



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 117615755 A

(43) 申请公布日 2024. 02. 27

(21) 申请号 202280046388.1

(22) 申请日 2022.05.04

(30) 优先权数据

63/184,760 2021.05.05 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2023.12.28

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2022/072115 2022.05.04

(87) PCT国际申请的公布数据

W02022/236289 EN 2022.11.10

(71) 申请人 林德拉治疗公司

地址 美国马萨诸塞州

(72) 发明人 E·贝金 P·夸顿

J·卡特斯特拉 D·阿尔特雷特尔

J·J·蒙特斯科 M·皮帕拉德

(74) 专利代理机构 北京市中咨律师事务所

11247

专利代理师 张建 黄革生

(51) Int.Cl.

A61K 31/167 (2006.01)

A61K 47/12 (2006.01)

A61K 47/10 (2006.01)

A61K 31/485 (2006.01)

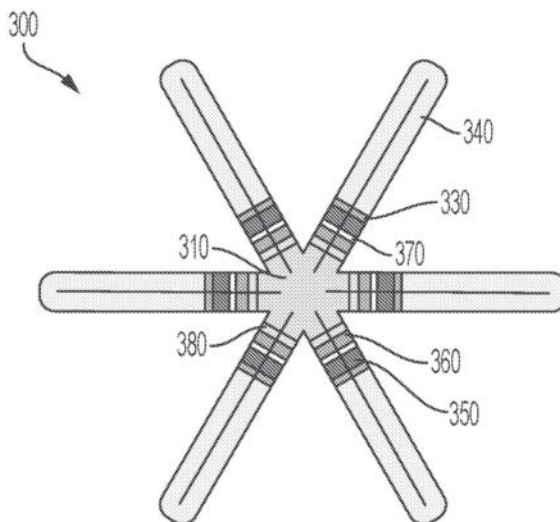
权利要求书4页 说明书46页 附图11页

(54) 发明名称

包含美沙酮的胃驻留系统

(57) 摘要

提供了一种胃驻留系统,其包含至少一个药物洗脱组件和速率调节释放薄膜,所述药物洗脱组件包含美沙酮或其盐、35-50wt%的聚己内酯和0.5-3wt%的泊洛沙姆,所述速率调节释放薄膜涂覆所述至少一个共挤出的药物洗脱组件。将包含至少一个药物洗脱组件的胃驻留系统构造成在人体胃内维持至少48小时并且释放美沙酮至少48小时,使得将具有速率调节释放薄膜的所述至少一个药物洗脱组件构造成在胃内停留的最先的24小时后释放至少10%的美沙酮或其盐。



1. 胃驻留系统, 包含:

至少一个药物洗脱组件, 其包含美沙酮或其盐、35-50wt % 的聚己内酯和0.5-3wt % 的泊洛沙姆; 和

涂覆至少一个药物洗脱组件的调节释放速率的薄膜,

其中将所述胃驻留系统构造成在人体胃内维持至少48小时并释放美沙酮至少48小时, 并且将具有调节释放速率的薄膜的所述至少一个药物洗脱组件构造成在胃内停留的最先的24小时后释放至少10%的美沙酮或其盐。

2. 权利要求1的胃驻留系统, 包含50-60wt % 的外消旋美沙酮。

3. 权利要求1的胃驻留系统, 包含50-60wt % 的左美沙酮。

4. 权利要求1-3任一项的胃驻留系统, 包含1-2wt % 的泊洛沙姆。

5. 权利要求1-4任一项的胃驻留系统, 其中泊洛沙姆包含P407。

6. 权利要求1-5任一项的胃驻留系统, 其中调节释放速率的薄膜包含聚己内酯、共聚维酮和硬脂酸镁。

7. 权利要求6的胃驻留系统, 其中调节释放速率的薄膜包含60-90wt % 的聚己内酯。

8. 权利要求6或7的胃驻留系统, 其中调节释放速率的薄膜包含70-75wt % 的聚己内酯。

9. 权利要求6-8任一项的胃驻留系统, 其中调节释放速率的薄膜包含10-40wt % 的共聚维酮。

10. 权利要求6-9任一项的胃驻留系统, 其中调节释放速率的薄膜包含20-30wt % 的共聚维酮。

11. 权利要求6-10任一项的胃驻留系统, 其中调节释放速率的薄膜包含1-5wt % 的硬脂酸镁。

12. 权利要求6-11任一项的胃驻留系统, 其中调节释放速率的薄膜包含1-3wt % 的硬脂酸镁。

13. 权利要求1-12任一项的胃驻留系统, 其中至少一个药物洗脱组件包含20mg-50mg外消旋美沙酮或其盐。

14. 权利要求1-12任一项的胃驻留系统, 其中至少一个药物洗脱组件包含20mg-50mg左美沙酮或其盐。

15. 权利要求1-14任一项的胃驻留系统, 其中胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂, 所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端, 其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸, 并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个药物洗脱组件。

16. 权利要求15的胃驻留系统, 其中多个臂包含六个臂。

17. 权利要求15或16的胃驻留系统, 其中多个臂中的至少两个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

18. 权利要求15或16的胃驻留系统, 其中多个臂中的至少三个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

19. 权利要求15或16的胃驻留系统, 其中多个臂中的六个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

20. 权利要求15-19任一项的胃驻留系统, 其中多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段, 该聚合物接头区段包含聚己内酯。

21. 权利要求20的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段,该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙烷。

22. 权利要求21的胃驻留系统,其中多个臂中的每个臂包含与第一崩解基质区段连接的第一惰性区段,该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

23. 权利要求22的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段,该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。

24. 权利要求23的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的无活性区段,该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。

25. 权利要求24的胃驻留系统,其中多个臂的药物洗脱臂包含连接至无活性区段的药物洗脱组件。

26. 权利要求1-25任一项的胃驻留系统,其中胃驻留系统的曲线下的面积为1000-6000hr • ng/mL。

27. 治疗个体的阿片类物质滥用障碍的方法,包括向该个体施用权利要求1-26任一项的胃驻留系统。

28. 制备胃驻留系统的方法,包含:

挤出至少一个药物洗脱组件,其包含美沙酮或其盐、35-50wt %的聚己内酯和0.5-3wt %的泊洛沙姆;并且

将调节释放速率的薄膜涂布于至少一个药物洗脱组件,

其中将所述胃驻留系统构造成在人体胃内维持至少48小时并释放美沙酮至少48小时,并且将具有调节释放速率的薄膜的所述至少一个药物洗脱组件构造成在胃内停留的最先的24小时后释放至少10%的美沙酮或其盐。

29. 权利要求28的方法,其中胃驻留系统包含50-60wt %的外消旋美沙酮。

30. 权利要求28的方法,其中胃驻留系统包含50-60wt %的左美沙酮。

31. 权利要求28-30任一项的方法,其中胃驻留系统包含1-2wt %的泊洛沙姆。

32. 权利要求28-31任一项的方法,其中泊洛沙姆包含P407。

33. 权利要求28-32任一项的方法,其中调节释放速率的薄膜包含聚己内酯、共聚维酮和硬脂酸镁。

34. 权利要求33的方法,其中调节释放速率的薄膜包含60-90wt %的聚己内酯。

35. 权利要求33或34的方法,其中调节释放速率的薄膜包含70-75wt %的聚己内酯。

36. 权利要求33-35任一项的方法,其中调节释放速率的薄膜包含10-40wt %的共聚维酮。

37. 权利要求33-36任一项的方法,其中调节释放速率的薄膜包含20-30wt %的共聚维酮。

38. 权利要求33-37任一项的方法,其中调节释放速率的薄膜包含1-5wt %的硬脂酸镁。

39. 权利要求33-38任一项的方法,其中调节释放速率的薄膜包含1-3wt %的硬脂酸镁。

40. 权利要求28-39任一项的方法,其中至少一个药物洗脱组件包含20mg-50mg外消旋美沙酮或其盐。

41. 权利要求28-39任一项的方法, 其中至少一个药物洗脱组件包含20mg-50mg左美沙酮或其盐。

42. 权利要求28-41任一项的方法, 其中胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂, 所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端, 其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸, 并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个药物洗脱组件。

43. 权利要求42的方法, 其中多个臂包含六个臂。

44. 权利要求42或43的方法, 其中多个臂中的至少两个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

45. 权利要求42或43的方法, 其中多个臂中的至少三个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

46. 权利要求42或43的方法, 其中多个臂中的六个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

47. 权利要求42-46任一项的方法, 其中多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段, 该聚合物接头区段包含聚己内酯。

48. 权利要求47的方法, 其中多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段, 该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙烷。

49. 权利要求48的方法, 其中多个臂中的每个臂包含与第一崩解基质区段连接的第一惰性区段, 该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

50. 权利要求49的方法, 其中多个臂的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段, 该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。

51. 权利要求50的方法, 其中多个臂的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的无活性区段, 该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。

52. 权利要求51的方法, 其中多个臂的药物洗脱臂包含连接至无活性区段的药物洗脱组件。

53. 权利要求28-52任一项的方法, 其中胃驻留系统的曲线下的面积为1000-6000hr • ng/mL。

54. 胃驻留系统, 包含:

连接至中心弹性体的多个臂, 其中至少一个臂包含药物洗脱组件;

每个臂包含近侧端部、远侧端部和在近侧端部与远侧端部之间的外表面; 其中每个臂的近端连接到所述弹性体组件并且从所述弹性体组件径向突出, 每个臂的远端没有连接到所述弹性体组件并且位于比所述近端距所述弹性体组件更大的径向距离处;

其中包含药物洗脱组件的所述至少一个臂包含:

聚合物接头区段;

与所述聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段;

与所述第一崩解基质区段连接的第一惰性区段;

与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段;

无活性区段, 所述无活性区段连接至所述第二崩解基质区段; 和

连接至所述无活性区段的药物洗脱组件, 其中所述药物洗脱组件包含50-60wt %的美

沙酮或其盐、35-50wt %的聚己内酯和0.5-3wt %的泊洛沙姆,并且其中所述药物洗脱组件还包含涂层,所述涂层包含调节释放速率的聚合物薄膜。

包含美沙酮的胃驻留系统

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求2021年5月5日提交的美国临时申请No. 63/184,760的权益。该申请的全部内容通过引用并入本文。

[0003] 关于联邦政府资助的研究或开发的声明

[0004] 本发明是在国立卫生研究院授予的批准号为1UG3DA050310的政府支持下完成的。政府对本发明享有一定的权利。

[0005] 领域

[0006] 本公开涉及胃驻留系统,且更具体地涉及包含美沙酮的胃驻留系统。

[0007] 背景

[0008] 美沙酮是批准用于阿片样物质使用障碍维持疗法的阿片样物质和 μ OR激动剂。美沙酮减轻阿片类药物戒断症状并阻断阿片类药物如海洛因、吗啡和可待因以及半合成阿片类药物如羟考酮和氢可酮的欣快作用。美沙酮维持疗法(MMT)自20世纪60年代以来一直被采用,并且已被证明有助于恢复并防止死亡。

[0009] 因为美沙酮是一种完全的 μ OR激动剂,所以它具有显著的意外过量和转移的风险。因此,美沙酮通常在指定的临床场所直接观察下以每天一次的时间表施用。在指定的诊所施用美沙酮后,可以观察患者15-20分钟以降低药物转移的风险。

[0010] 发明概述

[0011] 本文提供了包含美沙酮的胃驻留系统。目前,接受美沙酮治疗阿片样物质使用障碍的患者通常在指定的诊所服用每日剂量的美沙酮。因此,为了适当地遵循治疗计划,患者必须每天前往指定的诊所以接受其每日剂量的美沙酮。如所预期的,这对于许多患者来说可能是困难的,并且可能容易导致不依从性。

[0012] 将本文提供的包含美沙酮的胃驻留系统设计为比常规维持治疗方法频繁度更低地施用于患者。如上所述,将美沙酮典型地在监督环境中每天施用于患者。然而,这不仅对每天必须往返指定诊所的患者来说是非常繁重的,而且对每天必须有适当的药物剂量和人员来处理其患者的指定诊所来说也是非常繁重的。因此,将本文提供的胃驻留系统设计为以低于每天一次的频率施用,但仍然提供与每日美沙酮维持疗法相同的治疗益处。例如,可以将本文提供的胃驻留系统配置为每周施用一次。在整个驻留期间(例如,7天),将胃驻留系统配置为在患者胃内缓慢释放美沙酮。较不频繁的剂量施用减轻了每天必须前往指定诊所的患者的负担,并且减轻了在每日美沙酮维持治疗期间每天必须容纳患者的指定诊所的负担。因此,需要以低于每日美沙酮维持疗法的频率施用的本文提供的胃驻留系统可以使患者之间的不依从性最小化,并且可以减少指定诊所所需的资源量。

[0013] 本发明提供的胃驻留系统可以在胃驻留系统在患者胃中的整个驻留期间实现稳定的美沙酮释放,仅使用胃驻留系统的药物洗脱区段中的美沙酮制剂和涂覆胃驻留系统的药物洗脱区段的释放速率调节薄膜的组合。没有这两种特征,胃驻留系统在整个驻留期间不能以受控的方式适当地释放美沙酮。例如,如果胃驻留系统被配置为具有7天的驻留期,则与调节释放速率的薄膜涂层组合的美沙酮制剂可以控制美沙酮释放,使得美沙酮在整个

驻留期,包括在驻留期的第7天(即最后一天)从胃驻留系统中持续释放。

[0014] 将所提供的胃驻留系统设计成以压紧构型被患者吞咽,并且一旦到达患者的胃,则打开至未压紧构型。一旦在患者胃中打开,则胃驻留系统会保留在胃中,直到胃的胃液导致胃驻留系统分解,使得其可以通过患者胃肠系统的其余部分。胃驻留系统可以包含将胃驻留系统的各种组件彼此连接在一起的一种或多种连接组件(例如,接头)。连接组件包含崩解基质并被设计成在胃液存在下以受控方式溶解或分解,允许胃驻留系统的各种组件解离并通过患者胃肠道的其余部分。在一些实施方案中,将胃驻留系统设计为在患者首次摄入胃驻留系统后的受控时间期限(例如,12小时、1天、2天、3天、4天、5天、6天、7天或1个月)内释放活性成分(即美沙酮)、使其解离和离开患者。

[0015] 在一些实施方案中,胃驻留系统为星状,并包含中心弹性体、三个或多个臂和一个或多个连接组件。胃驻留系统的中心弹性体是胃驻留系统的中心组件,三个或多个臂从其中延伸。

[0016] 胃驻留系统的三个或多个臂从胃驻留系统的中心弹性体径向向外延伸。一个或多个臂可以包含活性药物成分(即美沙酮)。活性臂(即一个或多个包含活性药物成分的臂)的数量可以取决于胃驻留系统的剂量。活性臂被构造成一旦胃驻留系统到达患者的胃则释放美沙酮制剂。

[0017] 因此,本文提供了包含美沙酮的胃驻留系统,其用于治疗患有阿片类药物使用障碍的患者。将该胃驻留系统设计成以比常规美沙酮维持疗法更低的频率施用于患者。在一些实施方案中,将本文提供的胃驻留系统设计为每2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13或14天向患者施用一次。在一些实施方案中,将本文提供的胃驻留系统设计为每1、2、3、4、5、6、7或8周一次施用于患者。

[0018] 在一些实施方案中,提供了胃驻留系统,所述胃驻留系统包含:至少一个药物洗脱组件,其包含美沙酮或其盐、35-50wt%聚己内酯和0.5-3wt%泊洛沙姆;和包覆所述至少一个药物洗脱组件的调节释放速率的薄膜,其中将所述胃驻留系统构造成在人体胃内维持至少48小时并释放美沙酮至少48小时,并且具有调节释放速率的薄膜的所述至少一个药物洗脱组件被构造成在胃内驻留的最先的24小时后释放至少10%的美沙酮或其盐。

[0019] 在胃驻留系统的一些实施方案中,胃驻留系统包含50-60wt%的外消旋美沙酮。

[0020] 在胃驻留系统的一些实施方案中,胃驻留系统包含50-60wt%的左美沙酮。

[0021] 在胃驻留系统的一些实施方案中,胃驻留系统包含1-2wt%的泊洛沙姆。

[0022] 在胃驻留系统的一些实施方案中,泊洛沙姆包含P407。

[0023] 在胃驻留系统的一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含聚己内酯、共聚维酮和硬脂酸镁。

[0024] 在胃驻留系统的一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含60-90wt%的聚己内酯。

[0025] 在胃驻留系统的一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含70-75wt%的聚己内酯。

[0026] 在胃驻留系统的一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含10-40wt%的共聚维酮。

