

c. 混合物は、HME 機械中へ (例えば、速度 1.8 kg / hr にて重量測定フィーダーにより) フィードされた。

d. フィーダー速度と同時に、液体可塑剤が、蠕動ポンプを用いて HME 中へ直接的に添加された。

e. HME スネイルスピードは 150 R P M に設定された。

f. その融解材料は、HME 機械から引き出されるにつれ、コンベイヤーベルト上へストラントとして送り出され、冷却された。冷却されると、そのストラントは剪断機械によりサイズ約 1.5 - 2 mm の粒子へと剪断された。

g. 剪断の後、その材料は、次のステージのための HME を產生するための水の蒸発 (乾燥に際しての損失は 1 % より低いと記録された) を可能にするため、50 にて 5 時間かけて真空下で乾燥させられた。

【0106】

HME を使用する射出成形によるパーツの調製。適切な成形構成が、適切な射出成形機械 (Wittmann EcoPower 55 Ton Injection Molding Machine) 中に配置された。ホットメルト押出物は、例えば下の表 2 において挙げられるパラメーターを使用して、装置のパーツへと成形された。

【表 2】

表 2

試料番号	ポリマー : 可塑剤 比	バレル温 度 [°C]	ノズル温 度 [°C]	成形温度	ホールド 圧力 [B ar]	射出スピ ード	サイクル 時間 [秒]
7	8. 3	150 - 170	190 - 210	60	1100	90	15
8	8. 5	150 - 170	190 - 210	60	1100	150	15

例えば、試料 7 が、射出成形機械中へ挿入された。スクリュー 温度は、150 ~ 170 に設定され、ノズル 温度は 200 に、また成形 温度は 60 に設定された。射出成形サイクルは、15 秒だった。

【0107】

成形 パーツのコーティング。表 1 において開示される押出物試料 1 ~ 12 からの成形物の試料は、ラボ規模の V E C T O R コーティング機械中で異なるコーティング組成物でコーティングされた。コーティング条件は、20 にて、1200 mbar の噴霧、ポンプ速度 10 R P M、パン速度 20 R P M であった。コーティング獲得は、1 ~ 5 % の重量増加であった。コーティング組成物は、下の図 3 において開示される。

10

20

30

【表3】

表3

コーティング	コーティング	%コーティング	セルロースアセテート	HPMC AS MG	PEG 3350
	溶媒	%固体	(重量増加%)	固体の%	固体の%
1	アセトン：水 95:5	3.10%	3.50%	99	0
2	アセトン：水 95:5	3.10%	5.00%	69	30
3	アセトン：水 95:5	3.10%	3.50%	69	30
4	アセトン：水 95:5	3.10%	2.00%	69	30
5	アセトン：水 95:5	3.10%	3.50%	49.5	49.5
6	アセトン：水 95:5	3.10%	3.50%	30	69
7	アセトン：水 95:5	3.10%	3.50%	0	99

【0108】

代表的なコーティングプロセスの段階ごとの要約は、以下の通りである：

1. PEG 3350 0.25 g r を重量測定し 10 mL 水中に溶解させた

2. アセトン 190 mL を重量測定し、混合しつつ PEG 溶液に添加した

3. セルロースアセテート 17.2 g r を重量測定し、混合しながら溶液に添加した

4. HPMC AS MG 7.8 g r を重量測定し、混合しながら溶液に添加した

5. 600 cc のアセトン：水 95:5 v/v を添加し、よく混合した。

【0109】

コーティングされたパツツの in vitro 試験。異なるコーティングを擁する試験品の耐久性が、pH 2 及び pH 6.8 にある媒体への露出の後に測定された。試験品は、擬似的な胃及び腸条件下での耐久性を試験するために、回転器機 (Vankel Rotating Bottl e器機、Varian, Inc.) 中に配置された。成形物は、37 °C にて 400 mL HCl 0.01 N (pH 2) と共に 500 mL 溶解チャンバー中に配置された。溶解チャンバーは、20 RPM にて回転させられた。0、2、4、8、及び 24 時間タイムポイントにて、試験品が抽出され、以下の試験にかけられた：

a. 明白な変形：視覚的変形、構造長の変化、詳細構造の損失、重量変化

b. 5 秒にわたる 180 g から最大 350 g の機械的力の下での変形

【0110】

第二のステップにおいては、試験媒体は、pH 6.8 の緩衝リン酸であり、前述ステップ (a. 及び b.) は 2、6、及び 24 時間タイムポイントにおいて実施された。