[0027] 在胃驻留系统的一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含20-30wt%的共聚维

酮。

[0028] 在胃驻留系统的一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含1-5wt%的硬脂酸镁。

[0029] 在胃驻留系统的一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含1-3wt%的硬脂酸镁。

[0030] 在胃驻留系统的一些实施方案中,至少一个药物洗脱组件包含20mg-50mg外消旋美沙酮或其盐。

[0031] 在胃驻留系统的一些实施方案中,至少一个药物洗脱组件包含20mg-50mg左美沙酮或其盐。

[0032] 在胃驻留系统的一些实施方案中,胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂,所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端,其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸,并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个药物洗脱组件。

[0033] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂包含六个臂。

[0034] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的至少两个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0035] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的至少三个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0036] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的六个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0037] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段,该聚合物接头区段包含聚己内酯。

[0038] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段,该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙烷。

[0039] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与第一崩解基质区段连接的第一惰性区段,该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0040] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段,该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。

[0041] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的无活性区段,该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。

[0042] 在胃驻留系统的一些实施方案中,多个臂的药物洗脱臂包含连接至无活性区段的药物洗脱组件。

[0043] 在胃驻留系统的一些实施方案中,胃驻留系统的曲线下的面积为1000-6000hr • ng/mL。

[0044] 在一些实施方案中,提供了一种治疗个体中阿片类药物滥用障碍的方法,该方法包含将胃驻留系统施用于该个体。

[0045] 在一些实施方案中,提供了一种制备胃驻留系统的方法,该方法包含:挤出至少一个药物洗脱组件,其包含美沙酮或其盐、35-50wt%的聚己内酯和0.5-3wt%的泊洛沙姆;并且将调节释放速率的薄膜涂布于所述至少一个药物洗脱组件,其中其中将所述胃驻留系统构造成在人体胃内维持至少48小时并释放美沙酮至少48小时,并且将具有调节释放速率的

薄膜的所述至少一个药物洗脱组件构造成在胃内停留的最先的24小时后释放至少10%的美沙酮或其盐。

[0046] 在该方法的一些实施方案中,胃驻留系统包含50-60wt%的外消旋美沙酮。

[0047] 在该方法的一些实施方案中,胃驻留系统包含50-60wt%的左美沙酮。

[0048] 在该方法的一些实施方案中,胃驻留系统包含1-2wt%的泊洛沙姆。

[0049] 在该方法的一些实施方案中,泊洛沙姆包含P407。

[0050] 在该方法的一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含聚己内酯、共聚维酮和硬脂酸镁。

[0051] 在该方法的一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含60-90wt%的聚己内酯。

[0052] 在该方法的一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含70-75wt%的聚己内酯。

[0053] 在该方法的一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含10-40wt%的共聚维酮。

[0054] 在该方法的一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含20-30wt%的共聚维酮。

[0055] 在该方法的一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含1-5wt%的硬脂酸镁。

[0056] 在该方法的一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含1-3wt%的硬脂酸镁。

[0057] 在该方法的一些实施方案中,至少一个药物洗脱组件包含20mg-50mg外消旋美沙酮或其盐。

[0058] 在该方法的一些实施方案中,至少一个药物洗脱组件包含20mg-50mg左美沙酮或其盐。

[0059] 在该方法的一些实施方案中,胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂,所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端,其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸,并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个药物洗脱组件。

[0060] 在该方法的一些实施方案中,多个臂包含六个臂。

[0061] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的至少两个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0062] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的至少三个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0063] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的六个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0064] 在该方法的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段,该聚合物接头区段包含聚己内酯。

[0065] 在该方法的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段,该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙烷。

[0066] 在该方法的一些实施方案中,多个臂中的每个臂包含与第一崩解基质区段连接的第一惰性区段,该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0067] 在该方法的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段,该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。

[0068] 在该方法的一些实施方案中,多个臂的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的无

活性区段,该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。

[0069] 在该方法的一些实施方案中,多个臂的药物洗脱臂包含连接至无活性区段的药物洗脱组件。

[0070] 在该方法的一些实施方案中,胃驻留系统的曲线下的面积为1000-6000hr • ng/mL。

[0071] 在一些实施方案中,提供了胃驻留系统,该胃驻留系统包含:连接至中心弹性体的多个臂,其中至少一个臂包含药物洗脱组件;每个臂包括近侧端部、远侧端部和在近侧端部与远侧端部之间的外表面;其中每个臂的近端连接至所述弹性体组件并且从所述弹性体组件径向突出,每个臂的远端没有连接至所述弹性体组件并且位于比所述近端距所述弹性体组件更大的径向距离处;其中包含药物洗脱组件的所述至少一个臂包含:聚合物接头区段;与所述聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段;与所述第一崩解基质区段连接的第一惰性区段;与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段;连接至所述第二崩解基质区段的无活性区段;并且所述药物洗脱组件连接至所述无活性区段,其中所述药物洗脱组件包含50-60wt %的美沙酮或其盐、35-50wt %的聚己内酯和0.5-3wt %的泊洛沙姆,并且其中所述药物洗脱组件还包含涂层,所述涂层包含调节释放速率的聚合物薄膜。

[0072] 在一些实施方案中,上述有关任何实施方案讨论的任何一个或多个特征、特性或要素可以结合到上述提及的或本文其他部分描述的任何其他实施方案中。

[0073] 附图简述

[0074] 本申请包含至少一幅彩色附图。具有彩色附图的本专利申请公开的副本将在请求并支付必要费用后由专利局提供。

[0075] 图1A显示一些实施方案的具有星状构型的胃驻留系统;

[0076] 图1B显示一些实施方案的处于折叠构型的胃驻留系统;

[0077] 图2显示一些实施方案的具有六个细长臂的胃驻留系统的细长臂的布置,其中臂横截面为楔形;

[0078] 图3显示一些实施方案的具有六个活性臂的胃驻留系统;

[0079] 图4显示一些实施方案的具有四个活性臂的胃驻留系统;

[0080] 图5A显示涂覆和未涂覆的药物洗脱区段的美沙酮释放曲线;

[0081] 图5B显示涂覆和未涂覆的药物洗脱区段的美沙酮释放曲线;

[0082] 图6显示胃驻留系统的美沙酮释放曲线,所述胃驻留系统包含涂覆有不同量的调节释放速率的薄膜的药物洗脱区段;

[0083] 图7显示药物洗脱区段在各种模拟流体(即,FaSSGF、FED、FaSSIF)中的美沙酮释放速率;

[0084] 图8A和8B显示1天乙醇攻击的美沙酮释放;

[0085] 图9A和9B显示3天乙醇攻击的美沙酮释放;

[0086] 图10A显示实施例6中使用的胃驻留系统的活性臂的结构;

[0087] 图10B显示在单次口服剂量的LYN-014-M(100mg)后10天内的平均美沙酮血浆浓度;

[0088] 图10C显示单次口服剂量的美沙酮HCl(10mg)后的平均美沙酮血浆浓度;

[0089] 图10D显示单次口服剂量的LYN-014-M(100mg)后7天内的平均美沙酮血浆浓度;

[0090] 图11显示使用溶出测试方法的累积释放曲线;和

[0091] 图12显示使用体外释放测试方法的累积释放曲线。

[0092] 发明详述

[0093] 本文描述了包含美沙酮的胃驻留系统。在一些实施方案中,包含本文提供的美沙酮的胃驻留系统可以用于治疗阿片类药物使用障碍。在一些实施方案中,将所述胃驻留系统设计为以比常规美沙酮剂型更低的频率施用。通过降低施用频率,本文提供的包含美沙酮的剂型可以增加患者的依从性。例如,并非如常规美沙酮维持治疗计划典型地所需的那样,患者必须每天旅行一次到指定的诊所,而是患者仅需例如每隔一天、每周一次或每月一次旅行到指定的诊所。这不仅减轻了患者的负担,因为他们不必频繁地前往指定的诊所,而且较不频繁的施用也减轻了必须适应患者定期就诊的指定诊所的负担。为了实现较低的剂量频率,本文提供的胃驻留系统在驻留期间缓慢释放活性药物成分(即美沙酮)。因此,如果将胃驻留形式设计为具有一周的驻留期,则将活性药物成分(即美沙酮)设计为在整个一周的驻留期内在患者的胃中缓慢释放。

[0094] 用于本文所述的胃驻留系统的药物洗脱区段的美沙酮制剂与本文所述的调节释放速率的薄膜的特定组合可以实现需要以低于常规美沙酮维持疗法的频率施用于患者的胃驻留系统。没有这两个特征,胃驻留系统在整个驻留期间将不能以受控方式适当地释放美沙酮。例如,如果将胃驻留系统构造成具有7天的驻留期,则与调节释放速率的薄膜涂层组合的美沙酮制剂可以控制美沙酮释放,使得美沙酮在整个驻留期,包括在驻留期的第7天(即最后一天)从胃驻留系统中持续释放。

[0095] 用于施用美沙酮的胃驻留系统可以是星状的。例如,星状胃驻留系统可以包含中心弹性体、三个或多个臂和多个连接组件(即接头)。中心弹性体位于星状物的中心,并且三个或多个臂可以从中心弹性体径向延伸。接头可以将胃驻留系统的两个或多个组件彼此连接在一起。例如,接头可以将臂连接到中心弹性体上。接头还可以将臂的两个长度连接在一起(例如,用作臂的肘部)。在一些实施方案中,可以将活性药物成分(即美沙酮)提供在星状物的臂(即活性臂)中。活性臂可以包括美沙酮制剂。

[0096] 下文描述了将美沙酮施用于患者的胃驻留系统。具体地,下文的讨论提供了:(1)定义;(2)胃驻留系统递药机制;(3)胃驻留系统的构型和组件;(4)改进的保留和活性剂释放的特征;(5)包含美沙酮制剂的载体聚合物-活性剂区段;(6)速率调节聚合物膜;(7)胃驻留时间;(8)包含美沙酮的胃驻留系统;和(9)实施例。

[0097] 定义

[0098] “美沙酮”可以是外消旋的或左美沙酮。左旋美沙酮的效能约为外消旋美沙酮的两倍。“美沙酮”也可以指美沙酮的盐,例如美沙酮HCl或左美沙酮HCl。

[0099] “载体聚合物”是适合与用于胃驻留系统的活性剂例如药物共混的聚合物。

[0100] “活性剂”是指在患者、个体或受试者中用于治疗、诊断或营养用途的任何物质。活性剂包括但不限于药物、营养物、维生素和矿物质。

[0101] “分散剂”定义为有助于使活性剂的粒度最小化和活性剂颗粒在载体聚合物基质中分散的物质。也就是说,分散剂有助于在系统制造期间最小化或防止颗粒的聚集或絮凝。因此,分散剂具有抗聚集剂活性和抗絮凝剂活性,并且有助于保持活性剂颗粒在载体聚合物基质中的均匀分布。

[0102] “赋形剂”是加入活性剂制剂中的任何物质,而不是该活性剂本身。赋形剂包括但不限于粘合剂、包衣衣料、稀释剂、崩解剂、乳化剂、矫味剂、助流剂、润滑剂和防腐剂。分散剂的具体类别属于更一般的赋形剂类别。

[0103] “弹性聚合物”或“弹性体”是这样的聚合物,其能够通过所施加的力从其原始形状变形一段时间期限,然后一旦所施加的力被移除,则其基本上恢复到其原始形状。

[0104] “患者”、“个体”或“受试者”是指哺乳动物,优选人或家畜,例如狗或猫。在一个最优选的实施方案中,患者、个体或受试者是人。

[0105] “泊洛沙姆”是具有中心聚氧化丙烯核的嵌段共聚物,在核的任一侧上具有聚环氧乙烷的侧翼区。

[0106] 如本文所用的颗粒的“直径”是指颗粒的最长尺寸。

[0107] 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另外的活性剂一起施用于有需要的患者,以减轻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。将用本文公开的系统和方法“抑制”疾病或障碍定义为在有或没有另外的活性剂的情况下向有需要的患者施用本文公开的一种或多种系统,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。治疗和抑制之间的区别在于治疗发生在疾病或障碍的不良症状在患者中显现后,而抑制发生在疾病或障碍的不良症状在患者中显现之前。抑制可以是部分的、基本上完全的或完全的。因为一些疾病或障碍是遗传的,所以可以使用遗传筛查来鉴定处于疾病或障碍风险中的患者。然后,本文公开的系统和方法可以用于治疗处于发展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。

[0108] 材料的“弯曲模量”是材料的固有性质,其计算为通过3-点弯曲试验测量的材料弯曲变形中的应力与应变之比。尽管将接头在本文中描述为胃驻留系统的组件,但是聚合物材料的材料的弯曲模量可以单独测量。例如,胃驻留系统中的聚合物接头可能过短而不能测量弯曲模量,但是可以使用相同材料的较长样品来精确测定弯曲模量。用于测量弯曲模量的较长样品应具有与胃驻留系统中使用的聚合物接头相同的横截面尺寸(形状和大小)。根据ASTM标准3-点弯曲测试(ASTM D790)、使用支撑件之间的10mm距离3-点弯曲测试测量弯曲模量,并且进一步修改以容纳具有非矩形横截面的材料。聚合物接头的横截面的最长对称线应垂直定位,并且弯曲模量应通过向下施加力来测量。如果聚合物接头的横截面的最长对称线垂直于单个平坦边缘,则单个平坦边缘应向上定位。如果聚合物接头的横截面为三角形,则三角形的顶点应面向下。当向下施加力时,测量力和位移,并且获得线性区域处的斜率以计算弯曲模量。

[0109] 如本文所用,单数形式“一个”、“一种”和“该”包括复数指代物,另有说明或上下文另有明确规定的除外。

[0110] 当在本文中使用术语“约”或术语“大约”表示数值时,应当理解,包括指定的值以及合理地接近指定值的值。例如,本说明书“约50°C”或“大约50°C”包括50°C本身的公开以及接近50°C的值。因此,短语“约X”或“大约X”包括值X本身的描述。如果指示范围,例如“大约50°C-60°C”或“约50°C-60°C”,则应理解包括由端点指定的两个值,并且对于每个端点或两个端点,包括接近每个端点或两个端点的值;也就是说,“大约50°C-60°C”(或“约50°C-60

°C”)等同于叙述“50°C-60°C”和“大约50°C-大约60°C”(或“约50°C-60°C”)。

[0111] 关于本说明书中公开的数值范围,任何公开的成分的上限可以与任何公开的该成分的下限组合以提供范围(条件是上限大于与其组合的下限)。本文明确设想了所公开的上限和下限的这些组合中的每一个。例如,如果特定成分的量的范围以10%-30%、10%-12%和15%-20%给出,则还设想了10%-20%和15%-30%的所述范围,而15%下限和12%上限的组合是不可能的,因此未设想。

[0112] 除非另有说明,否则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假定组合物中所有成分的组合总重量百分比合计为100。还应理解,可以向上或向下调节一种或多种成分的相对重量百分比,使得组合物中成分的重量百分比总计为100,条件是任何特定成分的重量百分比不落在对该成分指定的范围的限度之外。

[0113] 本文所述的一些实施方案相对于它们的各种要素被叙述为“包含”或“包括”。在替代实施方案中,这些要素可以用如应用于那些要素的过渡短语“基本上由……组成”或“主要由……组成”来叙述。在另外的替代实施方案中,那些要素可以用应用于那些要素的过渡短语“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,则该组合物或方法的替代实施方案“基本上由A和B组成”和该组合物或方法的替代实施方案“由A和B组成”也被认为已经在本文中公开。同样地,关于其各种要素被叙述为“基本上由……组成”或“由……组成”的实施方案也可以被叙述为应用于那些要素的“包含”。最后,关于它们的各种要素叙述为“主要由……组成”的实施方案也可以叙述为应用于那些要素的“由……组成”,并且关于它们的各种要素叙述为“由……组成”的实施方案也可以叙述为应用于那些要素的“主要由……组成”。

[0114] 当将组合物或体系描述为“基本上由”所列要素“组成”时,该组合物或系统包含明确列出的要素,并且可以包含不会实质上影响所治疗的病症(对于用于治疗病症的组合物)或所述系统的性质(对于包含组合物的系统)的其它要素。然而,除了明确列出的那些要素(对于用于治疗体系的组合物)之外,组合物或体系不含任何其他确实实质上影响所治疗的病症的要素,或者不含任何其他确实实质上影响体系性质的要素(对于包含组合物的系统);或者,如果所述组合物或系统确实包含除所列出的那些元素之外的可能实质上影响所治疗的病症或系统的性质的额外要素,则所述组合物或系统不包含足够浓度或量的那些额外元素以实质上影响所治疗的病症或系统的性质。当将方法描述为“基本上由所列步骤组成”时,该方法包含所列步骤,并且可以包含不会实质上影响通过该方法治疗的病症或通过该方法产生的系统的性质的其他步骤,但是除了明确列出的那些步骤之外,该方法不包含实质上影响所治疗的病症或产生的系统的任何其他步骤。