【0111】

以下の表 4 a においては、当業者による視聴により評価される耐久性スコアが、以下のようにあてがわれた：五 = 高耐久性 - 低分解可能性 (開始条件に近似)、及びゼロ = 低耐久性 - 高分解可能性 (例えば、材料が残っていない)。

【表4a】

表 4 a

試料番号	成形			脆性	耐久性分解可能性スコア 5=高耐久性 0=高分解可能性										
	組成物	コーティングタイプ (表3参照)	成形構成		組立の間の%	pH 2				pH 6.8				視覚的に明らかな変形の記述	
						0	2	4	8	2	4	2	3		
1	N153 CA : T ria 4 : 1	なし	タイプA			5	5	5	5	5	5	5	5	4	
2 a	N103 HIG : T ria 12 : 1	なし	タイプA	30%	5	4	3	2	2	2	1	0	高萎縮(pH2において)		
2 b	N103 HIG : T ria 12 : 1	コーティング3	タイプA	10%	5	4	4	3	3	3	2	1	小さい萎縮(pH2において)		
3 a	N106 HG : P EG 10 : 1	なし	タイプA	30%	5	4	3	3	2	2	1	0	高膨張(pH2において)		
3 b	N106 HG : P EG 10 : 1	コーティング3	タイプA	10%	5	4	4	3	3	3	2	0	小さい膨張		
4 a	N107 HIG : D BS 12 : 1	なし	タイプA	40%	5	4	4	3	3	2	1	0	小さい膨張		
4 b	N107 HG : D BS 12 : 1	コーティング3	タイプA	10%	5	5	4	4	4	3	2	1	小さい		
5	N140 HG : M G : PEG 7 : 3 : 1.4	コーティング3	タイプA	10%	5	5	4	4	3	3	2	0	中程度の膨張(pH2において)		
6 a	N141 HG : M G : Tri a : PEG 5 : 5 : 0.5 : 0 .9	コーティング3	タイプA	10%	5	5	4	4	3	3	2	1	小さい		
6 b	N141 HG : M G : Tri a : PEG 5 : 5 : 0.5 : 0 .9	コーティング5	タイプA	10%	5	5	4	3	3	3	1	0	小さい		
7	K-50434 H G : MG : Tri a : PEG 7 : 3 : 0.45 : 0.75	コーティング3	タイプA	10%	5	5	5	4	3	3	2	0	小さい		
8	K-50396 H G : MG : Tri a : PEG 8 : 2 : 0.4 : 0.77	コーティング3	タイプA	10%	5	5	5	5	4	3	2	1	小さい膨張		

【 0 1 1 2 】

図1は、可塑剤有りまたはなし、かつコーティング組成物有りまたはなしで、上で開示のポリマー組成物のいくらかの、経時的耐久性スコアの図式的描写である。図2は、さまざまなコーティング組成物を擁する、上で開示のポリマー組成物のいくらかの、経時的耐久性スコアの図式的描写である。

実施例 1 b - 胃保持性装置を形成するための射出成形された材料の調製

[0 1 1 3]

異なる材料組成物及びコーティング組成物を有する追加のタイプA構成要素が、実施例1aにおいて開示されるのと同じ方法で作成された。様々な組成物（コーティングなし、コーティング3、コーティング5）の耐久性に対する効果について、評価が行われた。結果は表8～10において示される。試験試料の構造的統合性が、pH2媒体への24hrの露出後の変形の度合い（「剛性I」：%幅変化を測定、かつ詳細損失の目視検査）により、またpH6.8における侵食の度合い（「剛性II」：およその%保持剛度）により、評価された。試料には各pHにおいて0から5の耐久性スコアが与えられ、ここでス

コア 5 は高耐久性に対応し、またスコア 0 は高分解可能性に対応する。さらに、「剛性差」スコアは、pH 2 における剛性スコアから 6.8 における剛性を差し引くことにより計算された。試験の目的は、胃環境と腸環境とをそれぞれ模倣する、pH 2 における可能な限り最も高い構造的統合性と pH 6.8 における可能な限り最も低い耐久性とを得ることが可能である条件を決定することであった。所与の材料は、好ましくは以下の耐久性試験基準を満たす：「剛性 I」 3、「剛性 II」 2、「剛性差」 2。表 4 b は、これらの基準が満たしたか（「yes」または「no」）を示す。

【0114】

剛性測定は、以下のように定義される：方向 Y の加えられる X 力が Z の変形を引き起こす。Z が K より小さい場合、剛性はスコア 5 である。

10

【0115】

上で記されたように、目的は、pH 2 における可能な限り最も高い構造的統合性と pH 6.8 における低下した耐久性とを有する材料を同定することであった。例えば、所与の材料は、好ましくは、すべての構造的統合性試験基準を満たす。つまり、剛性 I 3、剛性 II 2、及び剛性差 2、また、より好ましくは、スコア 3、4、または 5。

実施例 2 - ホットメルト押出により調製された物の変形

【0116】

チューブの形の試料物は、表 1（実施例 1 a、supra）において開示されるホットメルト押出製造パラメーターに従い、直径 2 mm 及び長さ 3 cm を有するように、ホットメルト押出により形成された。表 5 において下に示される五つの異なる組成物が、チューブ試料の形で試験された。

20

【表 5】

表 5

バッチ番号	HG	MG	トリアセチン	PEG	DBS	ポリマー対可塑剤の比
N-16 9	8	2	0	0	1	10.0
N-17 0	8	2	0	0	1.2	8.3
N-17 1	8	2	0	0.3	0.7	10.0
N-17 2	10	0	0	0	1	10.0
N-17 3	8	2	0.45	0.75	0	8.3

チューブ試料の各々が、擬似的胃条件に露出された：20 RPM で回転する器機において、24 時間、37 °C にて、キサンタンガム 0.125 g / L を含有する 0.1 N HCl を含有する液体媒体である。24 時間後、チューブ試料が器機から抽出され、50 kg 負荷セルを備える TETRUXE 分析装置中の三点曲げアダプター上に配置された。アダプターは 0.5 mm / s の速度で降下するように設定された。10 グラムの一定の力にて、システムは変形力に関しては始動し、記録は、アダプターが 1 cm（合計 20 秒）降下するまで続いた。各試料について、試験はトリプリケートで実施された。変形係数（力 / 距離）、及び最大力が記録された。下の表 6 は、各試料に対するこれらの試験の結果を示す。

30

40

【表6】

表6

バッチ番号	変形係数(△力/△距離、グラジエントF-T 1:2 g/秒)	最大力(g)
N-169	347.4	477.2
N-170	213.7	509.9
N-171	209.0	460.1
N-172	126.3	326.7
N-173	70.3	210.3

10

図3は、擬似的胃媒体におけるさまざまなチューブ試料の膨張の度合いの評価の結果を例証する。

実施例3 - 寸法的統合性及び剛性の評価

【0117】

胃保持性装置における潜在的使用のための構成要素の複数のバージョンが、本参照により本明細書に組み込まれるWO2015/187746の実施例1A及び1Bにおいて開示されるように、調製された。そのような構成要素は、例えば、担体部分でありうる。構成要素を形成するために使用された成形構成は、本明細書においては「タイプA」(「type A」と)と呼ばれ、上の実施例1aにおいてと同じであった。生じた物は、図4A、4B、及び4Cにおいて示される。簡潔には、構成要素を製造するにたり使用された材料が混合され(湿式造粒によってなど)、生じる混合物は、それ自身がタイプAパートを得るために射出成形機械中に注入されたビーズを調製するために、ホットメルト押出にかけられた。そのパートは、コーティングされないままであった、あるいは実施例1aの表3において開示されるコーティングタイプ1~7のうち1つでコーティングされた。下の表7は、個々の構成要素を調製するために使用された具体的な組成物、並びに各具体的な組成物に関連して使用されたコーティングタイプを列挙する。