[0115] 本公开提供了几个实施方案。可以设想,在可能的情况下,来自任何实施方案的任何特征可以与来自任何其他实施方案的任何特征组合。以这种方式,所公开的特征的混合配置在本公开的范围內。

[0116] 除了本文公开的实施方案和方法之外,胃驻留系统的另外的实施方案以及制备和使用这类系统的方法公开在国际专利申请号WO 2015/191920、WO 2015/191925、WO 2017/070612、WO 2017/100367和PCT US2017/034856中,其通过引用整体并入本文。

[0117] 使用以下聚合物和其他成分的缩写:

[0118]

缩写	成分
PDL	聚(DL-丙交酯); 固有粘度 1.6-2.4 dl/g (CHCl ₃), T _m 165-180°C
PCL	聚己内酯
VA64	共聚维酮; T _m 140°C, T _g 101°C
Kollidon SR	聚醋酸乙烯酯/聚乙烯吡咯烷酮
PEO _{100K}	聚乙二醇; MW (平均) 100,000
PPG	聚丙二醇
PDLG	DL-丙交酯和乙交酯)的共聚物; 固有粘度 1.6-2.4 dl/g (CHCl ₃)
Corbion PC17	PURASORB®聚己内酯; 具有 1.7 dl/g 固有粘度中点的 ε-己内酯的 GMP 级均聚物
Corbion PC04	PURASORB®聚己内酯; 具有 0.4 dl/g 固有粘度中点的 ε-己内酯的 GMP 级均聚物
PG	丙二醇
Corbion 5004/PURASORB® PDLG 5004	PURASORB® 50/50 DL-丙交酯和乙交酯共聚物; 按 50/50 摩尔比 DL-丙交酯和己交酯并且具有 0.4 dl/g 固有粘度中点的酸封端的 GMP 级共聚物
Corbion 5004A/PURASORB® PDLG 5004A	PURASORB® 50/50 DL-丙交酯/乙交酯共聚物; 按 50/50 摩尔比 DL-丙交酯和己交酯并且具有 0.4 dl/g 固有粘度中点的酸封端的 GMP 级共聚物
HPMCAS	衍生自纤维素的合成聚合物
P407	泊洛沙姆 407; PEG-PPG-PEG 三嵌段共聚物
E172	三氧化二铁

[0119] **PLURONIC®**是BASF Corporation的聚氧化烯醚的注册商标。在本文所述的使用商品名的任何制剂中,商品名可以用通用名替代。例如,应将描述为包含50%Corbion PC17和50%Corbion PC04的制剂理解为描述包含50%粘度为1.7dl/g的聚己内酯和50%粘度为0.4dl/g的聚己内酯的制剂。

[0120] 胃驻留系统递药机制

[0121] 可以将胃驻留剂型设计为通过吞咽、通过饲管、通过胃管等施用至患者的胃。在一些实施方案中,使胃驻留剂型折叠成压实构型并固定在胶囊中。一旦胃驻留剂型在胃中就位,它可以从其压实形式打开成未压实形式并在胃中保持期望的驻留时间(例如三天、七天、两周等)。适当地在胃中就位的胃驻留剂型将抵抗通过幽门瓣,幽门瓣将胃与小肠分开。胃驻留剂型可以在具有受控释放的驻留期间释放治疗剂(即API或药物)。当存在于胃中时,该剂型可以不干扰食物或其他胃内容物的正常通过。一旦期望的驻留时间到期,则剂型就会从胃中排出(即,通过幽门瓣)并容易地从患者体内消除。

[0122] 为了将胃驻留系统施用于患者,胃驻留系统可以折叠成小到足以吞咽或以其他方式施用的形式。在一些实施方案中,折叠的胃驻留系统保留在胶囊或其他容器中,其可以被患者吞咽。在一些情况下,胃驻留系统可以通过胃造口管、饲管、胃管或其他胃施用途径递送给患者。胃驻留系统的具体实例可以在PCT/US2018/051816、WO 2015/191920、WO 2017/070612、WO 2017/100367、WO 2018/064630、WO 2017/205844、WO 2018/227147中找到,其各自通过引用整体并入本文。

[0123] 一旦胃驻留系统到达患者的胃,它可以呈现开放构型。当保持不变时,开放式胃驻留系统的尺寸适合于在装置旨在驻留在胃中的时间期限内防止装置通过幽门瓣。在一些实施方案中,折叠的胃驻留系统也可以通过可溶解的保持带或套管固定,其可以防止胃驻留

系统在胶囊失效的情况下过早展开。

[0124] 当在胃中时,胃驻留系统与胃或胃肠道的消化和其它正常功能相容。胃驻留系统不会干扰或阻碍食糜(部分消化的食物)或其他胃内容物通过幽门瓣离开胃进入十二指肠。

[0125] 一旦从胶囊释放到胃中,则胃驻留系统的治疗剂(例如美沙酮)开始起作用。在一些实施方案中,胃驻留系统包含多种载体聚合物-活性剂组件。载体聚合物-活性剂组件可以包含载体聚合物、成孔剂和治疗剂(或其盐)。多个载体聚合物-活性剂组件通过一个或多个偶联聚合物组件连接在一起。治疗剂可以在系统的期望驻留时间内从载体聚合物-活性剂组件洗脱到患者的胃液中。治疗剂的释放通过载体聚合物-活性剂组件的适当配制来控制,包括通过在载体聚合物-活性剂组件的配制中使用分散剂,以及通过在将活性剂与载体聚合物和分散剂共混之前将治疗剂研磨成期望尺寸的颗粒。

[0126] 另外,可以将涂层涂布在胃驻留系统的外表面。该涂层可以包括另外的治疗剂或可以影响治疗剂的释放或胃驻留系统的驻留持续时间的试剂。

[0127] 一旦期望的驻留时间到期,则胃驻留系统就会离开胃。为此,将胃递送系统的各种组件设计成弱化和降解。还考虑了系统的具体尺寸。在其完整、未压紧、打开构型中,将胃驻留系统设计成抵抗通过幽门瓣。然而,选择胃驻留系统的偶联聚合物成分,使得它们在胃中的特定驻留期限内逐渐降解。当偶联聚合物组件通过降解充分弱化时,胃驻留系统失去对压缩或尺寸减小的关键弹性,并且可以分解成较小的片。将尺寸减小的剂型和任何较小的片设计成穿过幽门瓣。然后,该系统穿过肠并从患者体内消除。在一些实施方案中,可以将胃驻留系统设计为在特定位置弱化,使得一旦驻留时间到期,胃驻留系统可以完整地穿过幽门瓣而不会降解成许多较小的片。

[0128] 胃驻留系统的结构和组件

[0129] 胃驻留系统可以以不同的构型制备。胃驻留系统的“星状”构型也称作“星形”(或“星号”)构型。在图1A中示意性地显示了星状系统100的实例。多个臂(为清楚起见,仅标记了一个这样的臂108)固定到盘形中心弹性体106。图1A中描绘的臂由区段102和103组成,其通过用作接头区的偶联聚合物或接头区104(此外,为了清楚起见,组件仅在一个臂中标记)连接。这种构型允许系统在中心弹性体处折叠或压实。图1B显示了图1A的胃驻留系统的折叠构型190(为清楚起见,图1B中仅示例了两个臂)。图1B的区段192和193、接头区194、弹性体196和臂198分别相当于图1A的区段102和103、接头区104、弹性体106和臂108。当折叠时,系统的总长度减少大约两倍,并且该系统可以便利地放置在容器中,例如胶囊或适于口服施用的其他容器。胃驻留系统被胶囊或其他容器约束为压实状态(折叠状态)。当胶囊到达胃时,胶囊溶解,从而释放胃驻留系统。在胶囊或其他容器释放约束后,胃驻留系统展开成其未压实状态,其在胃中保留期望的驻留期。

[0130] 尽管接头区104显示为直径略大于图1A中的区段102和103,但它们可以与区段直径相同,使得整个臂102-104-103具有光滑的外表面。

[0131] 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臂,其通过接头区连接至中心弹性体。这相当于图1A,其中省略了区段103。包含区段102的单区段臂然后通过接头104直接连接至中心弹性体106。接头可以包含偶联聚合物或崩解基质。

[0132] 可以将星状系统描述为用于施用于患者胃的胃驻留系统,其包含弹性体组件和至少一种载体聚合物-活性剂组件,所述载体聚合物-活性剂组件包含载体聚合物和活性剂或

其盐,所述载体聚合物-活性剂组件与弹性体组件连接,其中所述多个载体聚合物-活性剂组件中的每一个是包含近端、远端和其间的外表面的臂;其中每个臂的近端连接至所述弹性体组件并且从所述弹性体组件径向突出,每个臂的远端没有连接至所述弹性体组件并且位于比所述近端距所述弹性体组件更大的径向距离处;其中每个臂独立地包含一个或多个区段,每个区段包含近端、远端和在近端与远端之间的外表面。在一些实施方案中,当臂中存在两个或多个区段时,每个区段通过接头区连接至相邻区段。在一些实施方案中,当臂中存在两个或多个区段时,一个区段直接连接至另一个区段,而不使用接头区。接头区可以是偶联聚合物或崩解基质。臂可以通过偶联聚合物或崩解基质连接至中心弹性体,并且可以具有界面聚合物的居间部分。对于多个至少三个臂,或者对于多个臂,臂的优选数量是六个,但是可以使用三个、四个、五个、七个、八个、九个或十个臂。臂应当围绕中心弹性体等距间隔开;如果存在N个臂,则在相邻臂之间将存在约 $360/N$ 度的角度。

[0133] 偶联聚合物/接头区

[0134] 将用作接头区的胃驻留系统的偶联聚合物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,则将该系统设计成更快地分解以避免肠梗阻。这通过使用肠溶聚合物作为偶联聚合物容易地实现。肠溶聚合物相对耐受胃中遇到的酸性pH水平,但在十二指肠中发现的较高pH水平下溶解。肠溶偶联聚合物作为安全组件的用途防止完整的胃驻留系统不期望地进入小肠。在图1A所示的系统中,至少用于偶联件104的偶联聚合物由这种肠溶聚合物制成。

[0135] 在另外的实施方案中,可以使用时间依赖性偶联聚合物或接头。这种时间依赖性偶联聚合物或接头以可预测的时间依赖性方式降解。在一些实施方案中,时间依赖性偶联聚合物或接头的降解可以不受胃肠系统的pH变化的影响。

[0136] 在另外的实施方案中,不同类型的接头可以用于胃驻留系统中。也就是说,可以使用肠溶接头(或肠溶偶联聚合物)和时间依赖性接头(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臂可以在区段之间的一些接头区域处使用肠溶接头,并且在区段之间的其他接头区域处使用时间依赖性接头。

[0137] 接头区的宽度通常约为100微米-约2毫米,例如约200um-约2000um、约300um-约2000um、约400um-约2000um、约500um-约2000um、约600um-约2000um、约700um-约2000um、约800um-约2000um、约900um-约2000um、约1000um-约2000um、约1100um-约2000um、约1200um-约2000um、约1300um-约2000um、约1400um-约2000um、约1500um-约2000um、约1600um-约2000um、约1700um-约2000um、约1800um-约2000um,或约1900um-约2000um;或约100um-约1900um、约100um-约1800um、约100um-约1700um、约100um-约1600um、约100um-约1500um、约100um-约1400um、约100um-约1300um、约100um-约1200um、约100um-约1100um、约100um-约1000um、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。Linker regions can be 约100um、约200um、约300um、约400um、约500um、约600um、约700um、约800um、约900um、约1000um、约1100um、约1200um、约1300um、约1400um、约1500um、约1600um、约1700um、约1800um、约1900um或约200um宽,其中每个值可以加或减50um($\pm 50um$)。

[0138] 中心弹性体

[0139] 星状系统的中心弹性体聚合物典型地不为肠溶聚合物;然而,如果需要和实用,中

心弹性体聚合物也可以由这种肠溶聚合物制成。

[0140] 中心弹性体应具有特定的硬度和压缩形变。硬度是重要的,因为它决定剂型的折叠力以及它是否将保留在胃中;优选的范围约为60-约90A。压缩形变应尽可能低,以避免胃驻留系统在以其压实构型储存在胶囊中时永久变形。优选的范围约为10%-约20%的范围。液态硅酮橡胶是中心弹性体的有用材料。符合这些要求的材料的实例是来自Dow Corning的QP1系列的液态硅酮橡胶。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)液态硅酮橡胶。在一些实施方案中,中心弹性体可以包含50A或60A硬度的液态硅酮橡胶(Shin Etsu)。

[0141] 区段/臂

[0142] 胃驻留系统的区段和臂可以具有圆形(在这种情况下,区段是圆柱形)、多边形(例如具有三角形横截面、矩形横截面或正方形横截面的区段)或饼形横截面(在这种情况下,区段是圆柱形部分)形状的横截面。具有多边形或饼形横截面的区段以及将与胃组织接触的圆柱形区段的端部可以将其尖锐边缘修圆磨光以提供圆角和边缘,用于增强体内安全性。也就是说,不是在相交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边缘是圆形的臂,并且在臂处的角部是圆形的。臂的端部是圆形的。圆角和边缘也称作圆角、倒角、圆角边缘或带倒角边缘。

[0143] 在一些实施方案中,在星状胃递送系统中使用的细长构件或臂的横截面是圆形截面的横截面,其中圆形截面由位于同一平面中的圆柱体的两个半径和半径相交的弧形成。两个半径之间的角度(弧的中心角)优选地约为360度除以4、6或8,但是可以约为360度除以2和12之间的任何整数(包括端值)。也就是说,描述为圆形截面的横截面类似于一片饼状物,例如图2左侧所示的横截面,并且可以称作饼形。星状系统中的细长构件的这种横截面允许胃驻留系统在压缩时具有近似圆柱形的形状,如图2右侧所示的胃驻留系统1030具有六个具有楔形横截面的细长构件(一个细长构件1010被标记)。如图2中的排布,与具有三角形横截面的细长构件的布置相比,当系统处于其压实形式时,可以减轻容纳胶囊1020上的应力,并且还允许在细长构件中使用更多的质量,因为胶囊中浪费的空间更少。具有这种横截面的细长构件可以通过具有这种横截面的模具挤出来生产。对于以块状构型共挤出多个区域,例如挤出的板或带,可以使用压缩模制或热成型来由挤出的块状构型的部分形成具有这种横截面的细长构件。

[0144] 在一些实施方案中,当展开(臂伸展)时,星状系统约为30mm-约60mm。在一些实施方案中,当展开时,星形系统约为41mm-约51mm。在一些实施方案中,当展开时,星形系统约为45mm-约47mm。在一些实施方案中,当展开时,星形系统约为46mm。

[0145] 美沙酮胃驻留系统的改进的保留和活性剂释放特征

[0146] 使用本文所述的特征,例如围绕胃驻留系统周向包裹并连接胃驻留系统的臂的细丝;使用定时接头和肠溶接头,其允许胃驻留系统的保留和通过的更高精度;以及涂覆有调节释放速率的聚合物薄膜,可以改善胃驻留系统在所需驻留期内的驻留,并使活性剂从胃滞留系统中释放更一致。

[0147] 周向细丝

[0148] 在一些实施方案中,胃驻留系统可以包含周向细丝。具有细丝的胃驻留系统可有

助于改善胃驻留系统的胃停留。具体地,细丝可以帮助提供更一致的胃驻留时间和/或更长的胃驻留时间。因此,本文提供的包含细丝的胃驻留系统可以提供更可预测和/或可控的胃驻留时间。具有可预测和/或可控的胃驻留时间的胃驻留系统可以使胃驻留系统过早展开(例如,在食道中)并引起梗阻的风险最小化。具有可预测和/或可控胃驻留时间的胃驻留系统还可以使胃驻留系统通过胃并在胃肠道(即肠)中稍后展开或通过胃肠道而根本不展开的可能性最小化。在这些可能的情况中的每一种中,胃驻留剂型的治疗剂不按预期递送给患者。

[0149] 然而,已经证明星状胃驻留系统可以弯曲成允许过早通过患者幽门的构型。过早通过幽门的胃驻留系统不能将胃驻留系统的治疗剂递送给患者。此外,过早通过导致不一致,导致不可靠性,并损害胃驻留系统的功效。