【表7】

表7

試料番号	組成物	コーティング種類	組み立ての間の破損(%)
1	CA:Tri-a 4:1	コーティングなし	0
2	HG:MG:Tri-a:PEG 7:3:0.45:0.75	コーティングなし	50
3	HG:MG:Tri-a:PEG 7:3:0.45:0.75	コーティング3	20
4	HG:MG:Tri-a:PEG 7:3:0.45:0.75	コーティング5	20
5	HG:MG:DBS 8:2:1	コーティングなし	20
6	HG:MG:DBS 8:2:1	コーティング3	10
7	HG:MG:DBS 8:2:1	コーティング5	10
8	HG:MG:DBS:PEG 8:2:0.7:0.3	コーティングなし	15
9	HG:MG:DBS:PEG 8:2:0.7:0.3	コーティング3	5
10	HG:MG:DBS:PEG 8:2:0.7:0.3	コーティング5	5

20

30

40

50

【0118】

試験1:寸法的統合性試験。擬似的胃条件への露出の後に特定の構成要素が元の寸法を維持する能力を評価するために、所与の構成要素の幅が、適切なパラメーターとして選択され、そのような露出の前と後との両方において測定された。各タイプA構成要素が、400mL、37、100RPMにて、HCl 0.1N + Xanthan 0.125g/Lを含有する薬局方溶解器機II中に、24時間にわたり配置された。t = 0及びt

= 24時間の両方において、Type Aの幅 (W) が測定された。幅の変化パーセンテージが、 $[(W_t - W_0) / W_0] \times 100$ として計算された。ここで、 W_t は、 $t = 24$ 時間における幅であり、 W_0 は、 $t = 0$ における幅である。各構成要素に対する結果が、下の表8において示される。10%より小さい幅変化を示すあらゆる構成要素が、寸法的統合性に対する要件を満たすと言える。

【表8】

表8

試験された組成物 (Type A成形)		pH 2 フェーズ-寸法的統合性試験 (器機II、400mL、37°C、100RPM HCl 0.1N + Xanthan 0.125g/L) 幅変化% = $[(W_t - W_0) / W_0] \times 100$			
バッチ番号	試料番号	t = 0 における幅 (mm)	t = 24 h における幅 (mm)	%幅変化	統合性基準を満たすか?
A	1	9.0	8.9	1.1	Y
B	2	9.0	7.95	11.7	N
B	3	9.0	8.6	4.4	Y
B	4	9.0	8.4	6.7	Y
C	5	9.0	6.6	26.7	N
C	6	9.0	8.8	2.2	Y
C	7	9.0	8.6	4.4	Y
D	8	9.0	7.5	16.7	N
D	9	9.0	8.9	1.1	Y
D	10	9.0	8.8	2.2	Y

【0119】

試験2：上部胃腸条件下での剛性-剛性 [1] 試験。上部胃腸領域（胃及び小腸）と関連付けられるpH条件下で、装置またはその構成要素が分解を逃れかつ元の剛度を保持する能力を評価するため、所与の構成要素の剛性が、低pH条件への露出の前と後との両方において測定された。各タイプAパーツが、400mL、37、100RPMにて、HCl 0.1N + Xanthan 0.125g/Lを含有する(pH2)薬局方溶解器機II中へ、配置された。三点曲げ試験を使用して、各試験構成要素の剛性が、pH2の試験条件への露出から1時間、4時間、8時間、及び24時間後に測定された。三点曲げ試験は、望まれる期間の後にその溶解器機から所与の試験構成要素を除去し、50kgの負荷セル、1.3mmのスタンド幅、及び18mmのスタンド間の間隔を有する、TEXTUXEアライザーシステム(Stable Micro Systems Ltd.、Godalming、Surrey、UK)の三点曲げシステムダプター中にその試験構成要素を配置することにより、実施された。その三点曲げ試験において使用される器機の描写が、図5において提供される。アダプターは、0.1mm/秒の速度にて降下した。接触力5グラムに達すると、システムは変形の力を記録し始め、そのような記録は3mmにわたり（合計30秒）続いた。変形係数（力/最大力までの距離）、最大力（0と最大2mmとの間で得られる）、及び変形AUC（F*距離）が記録される。24時間にわたるpH2条件への露出の後に試料9を使用する、そのような試験1つの結果のグラフ例証が、図6において示される。剛性は、試験の適切な時間間隔における、記録される最大力（0と最大2mmとの間）として定義される。剛性パーセンテージは、以下のように計算された：

$$\% \text{剛性} 1 = ((24 \text{ 時間ににおける変形力}) / (1 \text{ 時間ににおける変形力})) \times 100$$