[0150] 在国际专利申请PCT/US2020/059541中描述了周向细丝的特征,其全部内容通过引用整体并入本文。

[0151] 时间依赖性接头(定时崩解基质)和肠溶接头(肠溶崩解基质)

[0152] 下文具体描述了聚合物接头(例如,定时接头和/或肠溶接头)和时间依赖性接头。

[0153] 聚合物接头

[0154] 含活性剂的结构构件通过一个或多个接头连接至第二结构构件(例如中心构件,其可以是弹性中心构件)上。聚合物接头可以直接与含活性剂的结构构件界面连接,或者可以通过偶联构件与含活性剂的结构构件界面连接。类似地,聚合物接头可以与第二结构构件直接界面连接,或者可以通过偶联构件界面连接。在其中含活性剂的结构构件通过两个或多个聚合物接头连接至第二结构构件的实施方案中,聚合物接头可以彼此直接界面连接,或者可以通过偶联构件界面连接。可以使用肠溶接头和时间依赖性接头中的一种或两种,或者聚合物接头可以作为肠溶接头和时间依赖性接头两者起作用。

[0155] 聚合物接头的宽度典型地约为100微米-约3毫米,例如约200um-约3000um、约300um-约3000um、约400um-约3000um、约500um-约3000um、约600um-约3000um、约700um-约3000um、约800um-约3000um、约900um-约3000um、约1000um-约3000um、约1100um-约3000um、约1200um-约3000um、约1300um-约3000um、约1400um-约3000um、约1500um-约3000um、约1600um-约3000um、约1700um-约3000um、约1800um-约3000um、约1900um-约3000um、约2000um-约3000um、约2100um-约3000um、约2200um-约3000um、约2300um-约3000um、约2400um-约3000um、约2500um-约3000um、约2600um-约3000um、约2700um-约3000um、约2800um-约3000um,或约2900um-约3000um;或约100um-约200um、约200um-约300um、约300um-约400um、约400um-约500um、约500um-约600um、约600um-约700um、约700um-约800um、约800um-约900um、约900um-约1000um、约1000um-约1100um、约1100um-约1200um、约1200um-约1300um、约1300um-约1400um、约1400um-约1500um、约1500um-约1600um、约1600um-约1700um、约1700um-约1800um、约1800um-约1900um、约1900um-约2000um、约2000um-约2100um、约2100um-约2200um、约2200um-约2300um、约2300um-约2400um、约2400um-约2500um、约2500um-约2600um、约2600um-约2700um、约2700um-约2800um、约2800um-约2900um、约2900um-约3000um。聚合物接头可以约为100um、约200um、约300um、约400um、约500um、约600um、约700um、约800um、约900um、约1000um、约1100um、约1200um、约1300um、约1400um、约1500um、约1600um、约1700um、约1800um、约1900um、约2000um、约

2100um、约2200um、约2300um、约2400um、约2500um、约2600um、约2700um、约2800um、约2900um、约3000um宽,其中每个值可以加或减50um($\pm 50\text{um}$)。

[0156] 聚合物接头的横截面可以是圆形(即圆形)、椭圆形、三角形、正方形、矩形、五边形、六边形、饼形或任何其他聚合物形状。在一些实施方案中,聚合物接头的横截面与连接至聚合物接头的含活性剂的结构构件的横截面具有相同的形状。在一些实施方案中,聚合物接头的横截面具有比含活性剂的结构构件的横截面更大的面积、比含活性剂的结构构件的横截面更小的面积。或者与所连接的含活性剂的结构构件的横截面大致相同的面积。

[0157] 在一些实施方案中,聚合物接头可以包含聚乳酸(PLA)、聚己内酯(PCL)或另一种合适的聚合物。

[0158] 时间依赖性崩解基质(时间依赖性接头)

[0159] 时间依赖性接头在水性条件下,例如当胃驻留系统在个体胃中展开时,以可预测的时间依赖性方式降解。时间依赖性聚合物接头控制胃驻留系统在胃中的驻留时间。时间依赖性聚合物接头被设计成随时间逐渐降解、溶解、机械弱化或断裂。在所期望的停留期后,时间依赖性聚合物接头已经降解、溶解、解离或机械弱化,或已经断裂到胃驻留系统可以通过幽门瓣,离开胃环境并进入小肠且最终从体内消除的点。

[0160] 时间依赖性聚合物接头优选包含pH非依赖性可降解聚合物,其在水性条件下以pH非依赖性或非近似pH非依赖性方式降解。示例性pH非依赖性可降解聚合物包括PLGA、PLA、PCL、聚二噁烷酮、纤维素或其共混物或共聚物。

[0161] 时间依赖性聚合物接头可以包括聚(乳酸-共-乙交酯)(PLGA)。

[0162] 在一些实施方案中,时间依赖性聚合物接头的PLGA包含DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物,其粘度中点在约0.32dl/g-约0.48dl/g(例如约0.4dl/g)(例如以商品名**Purasorb®** PDLG 5004出售的PLGA,可购自Corbion)。在一些实施方案中,时间依赖性聚合物接头的PLGA包含DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端的共聚物,其粘度中点在约0.32dl/g-约0.48dl/g(例如约0.4dl/g)(例如可购自Corbion的商品名**Purasorb®** PDLG 5004A出售的PLGA)。在一些实施方案中,时间依赖性聚合物接头的PLGA包含以下的混合物:(a)丙交酯单体与乙交酯单体的比率约为50:50的聚(D,L-乳酸-共-乙交酯)(例如以商品名**Purasorb®** PDLG 5004出售的PLGA,可购自Corbion),和(b)丙交酯单体与乙交酯单体的比率约为50:50的酸封端的聚(D,L-乳酸-共-乙交酯)(例如以商品名**Purasorb®** PDLG 5004A出售的PLGA,可购自Corbion)。

[0163] 包括在聚合物接头中的一种或多种另外的接头聚合物可以与PLGA均匀混合。在一些实施方案中,一种或多种另外的接头聚合物可与PLGA混溶。一种或多种另外的接头聚合物可以是不可降解的聚合物(即,不可降解或在胃或肠环境中,或pH 1.6(代表胃环境)或pH 6.5(代表肠环境)的水溶液中,并且任选地以使得时间依赖性聚合物接头在胃驻留期间不断裂的量存在于时间依赖性聚合物接头中。

[0164] 如果至少一种聚合物是相邻构件和时间依赖性聚合物接头所共有的,则可以改善聚合物接头与直接相邻构件的粘合。在一些实施方案中,所述至少一种共同的聚合物是聚己内酯(PCL)。

[0165] 在一些实施方案中,一种或多种另外的接头聚合物包含PCL。时间依赖性聚合物接

头可以直接连接或粘合至胃驻留系统的另一个构件(例如包含药物和载体聚合物的结构构件、偶联构件、肠溶性聚合物接头或中心结构构件),其还可以包括PCL,其可以是时间依赖性聚合物接头中的相同PCL或与聚合物接头中的PCL不同的PCL,并且其可以具有相同的浓度或不同的浓度。时间依赖性聚合物接头中的不同PCL和直接连接或粘合至时间依赖性接头的另一个构件可以在例如PCL的重均分子量、PCL的固有粘度或PCL的比例方面不同(例如,当使用两种或多种PCL聚合物的共混物时)。在一些实施方案中,所述时间相关的崩解基质包含约40wt%-约50wt%的PCL。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约43wt%-约47wt%的PCL。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约45wt%的PCL。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约44.95wt%的PCL。

[0166] 时间依赖性聚合物接头还可以包括一种或多种增塑剂,例如聚乙二醇。术语“聚乙二醇”可以与术语“聚环氧乙烷”和“PEO”本文中互换使用。在一些实施方案中,聚乙二醇的分子量约为90K-约110K,例如100k(也称作100K或100kDa)。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含具有约100k分子量的聚乙二醇(聚乙二醇100k)。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约0.5wt%-约5wt%的聚乙二醇100k。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约1wt%-约3wt%的聚乙二醇100k。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约2wt%的聚乙二醇100k。

[0167] 在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包括颜色吸收染料(也称作着色剂或颜料)。可以包括吸收颜色的染料以增强聚合物接头与其他胃驻留系统组件的粘合或连接。颜色吸收染料可以在激光焊接、红外焊接或其他热诱导连接期间吸收热量,这增加了所得键的拉伸强度。示例性的颜色吸收染料包括氧化铁和炭黑。时间依赖性崩解基质可包括至多约5%,例如至多约4%、至多约3%、至多约2%、至多约1%、至多约0.5%、至多约0.3%、至多约0.2%、至多约0.1%或至多约0.05%的量的颜色吸收染料。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约0.005wt%-约0.2wt%的颜色吸收染料。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约0.01wt%-约0.1wt%的颜色吸收染料。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质包含约0.05wt%的颜色吸收染料。在一些实施方案中,颜色吸收染料为E172。

[0168] 在时间依赖性崩解基质的一个实例中,时间依赖性崩解基质包含约40wt%-约50wt%PCL、约30wt%-约40wt%、粘度中点约为0.4dl/g的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、约10wt%-约25wt%粘度中点约为0.4dl/g的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物、约0.5wt%-约5wt%聚乙二醇100K和约0.005wt%-约0.2wt%颜色吸收染料E172。

[0169] 在时间依赖性崩解基质的另一个实例中,时间依赖性崩解基质包含约43wt%-约47wt%的PCL、约33wt%-约37wt%的粘度中点约为0.4dl/g的DL-丙交酯和已交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、约15wt%-约20wt%的粘度中点约为0.4dl/g的DL-丙交酯和已交酯(50/50摩尔比)的共聚物、约1wt%-约3wt%的聚乙二醇100K和约0.01wt%-约0.1wt%的颜色吸收染料E172。

[0170] 在时间依赖性崩解基质的另一个实例中,时间依赖性崩解基质包含约44.95wt%的PCL、约35wt%粘度中点约为0.4dl/g的DL-丙交酯和已交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、约18wt%粘度中点约为0.4dl/g的DL-丙交酯和已交酯(50/50摩尔比)的共聚物、约2wt%的聚乙二醇100K和约0.05wt%颜色吸收染料E172。

[0171] 在一些实施方案中,用于施用一种或多种活性剂的剂型包含胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含时间依赖性崩解基质,其包含约44.95wt%的聚己内酯(PCL),例如粘度中点约为1.5dl/g-约2.1dl/g的PCL,例如Corbion PC 17。在一些实施方案中,胃驻留系统包含时间依赖性崩解基质,其包含约35.0wt%的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物,其粘度中点约为0.32dl/g-约0.48dl/g(例如约0.4dl/g),例如PDLG 5004A。在一些实施方案中,胃驻留系统包含时间依赖性崩解基质。包含约18.0wt%的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物,其粘度中点在约0.32dl/g-约0.48dl/g(例如约0.4dl/g),例如PDLG 5004。在一些实施方案中,胃驻留系统包含时间依赖性崩解基质,其包含约2.0wt%的聚乙二醇,例如平均分子量为100,000的聚乙二醇,例如PEO100K。在一些实施方案中,胃驻留系统包含时间依赖性崩解基质,其包含约0.05wt%的氧化铁,例如E172。在一些实施方案中,用于施用一种或多种活性剂的剂型包含胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含时间依赖性崩解基质,其包含约44.95wt%的Corbion PC17、约35.0wt%的PDLG 5004A、约18.0wt%的PDLG 5004、约2.0wt%的PEO100K和约0.05wt%的E172。

[0172] 用于时间依赖性崩解基质的成分的示例性量在下表中提供。量以近似重量百分比给出,应理解,当提供范围时,选择量以总计达100%。

时间依赖性崩解基质	制剂1	制剂2	制剂3
PCL	40-50	43-47	44.95
PDLG5004A	30-40	33-37	35
PDLG5004	10-25	15-20	18
PEO(100k)	0.5-5	1-3	2
着色剂(任选)	0.005-0.2	0.01-0.1	0.05(例如E172)

[0174] 肠溶崩解基质(肠溶接头)

[0175] pH依赖性崩解基质为胃驻留系统提供了安全机制。如果该系统过早地离开胃,即所有时间依赖性崩解基质完整,则pH依赖性崩解基质将在小肠的高pH环境中降解、溶解、解离或以机械方式弱化,从而允许胃驻留系统容易地通过小肠。此外,在胃驻留系统通过后,一旦时间依赖性崩解基质在胃环境中降解、溶解、解离或以机械方式弱化,则pH依赖性崩解基质暴露于胃驻留系统的高pH。小肠会提供系统的进一步弱化和/或分解,以便于通过小肠。

[0176] 如果胃驻留系统以完整的形式过早地进入小肠,则该系统可以设计成更快地分解以避免肠梗阻。这通过使用肠溶聚合物接头容易地实现,所述肠溶聚合物接头除了在肠环境内弱化或降解的另外的接头聚合物(例如载体聚合物)之外还包括肠溶聚合物。肠溶聚合物相对耐受胃中遇到的酸性pH水平,但在十二指肠中发现的较高pH水平下快速溶解。使用肠溶性聚合物接头作为安全元件防止完整的胃驻留系统不期望地通过进入小肠。肠溶性聚合物接头的使用还提供了在其设计的驻留时间之前除去胃驻留系统的方式;如果需要移除系统,患者可以饮用弱碱性溶液,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,其将提高胃中的pH水平并引起肠溶性聚合物接头的快速降解。

[0177] 肠溶性聚合物接头的弱化或降解可以参考在给定条件(例如肠溶条件或胃条件)下聚合物接头的弯曲模量的损失或断裂来测量。肠溶接头在肠环境中相对快速地弱化、降解或断裂,同时在胃环境中保留其大部分弯曲模量。可以使用pH为1.6且在37℃的水溶液

(例如FaSSGF)模拟胃条件,并且可以使用pH为6.5且在37℃的水溶液(例如FaSSIF)模拟肠条件。

[0178] 在一些实施方案中,肠溶崩解基质包括醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)。例如,在一些实施方案中,肠溶崩解基质包括约60wt%-约70wt%HPMCAS。在一些实施方案中,肠溶崩解基质包括约62wt%-约66wt%HPMCAS。在一些实施方案中,肠溶崩解基质包括约63.95wt%HPMCAS。

[0179] 肠溶聚合物与肠溶接头中的一种或多种另外的聚合物(例如一种或多种载体聚合物)组合,优选在均匀混合物中。例如,可以将肠溶聚合物和另外的接头聚合物在混合物挤出之前均匀地共混在一起,并且将挤出的材料切割成聚合物接头期望的尺寸。在一些实施方案中,一种或多种另外的接头聚合物可与肠溶聚合物混溶。一种或多种另外的接头聚合物可以是不可降解的聚合物(即,不可降解或在胃或肠环境中,或pH 1.6(代表胃环境)或pH 6.5(代表肠环境)的水溶液中)。

[0180] 如果至少一种聚合物是相邻构件和肠溶聚合物接头所共有的,则可以改善聚合物接头与直接相邻构件的粘合。也就是说,肠溶接头中的一种或多种另外的接头聚合物之一可以与胃驻留系统的直接相邻组件(或任选地,两个直接相邻组件)中的至少一种聚合物相同(或相同的聚合物类型)。例如,如果肠溶聚合物接头直接与包含载体聚合物的结构构件粘合,则在一些实施方案中,一种或更多种另外的接头聚合物还包括相同或不同浓度的载体聚合物(除时间依赖性聚合物接头中的PLGA外)。示例性载体聚合物包括但不限于本文所述的聚乳酸(PLA)和聚己内酯(PCL)等。

[0181] 在一些实施方案中,肠溶接头中的一种或多种另外的接头聚合物包含PCL。肠溶聚合物接头可以直接连接或粘合至胃驻留系统的另一个构件(例如包含药物和载体聚合物的结构构件、偶联构件、时间依赖性聚合物接头或中心结构构件),其还可以包括PCL,其可以是肠溶性聚合物接头中的相同PCL或与肠溶性聚合物接头中的PCL不同的PCL,并且其可以具有相同的浓度或不同的浓度。肠溶性聚合物接头中的不同PCL和与肠溶性接头直接连接或粘合的另一个构件可以在例如PCL的重均分子量、PCL的固有粘度或PCL的比例(例如,当两种或多种的共混物时)方面不同。在一些实施方案中,肠溶崩解基质包含约30wt%-约40wt%PCL。在一些实施方案中,肠溶崩解基质包含约32wt%-约37wt%PCL。在一些实施方案中,肠溶崩解基质包含约34wt%PCL。在一些实施方案中,肠溶崩解基质包含约33.95wt%PCL。