各構成要素に対する結果は、下に表9において示される。試験条件への24時間の露出の後に元の剛性の少なくとも60%を維持するあらゆる構成要素は、剛性についての要件を満たすと言える。

10

20

30

40

【表9】

表9

試験された組成物 (Type A成形)		pH 2 フェーズ-寸法的統合性試験 (器械 11、400CC 37°C、100RPM HC 10.1N+Xanthanガム 0.125g/L) 剛性試験 = [t = 1 hr における変形力] / [t = 24 hr における変形力]			
バッチ番号	試料番号	1 hr における剛性 (g r)	24 hr における剛性 (g r)	24 hr における % 剌性 1	剛性基準を満たすか? (t = 24 hr において % 剌性 ≥ 60)
A	1	462.84	420.5	90.9	Y
B	2	240	152.4	63.5	Y
B	3	201.6	175.2	86.9	Y
B	4	148.4	120.1	80.9	Y
C	5	188.2	210.2	111.7	Y
C	6	209.7	247.5	118.0	Y
C	7	196.4	225.5	114.8	Y
D	8	253.9	86.7	34.1	N
D	9	245.1	273.1	111.4	Y
D	10	246.7	272.1	110.3	Y

【0120】

試験 3 : 上部胃腸より後の条件下での分解可能性 - 剌性 [2] 試験。

【0121】

特定の構成要素の、胃腸管からの安全な排出を確実にするために必要な程度に高い pH において (大腸においてのように) 分解する能力を評価するため、所与の構成要素の剛性が、高 pH 条件への露出の前と後との両方において測定された。各タイプ A 構成要素が、400mL、37°、100RPM にて、6g/L リン酸ナトリウムを含有する (pH 6.8) 薬局方溶解器機 II 中へ、配置された。三点曲げ試験を使用して、各試験構成要素の剛性が、pH 6.8 の試験条件への露出から 2 時間、4 時間、8 時間、及び 24 時間後に測定された。それ以外は、三点曲げ試験は、試験 2 との関連で上に開示されるように実施された。剛性パーセンテージは、以下のように計算された：

$$\% \text{ 剌性 2} = ((24 \text{ 時間 pH 6.8 における変形力}) / (1 \text{ 時間 pH 2 における変形力})) \times 100$$

各構成要素に対する結果は、下に表 10 において示される。試験条件への 24 時間の露出の後に元の剛性のわずか 40% を維持するあらゆる構成要素は、分解可能性についての要件を満たすと言える。

10

20

30

【表10】

表10

試験組成物 (Type A成形)		pH 6.8 フェーズ- %剛性2 (器機II、400mL、37°C、100RPM リン酸ナトリウム 6g/L、pH 6.8) %剛性2 = [24hr pH 6.8における剛性] / [t = 1hr pH 2における剛性] * 100						
バッチ番号	試料番号	4 hrにおける剛性 (g r)	8 hrにおける剛性 (g r)	24 hrにおける剛性 (g r)	4 hrにおける%剛性2	8 hrにおける%剛性2	24 hrにおける%剛性2	軟性基準を満たすか? 24 hrにおいて%剛性 ≥ 40 %
A	1	410.5	404	405	88.7	87.3	87.5	N
B	2	16.8	0	0	7.0	0.0	0.0	Y
B	3	93.7	22.7	0	46.5	11.3	0.0	Y
B	4	31.3	0	0	21.1	0.0	0.0	Y
C	5	0	0	0	0.0	0.0	0.0	Y
C	6	187.4	127.7	25.5	89.4	60.9	12.2	Y
C	7	131.9	39.9	0	67.2	20.3	0.0	Y
D	8	0	0	0	0.0	0.0	0.0	Y
D	9	124.7	81.1	0	50.9	33.1	0.0	Y
D	10	94.2	11.9	0	38.2	4.8	0.0	Y

【0122】

この出願の至るところにおいて、様々な刊行物が、第一著者及び発行年により言及される。これらの刊行物の完全な引用は、特許請求の範囲の直前のReferencesセクションにおいて提示される。Referencesセクションにおいて引用される刊行物の開示は、その全体が、本明細書において開示される発明の日現在における最高技術水準をより十分に開示するために、本参照によりこの出願に組み込まれる。