[0182] 肠溶崩解基质可以进一步包括一种或多种增塑剂,例如泊洛沙姆(例如泊洛沙姆407或“P407”)。在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含约0.5wt%-约5wt%的泊洛沙姆。在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含约1wt%-约3wt%的泊洛沙姆。在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含约2wt%的泊洛沙姆。

[0183] 在一些实施方案中,肠溶崩解基质包括吸收颜色的染料(也称作着色剂或颜料)。可以包含吸收颜色的染料以增强聚合物接头与其他胃驻留系统组件的粘合或连接。颜色吸收染料可以在激光焊接、红外焊接或其他热诱导连接期间吸收热量,这增加了所得粘合的拉伸强度。示例性的颜色吸收染料包括氧化铁和炭黑。肠溶聚合物接头可以包含至多约5%,例如至多约4%、至多约3%、至多约2%、至多约1%、至多约0.5%、至多约0.3%、至多约0.2%或至多约0.1%的量的颜色吸收染料。在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含

约0.01wt%-约0.2wt%的颜色吸收染料四氧化三铁。在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含约0.05wt%-约0.15wt%的颜色吸收染料四氧化三铁。在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含约0.1wt%的颜色吸收染料四氧化三铁。

[0184] 在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含约59wt%-约69wt%HPMCAS、约29wt%-约39wt%PCL和约0.5wt%-约5wt%的泊洛沙姆(例如P407)。任选地,所述肠溶性崩解基质还包含氧化铁,例如约0.01wt%-约0.2wt%的氧化铁(例如E172)。

[0185] 在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含约62wt%-约66wt%HPMCAS、约32wt%-约36wt%PCL和约1wt%-约3wt%的泊洛沙姆(例如P407)。任选地,所述肠溶崩解基质还包含氧化铁,例如约0.05wt%-约0.15wt%的氧化铁(如E172)。

[0186] 在一些实施方案中,所述肠溶崩解基质包含约63.95wt%HPMCAS、约33.95wt%PCL和约2wt%的泊洛沙姆(例如P407)。任选地,所述肠溶崩解基质还包含氧化铁,例如约0.1wt%的氧化铁(如E172)。

[0187] 在一些实施方案中,用于施用一种或多种活性剂的剂型包含胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含pH依赖性崩解基质,其包含约33.95wt%的聚己内酯(PCL),例如粘度中点约为1.5dl/g-约2.1dl/g的PCL,例如Corbion PC 17。在一些实施方案中,胃驻留系统包含pH依赖性崩解基质,其包含约63.95wt%的醋酸琥珀酸羟丙甲纤维素,例如HPMCAS-MG。在一些实施方案中,胃驻留系统包含pH依赖性崩解基质,其包含约2.0wt%的聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)聚合物,例如H-(OCH₂CH₂)_x-(O-CH(CH₃)CH₂)_y-(OCH₂CH₂)_z-OH,其中x和z约为101,且y约为56,例如泊洛沙姆407(P407,聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)共聚物,其具有约4000的聚氧化丙烯分子量和约70%聚环氧乙烷含量)。在一些实施方案中,胃驻留系统包含pH依赖性崩解基质,其包含约0.1wt%的氧化铁,例如E172。在一些实施方案中,用于施用一种或多种活性剂的剂型包含胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含pH依赖性崩解基质,其包含约33.95wt%的Corbion PC17、约63.95wt%的HPMCAS-MG、约2.0wt%的P407和约0.1wt%的E172。

[0188] 用于肠溶崩解基质的成分的示例性量在下表中提供。量以近似重量百分比给出,应理解,当提供范围时,选择量以总计达100%。

[0189]	肠溶崩解基质	制剂1	制剂2	制剂3
	PCL	29-39	32-36	33.95
	HPMCAS	59-69	62-66	63.95
	P407	0.5-5	1-3	2
	着色剂(任选)	0.01-0.2	0.05-0.15	0.1(例如E172)

[0190] 臂尖崩解基质

[0191] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含含有第三崩解基质与时间依赖性聚合物基质和肠溶崩解基质的臂。在一些实施方案中,第三崩解基质为细丝保持区段(即连接细丝的区域)。在一些实施方案中,第三崩解物为驻留系统臂的远端区段,即臂的尖端。

[0192] 在一些实施方案中,第三崩解基质包含醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)。例如,在一些实施方案中,第三崩解基质包括约60wt%-约70wt%HPMCAS。在一些实施方案中,第三崩解基质包括约63wt%-约67wt%HPMCAS。在一些实施方案中,第三崩解基质包括约64.9wt%HPMCAS。

[0193] 在一些实施方案中,第三崩解基质包含与胃驻留系统臂中的一个或其他区段共有的聚合物。在一些实施方案中,第三崩解基质包含聚己内酯(PCL)。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约25wt%-约35wt%PCL。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约28wt%-约32wt%PCL。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约30wt%PCL。

[0194] 在一些实施方案中,第三崩解基质包含一种或多种酸,例如硬脂酸。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约1wt%-约5wt%硬脂酸。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约2wt%-约3wt%硬脂酸。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约2.5wt%硬脂酸。

[0195] 在一些实施方案中,第三崩解基质还可以包括一种或多种增塑剂,例如丙二醇。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约1wt%-约5wt%丙二醇。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约2wt%-约3wt%丙二醇。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约2.5wt%丙二醇。

[0196] 在一些实施方案中,第三崩解基质包括吸收颜色的染料(也称作着色剂或颜料)。可以包括吸收颜色的染料以增强聚合物接头与其他胃驻留系统组件的粘合或连接。颜色吸收染料可以在激光焊接、红外焊接或其他热诱导连接期间吸收热量,这增加了所得粘合的拉伸强度。示例性的颜色吸收染料包括氧化铁和炭黑。第三崩解基质可以包括至多约5%、例如至多约4%、至多约3%、至多约2%、至多约1%、至多约0.5%、至多约0.3%、至多约0.2%或至多约0.1%的量的颜色吸收染料。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约0.01wt%-约0.5wt%颜色吸收染料。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约0.05wt%-约0.15wt%颜色吸收染料。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约0.1wt%颜色吸收染料。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约0.025%四氧化三铁和约0.075%FD&C红40。在一些实施方案中,第三崩解基质包含约0.025%四氧化三铁和约0.075%FD&C红40。

[0197] 在一些实施方案中,第三崩解基质包含约60wt%-约70wt%HPMCAS、约25wt%-约35wt%PCL、约1wt%-约5wt%的丙二醇和约1wt%-约5wt%硬脂酸。任选地,第三崩解基质还包含约0.01wt%-约0.5wt%的氧化铁。

[0198] 在一些实施方案中,第三崩解基质包含约63wt%-约67wt%HPMCAS、约28wt%-约32wt%PCL、约2wt%-约3wt%的丙二醇和约2wt%-约3wt%硬脂酸。任选地,第三崩解基质还包含约0.05wt%-约0.15wt%的氧化铁。

[0199] 在一些实施方案中,第三崩解基质包含64.9wt%HPMCAS、约30wt%PCL、约2.5wt%的丙二醇和约2.5wt%硬脂酸。任选地,第三崩解基质还包含约0.1wt%氧化铁,例如约0.025%四氧化三铁和约0.075%FD&C红40。

[0200] 下表中提供了第三崩解基质的成分的示例性量。量以近似重量百分比给出,应理解,当提供范围时,选择量以总计达100%。

[0201]

ODMTEP 崩解基质	制剂 1	制剂 2	制剂 3
PCL	25-35	28-32	30
HPMCAS	60-70	63-67	64.9
硬脂酸	1-5	2-3	2.5
丙二醇	1-5	2-3	2.5
氧化铁	0.01-0.5	0.05-0.15	0.1 (例如 0.025%四氧化三铁和 0.075%FD&C 红 40)

[0202] 惰性区段

[0203] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含一个或多个惰性区段。在一些实施方案中,惰性区段包含一种或多种不透射线物质。

[0204] 在一些实施方案中,惰性区段包含与胃驻留系统中的其他区段共同的聚合物。在一些实施方案中,惰性区段包含聚己内酯(PCL)。在一些实施方案中,惰性区段包含约61wt%-约71wt%PCL。在一些实施方案中,惰性区段包含约64wt%-约69wt%PCL。在一些实施方案中,惰性区段包含约66.5wt%PCL。在一些实施方案中,惰性区段包含约66.45wt%PCL。

[0205] 在一些实施方案中,惰性区段包含质量比为6:4的乙烯基吡咯烷酮-乙酸乙烯酯共聚物(即共聚维酮,例如Kollidon VA 64)。在一些实施方案中,惰性区段包含约27wt%-约37wt%的共聚维酮。在一些实施方案中,惰性区段包含约30wt%-约34wt%的共聚维酮。在一些实施方案中,惰性区段包含约32wt%的共聚维酮。

[0206] 惰性区段包括一种或多种增塑剂,例如泊洛沙姆(例如泊洛沙姆407或“P407”)。在一些实施方案中,惰性区段包含约0.2wt%-约4wt%的泊洛沙姆。在一些实施方案中,惰性区段包含约0.5wt%-约2.5wt%的泊洛沙姆。在一些实施方案中,惰性区段包含约1.5wt%的泊洛沙姆。

[0207] 在一些实施方案中,惰性区段包括颜色吸收染料(也存在着色剂或颜料)。惰性区段可以包括至多约5%、例如至多约4%、至多约3%、至多约2%、至多约1%、至多约0.5%、至多约0.3%、至多约0.2%、至多约0.1%或至多0.05%的量的颜色吸收染料。在一些实施方案中,惰性区段包含约0.005wt%-约0.2wt%颜色吸收染料。在一些实施方案中,惰性区段包含约0.01wt%-约0.1wt%颜色吸收染料。在一些实施方案中,惰性区段包含约0.05wt%颜色吸收染料。在一些实施方案中,颜色吸收染料为FD&C蓝#1明矾色淀。

[0208] 在一些实施方案中,惰性区段包含约61wt%-约71wt%PCL、约27wt%-约37wt%共聚维酮、约0.2wt%-约4wt%泊洛沙姆。任选地,惰性区段还包含颜色吸收染料,例如约0.005wt%-约0.2wt%的颜色吸收染料FD&C蓝#1明矾色淀。

[0209] 在一些实施方案中,惰性区段包含约64wt%-约69wt%PCL、约30wt%-约34wt%共聚维酮、约0.5wt%-约2.5wt%泊洛沙姆。任选地,惰性区段还包含颜色吸收染料,例如约0.01wt%-约0.1wt%的颜色吸收染料FD&CC蓝#1明矾色淀。

[0210] 在一些实施方案中,惰性区段包含约66.45wt%PCL、约32wt%共聚维酮、约1.5wt%泊洛沙姆。任选地,惰性区段还包含颜色吸收染料,约0.05wt%的颜色吸收染料FD&C蓝#1明矾色淀。

[0211] 下表中提供了惰性区段(例如,无活性间隔区)的一个实施方案的组件的示例性量。在本文的一些实施方案中,下表中提供的制剂区段称作“无活性”区段,无活性区段可以不包括放射性物质。量以近似重量百分比给出,应理解,当提供范围时,选择量以总计达100%。

[0212]

惰性区段(无活性间隔区)	制剂1	制剂2	制剂3
PCL	61-71	64-69	66.45
VA64	27-37	30-34	32
P407	0.2-4	0.5-2.5	1.5

着色剂(任选)	0.005-0.2	0.01-0.1	0.05(例如蓝色#1)
---------	-----------	----------	--------------

[0213] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含一个或多个惰性区段,其中惰性区段包含一种或多种不透射线的物质。在一些实施方案中,胃驻留系统包含惰性区段,其中惰性区段为不透射线区段。

[0214] 在一些实施方案中,惰性区段包含与胃驻留系统中的其他区段共同的聚合物。在一些实施方案中,惰性区段包含聚己内酯(PCL)。在一些实施方案中,惰性区段包含约65wt%-约75wt%PCL。在一些实施方案中,惰性区段包含约68wt%-约72wt%PCL。在一些实施方案中,惰性区段包含约70wt%PCL。

[0215] 在一些实施方案中,惰性区段包含不透射线物质。在一些实施方案中,惰性区段包含不透射线物质,其中不同射线物质为 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。在一些实施方案中,惰性区段包含 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。在一些实施方案中,惰性区段包含约25wt%-约35wt% $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。在一些实施方案中,惰性区段包含约28wt%-约32wt% $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。在一些实施方案中,惰性区段包含约30wt% $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0216] 在一些实施方案中,惰性区段包含约65wt%-约75wt%PCL和约25wt%-约35wt% $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。在一些实施方案中,惰性区段包含约68wt%-约72wt%PCL和约28wt%-约32wt% $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。在一些实施方案中,惰性区段包含约70wt%PCL和约30wt% $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0217] 惰性区段(例如rPCL区段)的一个实施方案的组件的示例性量在下表中提供。量以近似重量百分比给出,应理解,当提供范围时,选择量以总计达100%。

[0218]	惰性区段-rPCL(不透射线)	制剂1	制剂2	制剂3
	PCL	65-75	68-72	70
	$(\text{BiO})_2\text{CO}_3$	25-35	28-32	30

[0219] 包含美沙酮制剂的载体聚合物-活性剂区段(药物洗脱区段)

[0220] 在胃驻留系统驻留在胃中期间,载体聚合物-活性剂区段或药物洗脱区段以受控方式释放活性剂。可以将载体聚合物与活性剂共混,并形成区段,然后将其与本文所述的其他组件组装以制造胃驻留系统。下文提供了用于特定药物制剂的这类载体聚合物-活性剂共混物的组成,包括包含美沙酮的制剂。

[0221] 在一些实施方案中,用于美沙酮施用的剂型包含胃驻留系统,该胃驻留系统包含约10mg-约320mg美沙酮。在一些实施方案中,用于施用美沙酮的剂型包含胃驻留系统,其包含约50mg-约300mg美沙酮。在一些实施方案中,用于美沙酮施用的剂型包含胃驻留系统,其包含小于或等于约320、约300、约280、约260、约240、约220、约200、约180、约160、约140、约120、约100、约80、约60、约40或约20mg的美沙酮。在一些实施方案中,用于美沙酮施用的剂型包含胃驻留系统,所述胃驻留系统包含大于或等于约10、约20、约40、约60、约80、约100、约120、约140、约160、约180、约200、约220、约240、约260、约280或约300mg美沙酮。

[0222] 在一些实施方案中,所述剂型包含胃驻留系统,其中所述胃驻留系统包含一个或多个药物洗脱区段,所述一个或多个药物洗脱区段各自包含约10mg-约60mg美沙酮。在一些实施方案中,每个药物洗脱区段包含小于或等于约60、约50、约40、约30或约20mg美沙酮。在一些实施方案中,每个药物洗脱区段包含大于或等于约10、约20、约30、约40或约50mg美沙酮。

[0223] 在一些实施方案中,美沙酮制剂包含约40wt%-约70wt%美沙酮。在一些实施方案

中,美沙酮制剂包含小于或等于约70、65、60、55、50或45wt %的美沙酮。在一些实施方案中,美沙酮制剂包含大于或等于约40、45、50、55、60或65wt %的美沙酮。

[0224] 美沙酮制剂包含约30wt % - 50wt %的聚己内酯 (PCL), 例如粘度中点在约1.5dl/g - 约2.1dl/g之间的PCL, 例如Corbion PC 17。在一些实施方案中,美沙酮制剂包含小于或等于约50、约45、约40或约35wt %的PCL。在一些实施方案中,美沙酮制剂包含大于或等于约30、约35、约40或约45wt %的PCL。

[0225] 在一些实施方案中,美沙酮制剂包含约0.1wt % - 约5wt %的聚(乙二醇) - 嵌段 - 聚(丙二醇) - 嵌段 - 聚(乙二醇) 聚合物, 例如H - (OCH₂CH₂)_x - (O - CH(CH₃)CH₂)_y - (OCH₂CH₂)_z - OH, 其中x和z约为101, y约为56, 例如泊洛沙姆407。在一些实施方案中,美沙酮制剂包含小于或等于约5、约4、约3、约2、约1或约0.5wt %的聚(乙二醇) - 嵌段 - 聚(丙二醇) - 嵌段 - 聚(乙二醇) 聚合物, 例如泊洛沙姆407。在一些实施方案中,美沙酮制剂包含大于或等于约0.1、约0.5、约1、约2、约3或约4wt %的聚(乙二醇) - 嵌段 - 聚(丙二醇) - 嵌段 - 聚(乙二醇) 聚合物, 例如泊洛沙姆407。