【図 1】

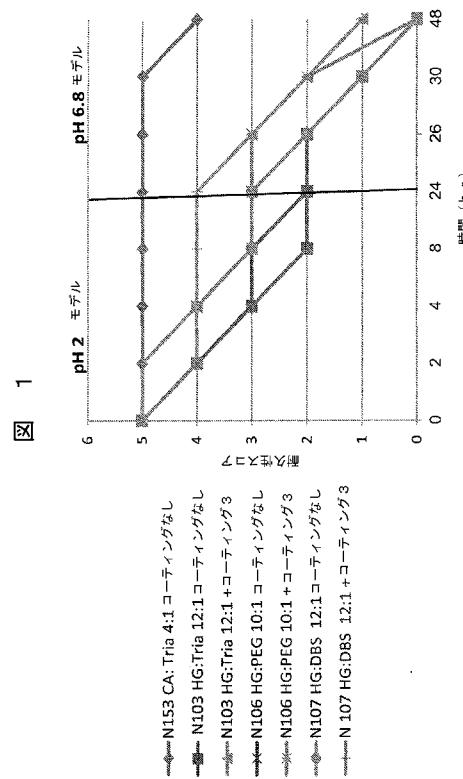


図 1

【図 2】

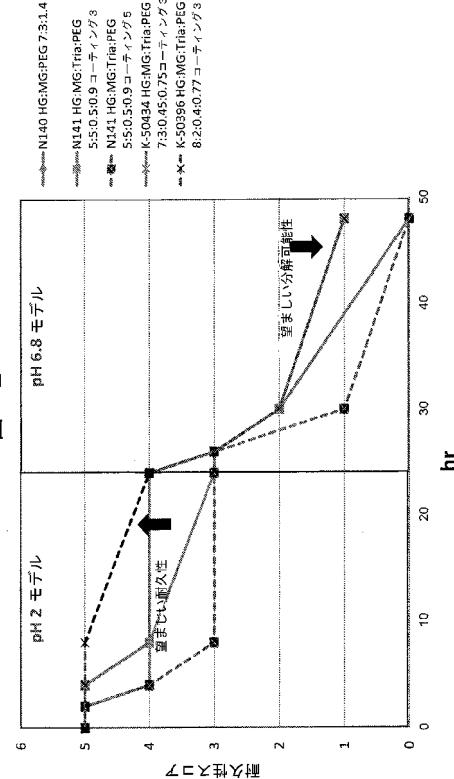


図 2

【図 3】

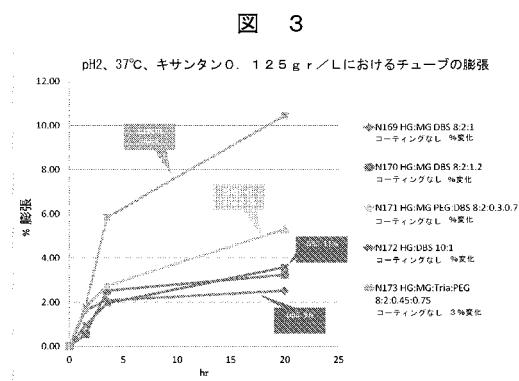


図 3

【図 4 A】

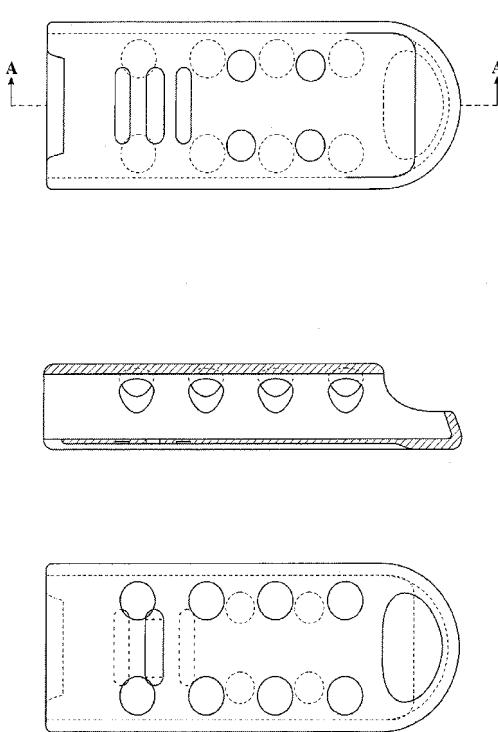


図 4 A

【図 4 B】

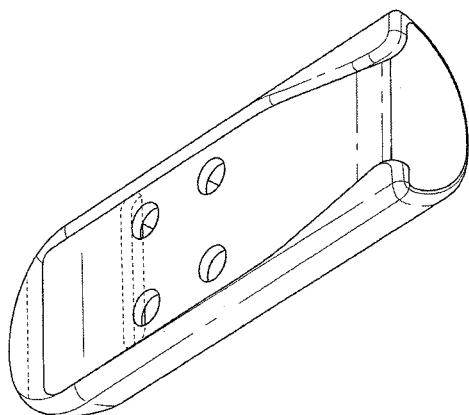


図 4 B

【図 4 C】

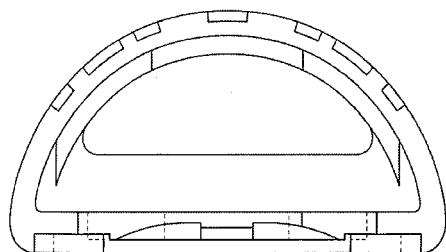
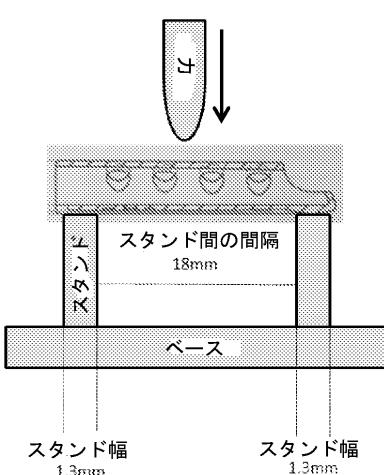


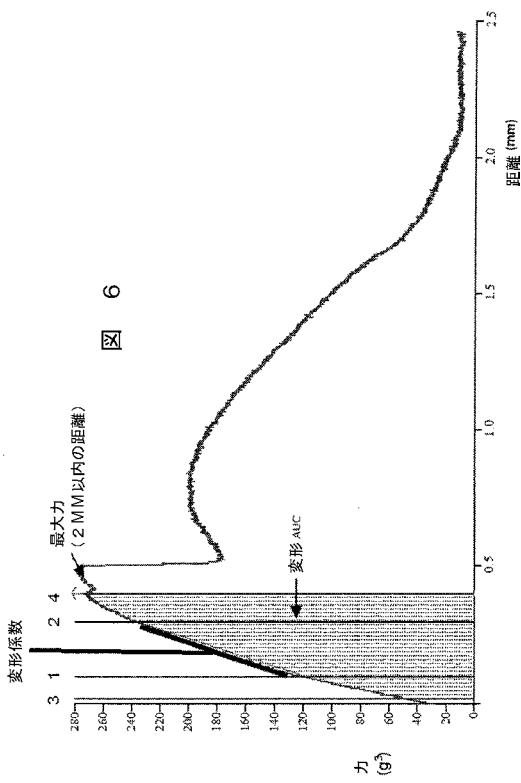
図 4 C

【図 5】

図 5



【図 6】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No PCT/US2016/064439															
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER INV. A61K9/00 A61K47/38 A61M31/00 ADD.																	
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC																	
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61K A61M																	
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched																	
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) EPO-Internal, BIOSIS, EMBASE																	
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Category*</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th style="text-align: left; padding: 2px;">Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">X</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">EP 1 915 990 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL [JP]) 30 April 2008 (2008-04-30)</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">1-7, 11-15, 22-27,32</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">paragraph [0010] - paragraph [0012] paragraph [0015] - paragraph [0017] paragraph [0021] examples claims</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">8-10, 16-21</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center; padding: 2px;">Y</td> <td style="text-align: left; padding: 2px;">----- WO 2007/072495 A2 (SUN PHARMACEUTICAL IND LTD [IN]; DHARMADHIKARI NITIN BHALACHAND [IN];) 28 June 2007 (2007-06-28) page 3, line 1 - line 16 page 4, line 8 - page 5; figures 1-5 page 11, line 12 - page 12, line 10 example claims</td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">8-10, 16-21</td> </tr> <tr> <td></td> <td style="text-align: center; padding: 2px;">----- -/-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	X	EP 1 915 990 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL [JP]) 30 April 2008 (2008-04-30)	1-7, 11-15, 22-27,32	Y	paragraph [0010] - paragraph [0012] paragraph [0015] - paragraph [0017] paragraph [0021] examples claims	8-10, 16-21	Y	----- WO 2007/072495 A2 (SUN PHARMACEUTICAL IND LTD [IN]; DHARMADHIKARI NITIN BHALACHAND [IN];) 28 June 2007 (2007-06-28) page 3, line 1 - line 16 page 4, line 8 - page 5; figures 1-5 page 11, line 12 - page 12, line 10 example claims	8-10, 16-21		----- -/-	
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.															
X	EP 1 915 990 A1 (KISSEI PHARMACEUTICAL [JP]) 30 April 2008 (2008-04-30)	1-7, 11-15, 22-27,32															
Y	paragraph [0010] - paragraph [0012] paragraph [0015] - paragraph [0017] paragraph [0021] examples claims	8-10, 16-21															