[0226] 在一些实施方案中,其中美沙酮制剂包含约50wt % - 约60wt %的美沙酮,美沙酮制剂包含约35wt % - 约50wt %的聚己内酯 (PCL), 例如粘度中点在约1.5dl/g - 约2.1dl/g之间的PCL, 例如Corbion PC 17。在一些实施方案中,其中美沙酮制剂包含约50wt % - 约60wt %的美沙酮,美沙酮制剂包含约0.5wt % - 约3wt %的聚(乙二醇) - 嵌段 - 聚(丙二醇) - 嵌段 - 聚(乙二醇) 聚合物, 例如H - (OCH₂CH₂)_x - (O - CH(CH₃)CH₂)_y - (OCH₂CH₂)_z - OH, 其中x和z约为101, y约为56, 例如泊洛沙姆407。

[0227] 在一些实施方案中,其中美沙酮制剂包含约56wt %的美沙酮,美沙酮制剂包含约42.5wt %的聚己内酯 (PCL), 例如粘度中点在约1.5dl/g - 约2.1dl/g之间的PCL, 例如Corbion PC 17。在一些实施方案中,其中美沙酮制剂包含约56wt %的美沙酮,美沙酮制剂包含约1.5wt %的聚(乙二醇) - 嵌段 - 聚(丙二醇) - 嵌段 - 聚(乙二醇) 聚合物, 例如H - (OCH₂CH₂)_x - (O - CH(CH₃)CH₂)_y - (OCH₂CH₂)_z - OH, 其中x和z约为101, y约为56, 例如泊洛沙姆407。

[0228] 在一些实施方案中,可以挤出美沙酮制剂以形成包含美沙酮制剂的药物系统区段。在一些实施方案中,可以挤出美沙酮制剂以形成包括圆形、三角形、楔形或饼形或方形横截面的药物洗脱区段或组件。

[0229] 下表中提供了美沙酮制剂的一些实施方案的组件的示例性量。在一些实施方案中,美沙酮制剂用于药物洗脱区段(并且没有另外的制剂), 这些量相当于药物洗脱区段的量。所述量以近似重量百分比给出, 应理解, 当提供范围时, 所述量可以以重量百分比表示。选择量以合计达100%。“药学上可接受的盐”表示其药学上可接受的盐。

载体聚合物-臂区段	制剂1	制剂2	制剂3
美沙酮(或药学上可接受的盐)	45-65	50-60	55.9
PCL	35-50	40-45	42.6
P407	0.5-3	1-2	1.5

[0231] 在一些实施方案中,包含美沙酮制剂的药物洗脱区段可在停留的最先的24小时内释放药物洗脱区段的总美沙酮含量的约5% - 约90%。在一些实施方案中,包含美沙酮制剂的药物洗脱区段可以在停留的最先的24小时内释放药物洗脱区段的总美沙酮含量的大于

或等于约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%或85%。在一些实施方案中,包含美沙酮制剂的药物洗脱区段可以在停留的最先的24小时内释放小于或等于药物洗脱区段的总美沙酮含量的约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%或10%。在一些实施方案中,包括美沙酮制剂的药物洗脱区段可以在停留的最先的24小时后释放药物洗脱区段的总美沙酮含量的约5%与约90%之间。在一些实施方案中,包含美沙酮制剂的药物洗脱区段在停留的最先的24小时后可释放大于或等于药物洗脱区段的总美沙酮含量的约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%、65%、70%、75%、80%或85%。在一些实施方案中,包含美沙酮制剂的药物洗脱区段在停留的最先的24小时后可释放小于或等于药物洗脱区段的总美沙酮含量的约90%、85%、80%、75%、70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%或10%。在一些实施方式中,包括美沙酮制剂的药物洗脱区段可以在停留的最先的48小时后释放药物洗脱区段的总美沙酮含量的约5%至约70%。在一些实施方案中,包含美沙酮制剂的药物洗脱区段在停留的最先的48小时后可释放大于或等于药物洗脱区段的总美沙酮含量的约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%、45%、50%、55%、60%或65%。在一些实施方案中,包含美沙酮制剂的药物洗脱区段可以在停留的最先的48小时后释放小于或等于药物洗脱区段的总美沙酮含量的约70%、65%、60%、55%、50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%或10%。在一些实施方式中,包括美沙酮制剂的药物洗脱区段可以在停留的最先的72小时后释放药物洗脱区段的总美沙酮含量的约5%-约50%。在一些实施方案中,包含美沙酮制剂的药物洗脱区段在停留的最先的72小时后可释放大于或等于药物洗脱区段的总美沙酮含量的约5%、10%、15%、20%、25%、30%、35%、40%或45%。在一些实施方案中,包括美沙酮制剂的药物洗脱区段在停留的最先的72小时后可释放小于或等于药物洗脱区段的总美沙酮含量的约50%、45%、40%、35%、30%、25%、20%、15%或10%。在一些实施方案中,包括美沙酮制剂的药物洗脱区段在停留的最先的96小时后可释放药物洗脱区段的总美沙酮含量的约5%-约30%。在一些实施方案中,包括美沙酮制剂的药物洗脱区段在停留的最先的96小时后可以释放大于或等于药物洗脱区段的总美沙酮含量的约5%、10%、15%、20%或25%。在一些实施方案中,包含美沙酮制剂的药物洗脱区段在停留的最先的96小时后可释放小于或等于药物洗脱区段的总美沙酮含量的约30%、25%、20%、15%或10%。在一些实施方案中,包括美沙酮制剂的药物洗脱区段可以在停留的最先的120小时后释放药物洗脱区段的总美沙酮含量的约5%-约20%。在一些实施方案中,包括美沙酮制剂的药物洗脱区段可以在停留的最先的120小时后释放药物洗脱区段的总美沙酮含量的大于或等于约5%、10%或15%。在一些实施方案中,包括美沙酮制剂的药物洗脱区段在停留的最先的120小时后可释放小于或等于药物洗脱区段的总美沙酮含量的约20%、15%或10%。

[0232] 在一些实施方案中,药物洗脱区段的长度可以为1-16mm、10-14mm或4-8mm。在一些实施方案中,药物洗脱区段的长度可以小于或等于约16、15、14、13、12、11、10、9、8、7、6、5、4、3或2mm。在一些实施方案中,药物洗脱区段的长度可以大于或等于1、2、3、4、5、6、7、8、9、10、11、12、13、14或15mm。

[0233] 速率调节聚合物薄膜

[0234] 可以将调节释放速率的聚合物薄膜涂覆在释放活性剂例如药物的胃驻留系统的

组件上。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜控制药物洗脱区段的活性成分的突释,并使活性成分的释放线性化。用本文公开的调节释放速率的聚合物薄膜涂覆的组件在暴露于热之前和之后具有基本上相同的释放速率性质,所述热在胃驻留系统的热辅助组装期间发生。调节释放速率的聚合物薄膜的组成、参数、优点、特征、应用和释放特性公开在国际专利申请PCT/US2020/059541中,其全部内容并入本文。在一些实施方案中,复合臂的一个或多个区段(例如包括药物洗脱区段的复合臂或不包含药物洗脱区段的复合臂)上涂覆有调节释放速率的薄膜。在一些实施方案中,药物洗脱区段上涂覆有调节释放速率的薄膜。

[0235] 在一些实施方案中,胃驻留系统的药物洗脱区段可以包含1-30wt%的调节释放速率的薄膜。在一些实施方案中,胃驻留系统的药物洗脱区段可以包含5-15wt%的调节释放速率的薄膜。在一些实施方案中,胃驻留系统的药物洗脱区段可以包含小于或等于30、25、20、15、10或5wt%的调节释放速率的薄膜。在一些实施方案中,胃驻留系统的药物洗脱区段可以包含大于或等于1、5、10、15、20或25wt%的调节释放速率的薄膜。在一些实施方案中,将涂层的量测量为涂层重量增加。当通过可扩展的喷涂工艺涂布涂层或调节释放速率的膜时,测量涂层重量增加(cwg)。涂层重量增加是在添加涂层(即,调节释放速率的薄膜)之前和之后药物洗脱区段的重量之间的差异。可以将上文提供的重量百分比测量为涂层重量百分比增加。

[0236] 各种聚合物可以用于形成调节释放速率的聚合物薄膜,包括PCL。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含约70wt%-约80wt%PCL。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含约73wt%-约77wt%PCL。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含约73.5wt%PCL。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含小于或等于约80、79、78、77、76、75、74、73、72或71wt%的PCL。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含大于或等于70、71、72、73、74、75、76、77、78或79wt%的PCL。

[0237] 可以向载体聚合物中加入其它赋形剂以调节活性剂的释放,例如共聚维酮(VA64)。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含约20wt%-约30wt%的VA64。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含约23wt%-约27wt%的VA64。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含约24.5wt%的VA64。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含小于或等于30、29、28、27、26、25、24、23、22或21wt%的VA64。在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含大于或等于20、21、22、23、24、25、26、27、28或29wt%的VA64。

[0238] 在一些实施方案中,调节释放速率的聚合物薄膜包含1-5wt%的硬脂酸镁。硬脂酸镁是用于涂层的加工助剂,其防止臂在喷涂期间彼此粘附。在一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含小于或等于5、4、3或2wt%的硬脂酸镁。在一些实施方案中,调节释放速率的薄膜包含大于或等于1、2、3或4wt%的硬脂酸镁。

[0239] 调节释放速率的膜可以在可扩展的喷涂工艺中涂布。涂层的PCL牢固地粘附到基于PCL的药物聚合物层上,并提供扩散屏障以运输和防止突释的风险。可以调节共聚维酮含量(例如,调节至24.5%),使得在药物聚合物层上的适当深度(重量百分比)的涂层可以支持在各种水溶液中以稳定的速率运输穿过涂层。缓释涂覆提供了速率限制膜以从药物聚合物层转运药物,从而使美沙酮HCl释放速率线性化。

[0240] 胃驻留时间

[0241] 系统的胃驻留时间通过胃驻留系统中时间依赖性聚合物接头的降解或弱化或断裂速率来控制。时间依赖性聚合物接头的更快降解或弱化或断裂导致系统从胃更快通过。将胃驻留系统的驻留时间定义为将系统施用于胃和系统离开胃之间的时间。在一个实施方案中,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,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,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,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,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,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,胃驻留系统具有约7天(约一周)或至多约7天(约一周)的驻留时间。在一个实施方案中,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,胃驻留系统具有约14天(约两周)或至多约14天(约两周)的驻留时间。

[0242] 在一个实施方案中,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,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,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,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,胃驻留系统具有约5天-约7天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约6天-约7天的驻留时间。

[0243] 在一个实施方案中,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,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,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,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,胃驻留系统具有约5天-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约6天-约10天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约7天-约10天的驻留时间。

[0244] 在一个实施方案中,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,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,胃驻留系统具有约72小时-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,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,胃驻留系统具有约5天-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约6天-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约7天-约14天的驻留时间。在一个实施方案中,胃驻留系统具有约10天-约14天的驻留时间。

[0245] 胃驻留系统在系统驻留在胃中的至少一部分驻留时间或驻留期间释放治疗有效量的活性剂(或其盐)。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活性剂(或其盐)。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活性剂(或其盐)。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活性剂(或其盐)。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活性剂(或其盐)。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活性剂(或其盐)。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活性剂(或其盐)。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活性剂(或其盐)。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活性剂(或其盐)。在一个实施方案中,该系统

在至少约95%的驻留时间期间释放治疗有效量的活性剂(或其盐)。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活性剂(或其盐)。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活性剂(或其盐)。

[0246] 包含美沙酮的胃驻留系统

[0247] 在一些实施方案中,用于美沙酮施用的星状剂型可以包含臂,所述臂又包含1) 载体聚合物-活性剂臂区段;2) 一个或多个肠溶接头;3) 一个或多个时间依赖性接头;4) 无活性段;5) 一个或多个放射性(惰性)区段;和/或5) 其他任选的间隔物。臂以星状装置布置连接至弹性体芯。典型地,六个臂用于星状剂型。在其中六个臂用于星状剂型的一些实施方案中,1、2、3、4、5或6个臂中的任一个包含载体聚合物-活性剂臂区段。在一些实施方案中,其中六个臂用于星状剂型,3个臂包含载体聚合物-活性剂臂区段。在一些实施方案中,其中六个臂用于星状剂型,6个臂包含载体聚合物-活性剂臂区段。在一些实施方案中,其中六个臂用于星状剂型,2个臂包含载体聚合物-活性剂臂区段。在一些实施方案中,其中六个臂用于星状剂型,4个臂包含载体聚合物-活性剂臂区段。

[0248] 美沙酮剂型的载体聚合物-活性剂臂区段可以包含美沙酮(或其药学上可接受的盐)、聚己内酯和泊洛沙姆407(P407)。在一些实施方案中,典型地,六个臂用于星状剂型,并且1、2、3、4、5或6个臂包含载体聚合物-活性剂臂区段。在一些实施方案中,3个臂包含载体聚合物-活性剂臂区段。在一些实施方案中,6个臂包含载体聚合物-活性剂臂区段。在一些实施方案中,2个臂可以包含载体聚合物-活性剂臂区段。在一些实施方案中,4个臂可以包含载体聚合物-活性剂臂区段。在一些实施方案中,不包含载体活性剂-聚合物区段的臂包含无活性区段。在一些实施方案中,剂型中所含的活性剂的总量是单臂中所含的活性剂的量的1、2、3、4、5或6倍。在一些实施方案中,剂型中所含活性剂的总量是单臂中所含活性剂量的3倍。在一些实施方案中,剂型中所含活性剂的总量是单臂中所含活性剂量的6倍。在一些实施方案中,剂型中所含活性剂的总量是单臂中所含活性剂量的4倍。星状剂型中美沙酮、美沙酮的药学上可接受的盐或美沙酮的盐的总重可以在10mg-约320mg美沙酮的范围内。在一些实施方案中,用于施用美沙酮的剂型包含胃驻留系统,其包含约50mg-约300mg美沙酮。在一些实施方案中,用于美沙酮施用的剂型包含胃驻留系统,该胃驻留系统包含小于或等于约320、300、280、260、240、220、200、180、160、140、120、100、80、60、40或20mg的美沙酮。在一些实施方案中,用于施用美沙酮的剂型包含胃驻留系统,所述胃驻留系统包含大于或等于约10、20、40、60、80、100、120、140、160、180、200、220、240、260、280或300mg的美沙酮。

[0249] 剂型的惰性臂区段可以包含聚己内酯(PCL)、不透射线物质和任选的着色剂。所使用的聚己内酯的粘度可以为约1.5dL/g-约1.9dL/g,例如约1.7dL/g。不透射线物质可以为 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。可以使用任何药学上可接受的着色剂。可以使用的着色剂的实例包括FD&C蓝#5。

[0250] 无活性臂区段(例如,非放射性)可以包含聚己内酯、共聚维酮(VA 64)、泊洛沙姆(P407)和任选的着色剂。

[0251] 剂型的肠溶崩解基质可以包含聚己内酯(PCL)、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素(HPMCAS)、泊洛沙姆407(P407)和任选的着色剂。所用的聚己内酯可以约为1.5dL/g-约1.9dL/g粘度,例如约1.7dL/g。所使用的HPMCAS可以为MG级(M级:约7-11%乙酰基含量、约10-14%琥珀酰基含量、约21-25%甲氧基含量、约5-9%羟基丙氧基含量;G级:颗粒)。可以

使用任何药学上可接受的着色剂。可以使用的着色剂的实例包括四氧化三铁。

[0252] 美沙酮剂型的时间依赖性崩解基质可以包含聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)(PLGA)、聚环氧乙烷(PEO)和任选的着色剂。聚(D,L-丙交酯-共-乙交酯)可以约为75:25的丙交酯:乙交酯摩尔比,粘度范围约为0.32-0.44dl/g。所用的聚环氧乙烷可以约为60,000MW-约125,000MW,例如约90,000MW-110,000MW,或约100,000MW。

[0253] 美沙酮剂型的中心弹性体可具有约40A-约60A的硬度,例如约45A-约55A的硬度,或约50A的硬度。中心弹性体可由液态硅酮橡胶制成,例如,中心弹性体可以包含固化的液态硅酮橡胶。

[0254] 在一些实施方案中,美沙酮胃驻留剂型的组装臂可以在聚合物连接区段处与中心弹性体连接。聚合物接头区段可以用作组装的臂和中心弹性体之间的连接点。在一些实施方案中,聚合物接头区段可以将中心弹性体连接至臂的时间依赖性崩解基质区段。在一些实施方案中,聚合物接头包含聚己内酯,例如粘度中点在约1.5dl/g-约2.1dl/g之间的PCL,例如Corbion PC 17。在一些实施方案中,聚合物接头与中心弹性体相邻。

[0255] 在一些实施方案中,胃驻留系统还包含调节释放速率的薄膜,其包含约73.5wt%的聚己内酯(PCL),例如粘度中点约为1.5dl/g-约2.1dl/g的PCL,例如Corbion PC 17。在一些实施方案中,调节释放速率的薄膜还包含约24.5wt%的共聚维酮,例如VA64。在一些实施方案中,调节释放速率的薄膜还包含约2.0wt%的硬脂酸镁。

[0256] 将所述剂型的各种组件的示例性量提供在下表中,所述量以近似重量百分比给出,应理解,当提供范围时,选择所述量以总计达100%。

[0257]	载体聚合物-臂区段	制剂1	制剂2	制剂3
	美沙酮(或药学上可接受的盐)	45-65	50-60	55.9
	PCL	35-50	40-45	42.6
	P407	0.5-3	1-2	1.5
[0258]	无活性间隔物	制剂1	制剂2	制剂3
	PCL	61-71	64-69	66.45
	VA64	27-37	30-34	32
	P407	0.2-4	0.5-2.5	1.5
	着色剂(任选)	0.005-0.2	0.01-0.1	0.05(例如蓝#1)
[0259]	肠溶崩解基质	制剂1	制剂2	制剂3
	PCL	30-40	32-37	33.95
	HPMCAS	60-70	62-66	63.95
	P407	0.5-5	1-3	2
	着色剂(任选)	0.01-0.5	0.05-0.15	0.1(例如E172)
[0260]	时间依赖性崩解基质	制剂1	制剂2	制剂3
	PCL	40-50	43-47	44.95
	PDLG5004A	30-40	33-37	35

PDLG5004	10-25	15-20	18
PEO(100k)	0.5-5	1-3	2
着色剂(任选)	0.005-0.2	0.01-0.1	0.05 (例如E172)

[0261] 组装的臂可以包含1) 聚合物接头区段;2) 第一崩解基质区段;3) 第二崩解区段;4) 第一无活性区段;和5) 药物洗脱区段,其中药物洗脱区段包含载体聚合物和美沙酮或其盐,其可以各种顺序排列。一种这样的顺序是:从连接到中心弹性体的近端开始,并前进到远端:(聚合物接头区段)(第一崩解基质区段)(第二崩解区段)(第一无活性区段)(药物洗脱区段)。

[0262] 在一些实施方案中,胃驻留系统的一个或多个臂可以不包含药物洗脱区段。例如,不含药物洗脱区段的组装臂可以包含1) 聚合物接头区段;2) 第一崩解基质区段;3) 第二崩解区段;和4) 第一无活性区段,其可以以各种顺序排列,一种这样的顺序是,从连接到中心弹性体的近端开始,并前进到远端:(聚合物接头区段)(第一崩解基质区段)(第一无活性区段)(第二崩解区段)(第一无活性区段)。

[0263] 下面提供了每个臂上的区段的长度的近似尺寸。任选的约0.2-2mm宽(例如约0.5mm宽)的RPCL间隔物(惰性区段)可以插入下面的任何两个组件之间,或添加到组装的臂的外尖端,或添加到组装的臂的内尖端与弹性体芯之间。

[0264]	组件	尺寸集1	尺寸集2	尺寸集3
	载体聚合物-活性剂区段	9-14mm	11-12mm	11.8mm
	无活性区段(与药物洗脱臂一起使用)	1-4mm	2-3mm	2.5mm
	无活性区段(与非药物洗脱臂一起使用)	12-16mm	13-15mm	14mm
	定时崩解基质(第一崩解区段)	0.25-5mm	0.5-2mm	1mm
	肠溶崩解基质(第二崩解区段)	0.25-5mm	0.5-2mm	1mm
	聚合物接头区段	0.5-2.5mm	1-1.5mm	1-1.5mm

[0265] 示例性胃驻留系统

[0266] 以下胃驻留系统是示例性的,以更好地示例本文所述系统的某些实施方案。由于这些实施例仅是示例性的,因此它们不旨在限制本文所述的胃驻留系统。鉴于所提供的公开内容,本领域技术人员将能够考虑胃驻留系统的另外的构型。

[0267] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含至少一个包括药物洗脱区段的臂,其中该臂包含:(a) 如上述任何实施方案中所述的聚合物接头区段;(b) 如任何上述实施方案中所述的定时崩解基质,(c) 如任何上述惰性区段的实施方案中所述的第一惰性区段,(d) 如任何上述实施方案中所述的肠溶性崩解基质,(e) 如任何上述无活性区段的实施方案中所述的第一无活性区段,和(f) 如任何上述实施方案中所述的药物洗脱区段。聚合物接头区段可以连接至中心弹性体。在一些实施方案中,第二惰性区段可以位于肠溶崩解区段和第一无活性区段之间。

[0268] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含至少一个包括药物洗脱区段的臂,其中所述臂可以与中心弹性体连接,并且所述臂包含以下的一种或多种:(a) 聚合物接头区段,(b) 定时崩解基质,(c) 第一惰性区段,(d) 肠溶崩解基质,(e) 第一无活性区段,和(f) 药物洗脱区段,其中:

[0269] 中心弹性体包含具有约40-约65硬度计的硬度的液态硅酮橡胶(LSR);

[0270] (a) 聚合物接头区段包含100wt %PCL;

[0271] (b) 定时崩解基质包含约40wt % - 约50wt %PCL、约30wt % - 约40wt %的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、约10wt % - 约25wt %的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物、约0.5wt % - 约5wt %的聚乙二醇100k和约0.005wt % - 约0.2wt %的吸收颜色的染料E172;

[0272] (c) 第一惰性区段包含约65wt % - 约75wt %PCL和约25wt % - 约35wt % (BiO)₂CO₃;

[0273] (d) 肠溶崩解基质包含约60wt % - 约70wt %HPMCAS、约30wt % - 约40wt %PCL和约0.5wt % - 约5wt %的泊洛沙姆(例如P407)和任选的约0.01wt % - 约0.5wt %的氧化铁(例如E172);

[0274] (e) 第一无活性区段包含约60wt % - 约70wt %PCL和约25wt % - 约40wt %的VA64、约0.5wt % - 约2.5wt %的P407和约0.005wt % - 约0.2wt %的色素或着色剂;

[0275] (f) 药物洗脱区段包含约50wt % - 约60wt %的美沙酮;约35wt % - 约50wt %的PCL、约0.5wt % - 约5wt %的P407。

[0276] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含至少一个包括药物洗脱区段的臂,其中所述臂可以与中心弹性体连接,并且所述臂包含以下的一种或多种:(a) 聚合物接头区段,(b) 定时崩解基质,(c) 第一惰性区段,(d) 肠溶崩解基质,(e) 第一无活性区段,和(f) 药物洗脱区段,其中:

[0277] 中心弹性体包含具有约40-约65硬度计的硬度的液态硅酮橡胶(LSR);

[0278] (a) 聚合物接头区段包含100wt %PCL;

[0279] (b) 时间依赖性崩解基质包含约43wt % - 约47wt %PCL、约33wt % - 约37wt %的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、约15wt % - 约20wt %的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物、约1wt % - 约3wt %的聚乙二醇100k和约0.01wt % - 约0.1wt %的吸收颜色的染料E172;

[0280] (c) 第一惰性区段包含约68wt % - 约72wt %PCL和约28wt % - 约32wt % (BiO)₂CO₃;

[0281] (d) 肠溶崩解基质包含约62wt % - 约66wt %HPMCAS、约32wt % - 约37wt %PCL和约1wt % - 约3wt %的泊洛沙姆(例如P407)和任选的约0.05wt % - 约0.15wt %的氧化铁(例如E172);

[0282] (e) 第一无活性区段包含约62wt % - 约68wt %PCL和约30wt % - 约35wt %的VA64、约1wt % - 约2wt %的P407和约0.01wt % - 约0.1wt %的色素或着色剂;

[0283] (f) 药物洗脱区段包含约52wt % - 约58wt %的美沙酮;约40wt % - 约45wt %的PCL、约1wt % - 约2wt %的P407。

[0284] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含至少一个包括药物洗脱区段的臂,其中所述臂可以与中心弹性体连接,并且所述臂包含以下的一种或多种:(a) 聚合物接头区段,(b) 定时崩解基质,(c) 第一惰性区段,(d) 肠溶崩解基质,(e) 第一无活性区段,和(f) 药物洗脱区段,其中:

[0285] 中心弹性体包含具有约50硬度计的硬度的液态硅酮橡胶(LSR);

[0286] (a) 聚合物接头区段包含100wt %PCL;

[0287] (b) 时间依赖性崩解基质,所述的时间依赖性崩解基质包含约44.95wt %PCL、约35wt %的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚

物、约18wt %的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物、约2wt %的聚乙二醇100k和约0.05wt %的吸收颜色的染料E172;

[0288] (c) 第一惰性区段包含约68wt %-约72wt %PCL和约28wt %-约32wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;

[0289] (d) 肠溶崩解基质包含约63.95wt %HPMCAS、约33.95wt %PCL和约2wt %的泊洛沙姆(例如P407)和任选的约0.1wt %的氧化铁(例如E172);

[0290] (e) 第一无活性区段包含约66.45wt %PCL和约32wt %的VA64、约1.5wt %的P407和约0.05wt %的色素或着色剂;

[0291] (f) 药物洗脱区段包含约55.9wt %的美沙酮;约42.6wt %的PCL、约1.5wt %的P407。

[0292] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含至少一个不包括药物洗脱区段的臂,其中所述臂可以与中心弹性体连接,并且所述臂包含以下的一种或多种:(a) 聚合物接头区段,(b) 定时崩解基质,(c) 第一惰性区段,(d) 肠溶崩解基质,(e) 第一无活性区段,其中:

[0293] 中心弹性体包含具有约40-约65硬度计的硬度的液态硅酮橡胶(LSR);

[0294] (a) 聚合物接头区段包含100wt %PCL;

[0295] (b) 定时崩解基质包含约40wt %-约50wt %PCL、约30wt %-约40wt %的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、约10wt %-约25wt %的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物、约0.5wt %-约5wt %的聚乙二醇100k和约0.005wt %-约0.2wt %的吸收颜色的染料E172;

[0296] (c) 第一惰性区段包含约65wt %-约75wt %PCL和约25wt %-约35wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;

[0297] (d) 肠溶崩解基质包含约60wt %-约70wt %HPMCAS、约30wt %-约40wt %PCL和约0.5wt %-约5wt %的泊洛沙姆(例如P407)和任选的约0.01wt %-约0.5wt %的氧化铁(例如E172);

[0298] (e) 第一无活性区段包含约61wt %-约71wt %的PCL、约27wt %-约37wt %的VA64、约0.2wt %-约4wt %的P407和约0.005wt %-约0.2wt %的色素或着色剂。

[0299] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含至少一个不包括药物洗脱区段的臂,其中所述臂可以与中心弹性体连接,并且所述臂包含以下的一种或多种:(a) 聚合物接头区段,(b) 定时崩解基质,(c) 第一惰性区段,(d) 肠溶崩解基质,(e) 第一无活性区段,其中:

[0300] 中心弹性体包含具有约40-约65硬度计的硬度的液态硅酮橡胶(LSR);

[0301] (a) 聚合物接头区段包含100wt %PCL;

[0302] (b.) 时间依赖性崩解基质包含约43wt %-约47wt %PCL、约33wt %-约37wt %的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、约15wt %-约20wt %的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物、约1wt %-约3wt %的聚乙二醇100k和约0.01wt %-约0.1wt %的吸收颜色的染料E172;

[0303] (c) 第一惰性区段包含约68wt %-约72wt %PCL和约28wt %-约32wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;

[0304] (d) 肠溶崩解基质包含约62wt %-约66wt %HPMCAS、约32wt %-约37wt %PCL和约1wt %-约3wt %的泊洛沙姆(例如P407)和任选的约0.05wt %-约0.15wt %的氧化铁(例如E172);

[0305] (e) 第一无活性区段包含约64wt %-约69wt %的PCL、约30wt %-约34wt %的VA64、约0.5wt %-约2.5wt %的P407和约0.01wt %-约0.1wt %的色素或着色剂。

[0306] 在一些实施方案中,胃驻留系统包含至少一个不包括药物洗脱区段的臂,其中所述臂可以与中心弹性体连接,并且所述臂包含以下的一种或多种:(a) 聚合物接头区段,(b) 定时崩解基质,(c) 第一惰性区段,(d) 肠溶崩解基质,(e) 第一无活性区段,其中:

[0307] 中心弹性体包含具有约50硬度计的硬度的液态硅酮橡胶(LSR);

[0308] (a) 聚合物接头区段包含100wt % PCL;

[0309] (b) 时间依赖性崩解基质包含约44.95wt % PCL、约35wt %的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、约18wt %的具有约0.4dl/g的粘度中点的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物、约2wt %的聚乙二醇100k和约0.05wt %的吸收颜色的染料E172;

[0310] (c) 第一惰性区段包含约70wt % PCL和约30wt % $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$;

[0311] (d) 肠溶崩解基质包含约63.95wt % HPMCAS、约33.95wt % PCL和约2wt %的泊洛沙姆(例如P407)和约0.1wt %的氧化铁(例如E172);

[0312] (e) 第一无活性区段包含约66.45wt %的PCL、约32wt %的VA64、约1.5wt %的P407和约0.05wt %的色素或着色剂。

[0313] 在任何上述实施方案中,臂可以在聚合物接头区段处连接至中心弹性体。也就是说,聚合物接头区段是臂的近端。

[0314] 在一些实施方案中,用于美沙酮施用的剂型包含胃驻留系统,其中所述胃驻留系统包含1-5个无活性区段(例如,每个臂一个,总计1-5个臂包含无活性区段)。在一些实施方案中,胃驻留系统包含第一无活性区段,其包含约66.45wt %的聚己内酯(PCL),例如粘度中点约为1.5dl/g-约2.1dl/g的PCL,例如Corbion PC 17。在一些实施方案中,胃驻留系统包含第一无活性区段,其包含约32.0wt %的共聚维酮,例如VA64。在一些实施方案中,胃驻留系统包含第一无活性区段,其包含约1.5wt %的聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)聚合物,例如H-(OCH₂CH₂)_x-(O-CH(CH₃)CH₂)_y-(OCH₂CH₂)_z-OH,其中x和z约为101,y约为56,例如泊洛沙姆407(P407)。在一些实施方案中,胃驻留系统包含第一无活性区段,其包含约0.005wt %的氧化铁,例如E172。

[0315] 在一些实施方案中,用于施用一种或多种活性剂的胃驻留系统剂型可以包含不透射线的区段,其中该区段包含约70wt %的聚己内酯(PCL),例如具有约1.5dl/g-约2.1dl/g粘度中点的PCL,例如Corbion PC17。在一些实施方案中,胃驻留系统包含不透射线的区段,其包含约30wt %的 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。在一些实施方案中,胃驻留系统包含不透射线(惰性)的区段,其包含约70wt %的Corbion PC17和约30wt %的 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0316] 在一些实施方案中,用于美沙酮施用的胃驻留系统剂型包含中心弹性体。在一些实施方案中,胃驻留系统剂型包含药物洗脱区段,其包含每个药物洗脱臂约46.6mg美沙酮。在一些实施方案中,胃驻留系统剂型包含药物洗脱区段,其包含每个药物洗脱臂约16.09mg美沙酮。在一些实施方案中,胃驻留系统还包含调节释放速率的薄膜,其包含约73.5wt %的聚己内酯(PCL),例如粘度中点约为1.5dl/g-约2.1dl/g的PCL,例如Corbion PC17。在一些实施方案中,调节释放速率的薄膜还包含约24.5wt %的共聚维酮,例如VA64。在一些实施方案中,调节释放速率的薄膜还包含约2wt %的硬脂酸镁。在一些实施方案中,胃驻留结构还包含时间依赖性崩解基质,其包含约44.95wt %的聚己内酯(PCL),例如粘度中点在约1.5dl/g-约2.1dl/g之间的PCL,例如Corbion PC 17。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质还