Y	----- WO 2007/072495 A2 (SUN PHARMACEUTICAL IND LTD [IN]; DHARMADHIKARI NITIN BHALACHAND [IN];) 28 June 2007 (2007-06-28) page 3, line 1 - line 16 page 4, line 8 - page 5; figures 1-5 page 11, line 12 - page 12, line 10 example claims	8-10, 16-21															
	----- -/-																
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C.		<input checked="" type="checkbox"/> See patent family annex.															
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed																	
Date of the actual completion of the international search 7 March 2017		Date of mailing of the international search report 23/05/2017															
Name and mailing address of the ISA/ European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Epskamp, Stefan															

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No PCT/US2016/064439

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT
--

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 002 772 A (CURATOLO WILLIAM J [US] ET AL) 26 March 1991 (1991-03-26) cited in the application figure 1; example 7 claims -----	1-8, 28-33
X, P	WO 2015/187746 A1 (TEVA PHARMA [IL]; TEVA PHARMA [US]) 10 December 2015 (2015-12-10) paragraph [0008] - paragraph [0009] paragraph [0094] paragraph [0218] paragraph [0259] - paragraph [0262] examples 1-5 claims 50,82,111,123 -----	1-6, 11-14, 16, 28-30, 32,33

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Information on patent family members				International application No
Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date	PCT/US2016/064439
EP 1915990	A1 30-04-2008	CA 2613178 A1 EP 1915990 A1 US 2009148480 A1 WO 2007010847 A1	25-01-2007 30-04-2008 11-06-2009 25-01-2007	
WO 2007072495	A2 28-06-2007	EP 1945189 A2 US 2008241238 A1 WO 2007072495 A2	23-07-2008 02-10-2008 28-06-2007	
US 5002772	A 26-03-1991	AT 84977 T AU 609995 B2 CA 1335351 C DE 68904596 D1 DE 68904596 T2 DK 262789 A EP 0344939 A2 ES 2037419 T3 FI 892619 A GR 3007271 T3 IE 62761 B1 IL 90395 A JP H0229268 A KR 910009396 B1 NO 892153 A NZ 229324 A PT 90702 A US 5002772 A US 5443843 A ZA 8904053 B	15-02-1993 09-05-1991 25-04-1995 11-03-1993 19-05-1993 01-12-1989 06-12-1989 16-06-1993 01-12-1989 30-07-1993 22-02-1995 14-01-1993 31-01-1990 15-11-1991 01-12-1989 26-09-1990 29-12-1989 26-03-1991 22-08-1995 30-01-1991	
WO 2015187746	A1 10-12-2015	AU 2015271808 A1 CA 2949372 A1 EP 3148514 A1 KR 20170015389 A US 2015342877 A1 WO 2015187746 A1	08-12-2016 10-12-2015 05-04-2017 08-02-2017 03-12-2015 10-12-2015	

フロントページの続き

(81) 指定国 AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,MK,MT,NL,NO,PL,PT,R0,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IR,IS,JP,KE,KG,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,SM,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA

F ターム(参考) 4C076 AA53 AA95 BB01 DD46L DD47L EE23L EE33J EE33Y FF24 FF25
FF32 GG11 GG16