包含约35.0wt%的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物,其粘度中点约为0.32dl/g-约0.48dl/g(例如约0.4dl/g),例如PDLG 5004A。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质还包含约18.0wt%的DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物,所述共聚物具有约0.32dl/g-约0.48dl/g(例如约0.4dl/g)的粘度中点,例如PDLG 5004。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质还包含约2.0wt%的聚乙二醇,例如平均分子量为100,000的聚乙二醇,例如PE0100K。在一些实施方案中,时间依赖性崩解基质还包含约0.05wt%的氧化铁,例如E172。在一些实施方案中,胃驻留系统还包含pH依赖性崩解基质,其包含约33.95wt%的聚己内酯(PCL),例如粘度中点约为1.5dl/g-约2.1dl/g的PCL,例如Corbion PC17。在一些实施方案中,pH依赖性崩解基质还包含约63.95wt%的醋酸琥珀酸羟丙甲纤维素,例如HPMCAS-MG。在一些实施方案中,pH依赖性崩解基质还包含约2.0wt%的聚(乙二醇)-嵌段-聚(丙二醇)-嵌段-聚(乙二醇)聚合物,例如H-(OCH₂CH₂)_x-(O-CH(CH₃)CH₂)_y-(OCH₂CH₂)_z-OH,其中x和z约为101且y约为56,例如泊洛沙姆407(P407)。在一些实施方案中,pH依赖性崩解基质还包含约0.1wt%的氧化铁,例如E172。在一些实施方案中,胃驻留系统还包含一个或多个无活性区段。在一些实施方案中,胃驻留系统还包含不透射线区段,其包含约70wt%的聚己内酯(PCL),例如粘度中点约为1.5dl/g-约2.1dl/g的PCL,例如Corbion PC17。在一些实施方案中,不透射线区段包含约30wt%的(BiO)₂CO₃。在一些实施方案中,胃驻留系统还包含一个或多个聚合物接头区段,其包含约100wt%的聚己内酯(PCL)。在一些实施方案中,聚合物接头区段位于臂的近端,紧邻中心弹性体。

[0317] 在一些实施方案中,胃驻留系统具有包含药物洗脱区段的一个臂和不包含药物洗脱区段的五个臂。在一些实施方案中,胃驻留系统具有包含药物洗脱区段的两个臂和不包含药物洗脱区段的四个臂。在一些实施方案中,胃驻留系统具有包含药物洗脱区段的三个臂和不包含药物洗脱区段的三个臂。在一些实施方案中,胃驻留系统具有包含药物洗脱区段的四个臂和不包含药物洗脱区段的两个臂。在一些实施方案中,胃驻留系统具有包含药物洗脱区段的五个臂和不包含药物洗脱区段的一个臂。在一些实施方案中,胃驻留系统具有包含药物洗脱区段的六个臂。

[0318] 中心弹性体

[0319] 中心弹性体为胃驻留系统提供了压实成压缩构型的能力,其可以置于胶囊或其它合适的容纳结构中以施用于受试者。

[0320] 在一些实施方案中,用于施用一种或多种活性剂的剂型包含胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含含有液态硅酮橡胶(LSR)的中心弹性体。在一些实施方案中,LSR具有约45-约60硬度计的硬度。

[0321] 在一些实施方案中,用于施用一种或多种活性剂的剂型包含胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含含有液态硅酮橡胶(LSR)的中心弹性体。在一些实施方案中,LSR具有约45-约55硬度计的硬度。

[0322] 在一些实施方案中,用于施用一种或多种活性剂的剂型包含胃驻留系统,其中该胃驻留系统包含含有液态硅酮橡胶(LSR)的中心弹性体。在一些实施方案中,LSR具有约50硬度计的硬度。

实施例

[0323] 通过以下非限制性实施例进一步示例本公开。

[0324] 实施例1:美沙酮剂型(延长释放胃驻留系统)

[0325] 在本实施例中,本发明的剂型包括胃驻留系统,将该胃驻留系统配制成包括美沙酮。

[0326] 胃驻留系统包括中心弹性体,其为胃驻留系统提供压实成压缩构型的能力。本实施例中所示例的胃驻留系统是“星形”构型的另一种不同布置。在美沙酮配制的胃驻留系统的一个实施例中,星状物包含6个臂,每个臂包含药物洗脱区段。

[0327] 图3被标记以显示该构造的各种元件。系统300包含具有六个短分支的“星号”形状的中心弹性体芯310。臂的区段380连接到一个短星号分支。区段380后依次是区段360、区段370、区段350、区段330和区段340。

[0328] 胃驻留系统具有约46mm的平均尺寸,每个区段具有约0.5mm-约11.8mm的长度。下表提供了胃驻留系统中活性臂(即,包含药物洗脱区段的臂)的各区段的长度的列表。下面的每个范围或值可以视为“约”所指示的范围或数值,或恰好是所指示的范围或数值。

[0329]	区段	长度
	330	2.5 mm
	340	11.8 mm
	350	1.0 mm

[0330]	360	1.0 mm
	370	0.5 mm
	380	1-1.5 mm

[0331] 中心弹性体芯310包含具有50硬度计的硬度的液态硅酮橡胶(LSR)。

[0332] 在本实施例中,本文提供的剂型包含6个臂,每个臂包含药物洗脱区段,其中该剂型包含约280mg的美沙酮用于施用。美沙酮包括在载体聚合物-活性剂区段340(例如,药物洗脱区段)中。药物洗脱区段包含约55.9wt%的美沙酮、约42.6wt%的Corbion PC17和约1.5wt%的P407。本申请还考虑了该剂型的变体,其具有增加的药物洗脱区段的数量和/或长度以实现更高剂量的药物,例如美沙酮。

[0333] 胃驻留系统还包括时间依赖性崩解基质或接头,称作区段360,以及pH依赖性崩解基质或接头,称作区段350。此外,胃驻留系统包含结构区段370和聚合物接头区段380。

[0334] 时间依赖性崩解基质(区段360)包含约44.95wt%的Corbion PC 17、约35wt%的DL-丙交酯和乙交酯的酸封端的共聚物(PDLG5004A)、约18wt%的DL-丙交酯和乙交酯的共聚物(PDLG5004)、约2wt%的聚乙二醇100k和约0.05wt%的颜色吸收染料E172。pH依赖性崩解基质(区段350)包含约63.95wt%HPMCAS、约33.95wt%Corbion PC17、约2wt%P407和约0.1wt%颜色吸收染料E172。结构区段370可以是不透射线的PCL区段,其包含约70wt%的PCL和约30wt%的 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0335] 无活性区段(区段430)包含约66.45wt%的Corbion PC17、约32.0wt%的VA 64、约1.5wt%的P407和约0.05wt%的FD&C蓝1铝色淀。

[0336] 在每个臂的近端,区段380是包含约100wt%PCL的聚合物接头区段。

[0337] 在一些实施方案中,用释放速率调节薄膜涂覆每个药物臂。具体地,涂层包含约73.5wt%的Corbion PC 17、约24.5wt%的VA64和约2%的硬脂酸镁,并且以区段的预涂层重量的约5-20%的量涂布。在一些实施方案中,所述调节释放速率薄膜可以以小于或等于区段的预涂层重量的20、18、16、14、12、10、8或6%的量涂布。在一些实施方案中,调节释放速率的薄膜可以以大于或等于区段的预涂层重量的5、6、8、10、12、14、16或18%的量涂布。

[0338] 如国际专利申请PCT/US2020/059541的实施例1中所述,组装胃驻留系统,然后将其置于合适尺寸的胶囊中。本文所述的剂型不同于先前在国际专利申请号PCT/US2020/059541中所述的胃驻留系统和先前称为LYN-005的其他胃驻留系统。

[0339] 在美沙酮配制的胃驻留系统的另一实施例中,星状物包含4个包含药物洗脱区段的臂和2个不包含药物洗脱区段的臂。在本申请中还考虑了包含6个臂的其他胃驻留系统,其中1、2、3、4、5至6个臂包含药物洗脱区段。

[0340] 图4被标记以示出该构造的各种元件。系统400包含具有六个短分支的“星号”形状的中心弹性体芯410。

[0341] 对于包含药物洗脱区段的臂,臂的区段480连接到一个短星号分支。区段480后依次是区段460、第一区段470、区段450、第二区段470、区段430和区段440。

[0342] 对于不包含药物洗脱区段的臂,臂的区段480连接到一个短星号分支,区段480后依次是区段460、第一区段470、区段450、第二区段470和区段430。

[0343] 胃驻留系统具有约46mm的平均尺寸,每个区段具有约0.5mm-约14mm的长度。下表提供了胃驻留系统中每个区段的长度的列表。下面的每个范围或数值可以被视为“约”所指示的范围或数值,或恰好是所指示的范围或数值。

区段	长度
430 (药物洗脱)	2.5 mm
430 (非药物洗脱)	14 mm
440	11.8 mm
450	1.0 mm
460	1.0 mm
470	0.5 mm
480	1-1.5 mm

[0346] 中心弹性体芯410包含具有50硬度计的硬度的液态硅酮橡胶(LSR)。

[0347] 在本实施例中,本文提供的剂型包含6个臂,其中四个臂包含药物洗脱区段,其中所述剂型包含约187mg美沙酮用于施用。在一些实施方案中,每个药物洗脱区段可以包含约

46.7mg美沙酮HCl。在一些实施方案中,每个药物洗脱区段可以包括约46.5mg左美沙酮HCl。美沙酮包括在载体聚合物-活性剂区段440(例如,药物洗脱区段)中。药物洗脱区段包含约55.9wt%的美沙酮、约42.6wt%的Corbion PC17和约1.5wt%的P407。本申请还考虑了这种剂型的变型,其具有增加的药物洗脱区段的数量和/或长度,以实现药物(例如美沙酮)的更高剂量。

[0348] 不含药物的两个臂包含比药物洗脱区段更大的无活性区段(区段430)。无活性区段430各自包含约66.45wt%的Corbion PC17、约32.0wt%的VA 64、约1.5wt%的P407和约0.05wt%的FD&C蓝1铝色淀。

[0349] 胃驻留系统还包括称作区段460的时间依赖性崩解基质或接头,以及称作区段450的pH依赖性崩解基质或接头。此外,胃驻留系统包括结构区段470。

[0350] 时间依赖性崩解基质(区段460)包含约44.95wt%的Corbion PC 17、约35wt%的DL-丙交酯和乙交酯的酸封端共聚物(PDLG5004A)、约18wt%的DL-丙交酯和乙交酯的共聚物(PDLG5004)、约2wt%的聚乙二醇100k和约0.05wt%的颜色吸收染料E172。pH依赖性崩解基质(区段450)包含约63.95wt%HPMCAS、约33.95wt%Corbion PC17、约2wt%P407和约0.1wt%颜色吸收染料E172(氧化铁)。结构区段470可以是不透射线的PCL区段,其包含约70wt%的PCL和约30wt%的 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0351] 在每个臂的近端的区段480是包含约100wt%PCL的聚合物接头区段。

[0352] 在一些实施方案中,用释放速率调节薄膜涂覆每个药物臂。具体地,涂层包含约73.5wt%的Corbion PC 17、约24.5wt%的VA64和约2%的硬脂酸镁,并且以区段的预涂层重量的约5-20%的量涂布。在一些实施方案中,调节释放速率的薄膜可以以小于或等于区段的预涂层重量的20、18、16、14、12、10、8或6%的量涂布。在一些实施方案中,调节释放速率的薄膜可以以大于或等于区段的预涂层重量的5、6、8、10、12、14、16或18%的量涂布。

[0353] 如国际专利申请PCT/US2020/059541的实施例1中所述,组装胃驻留系统,然后将其置于合适尺寸的胶囊中。本文所述的剂型不同于先前在国际专利申请号PCT/US2020/059541中描述的胃驻留系统和先前称为LYN-005的其他胃驻留系统。

[0354] 在美沙酮配制的胃驻留系统的另一个实施例中,星状物包含2个包含药物洗脱区段的臂和4个不包含药物洗脱区段的臂。在本申请中还考虑了包含6个臂的其他胃驻留系统,其中1、2、3、4、5至6个臂包含药物洗脱区段。

[0355] 实施例2:具有包含药物洗脱区段的四个臂的美沙酮剂型(延长释放胃驻留系统)

[0356] 在美沙酮剂型的第二个实施例中,该剂型包括胃驻留系统,并且将该胃驻留系统配制成包括美沙酮。然而,与实施例1的剂型不同,本实施例的剂型总计包括六个臂,其中仅四个臂各自包含药物洗脱区段。在本实施例中,所述剂型包含187mg剂量的美沙酮。

[0357] 实施例2的胃驻留系统包括中心弹性体,其为胃驻留系统提供压实成压缩构型的能力。

[0358] 图4的胃驻留系统更接近地类似于包含187mg剂量美沙酮的胃驻留系统(与图3的胃驻留系统相反)。图4被标记以显示该构造的各种元件。系统400编号具有六个短分支的“星号”形状的中心弹性体芯410。

[0359] 对于包含药物洗脱区段的臂,臂的区段480连接到一个短星号分支。区段480后依次是区段460、第一区段470、区段450、第二区段470、区段430和区段440。

[0360] 对于不包含药物洗脱区段的臂,臂的区段480连接到一个短星号分支。区段480后依次是区段460、第一区段470、区段450、第二区段470和区段430。区段480、460、470、450和430中的每一个相当于图3的区段380、360、370、350和330。

[0361] 组装胃驻留系统,并将套管(0号胶囊,透明,仅主体)置于星状臂的聚集远端上(当星状物处于其压缩构型时)。一旦装上套管,则将装上套管的胃驻留系统用00EF尺寸的胶囊(白色不透明(2%TiO₂)包封。

[0362] 在美沙酮配制的胃驻留系统的另一个实施例中,星状物包含2个包含药物洗脱区段和4个不包含药物洗脱区段的臂。本申请还考虑了包含6个臂的其他胃驻留系统,其中1、2、3、4、5至6个臂中的任一个包含药物洗脱区段。

[0363] 实施例3:评估涂覆和未涂覆剂型的美沙酮释放

[0364] 图5A和5B显示包含相同美沙酮制剂的不同批次胃驻留系统的美沙酮释放曲线。特别地,剂型中使用的美沙酮组合制剂如下:

[0365]	成分	Wt. %
	美沙酮	55.9
	PCL	42.8
	P407	1.5

[0366] 此外,该试验中的胃驻留系统均包含具有楔形横截面积的臂。每次试验运行的药物洗脱组件如下:

[0367]	制剂	挤出机	API %	线性密度(mg/mm)	涂层
	MET16 Dev.运行	16mm,双通道	55.9	7.20	PC17
	MET16 DB1	16mm,双通道	55.9	5.73	PC17

[0368] 涂层PC 17包含73.5wt %PCL、24.5wt %VA 64和2wt %硬脂酸镁。

[0369] 如图5A中所示,涂覆的剂型可以控制突释并减缓美沙酮从药物洗脱区段的释放。此外,图5B显示对于MET16 DB1,7.0 %PC17涂层使释放线性化(相对于目标释放),而对于MET16 Dev运行,累积释放线性化发生在使用13.6 %PC17涂层的情况下。

[0370] 实施例4:比较调节释放速率的薄膜涂层重量

[0371] 图6显示包含美沙酮和各种包衣重量的调节释放速率的薄膜的胃驻留剂型的释放曲线。如所示的,图6显示当涂覆7.1 %、10.8 %、12.6 %和13.3 %重量百分比的PC17涂层时,美沙酮HC1累积释放线性化的进展。涂层PC17包含73.5wt %的PCL、24.5wt %的VA64和2wt %的硬脂酸镁。对于用13.6 %PC17涂覆的MET16基质,获得了最佳线性化累积释放曲线(相对于目标释放)。将测试的胃驻留系统的MET16制剂提供在下表中。

[0372]	成分	Wt. %
	美沙酮	55.9
	PCL	42.8
	P407	1.5

[0373] 实施例5:进食-禁食介质研究

[0374] 图7显示胃驻留系统在不同模拟胃液中的美沙酮释放曲线。如所示的,测试了禁食状态模拟胃液(FaSSGF)、进食和禁食状态肠液(FaSSIF)。测试的胃驻留系统包括上述实施

例2和3中所述的美沙酮制剂。用7涂覆重量百分比增加(cwg)释放速率调节膜涂覆药物洗脱区段。涂层PC17包含73.5wt %的PCF、24.5wt %的VA64和2wt %的硬脂酸镁。

[0375] 实施例6:0和3-天EtOH攻击

[0376] 在乙醇存在下测试包含美沙酮的胃驻留系统的美沙酮释放。测试的胃驻留系统包括上文实施例2、3和4中所述的美沙酮和调节释放速率的薄膜。

[0377] 图8A和8B显示第0天乙醇攻击的结果。在本攻击期间,使样品经受初始FaSSGF温育2小时。然后使样品经受具有5或20%EtOH的FaSSGF。每30分钟对介质取样,持续2小时,并用其各自的掺有EtOH的FaSSGF介质补充。攻击后,将介质切换回FaSSGF。随后在6-h、24-h、48-h、96-h和168-h时间点取等分试样。

[0378] 图9A和9B显示第3天乙醇攻击的结果。从该攻击的第一天开始,对样品进行初始FaSSGF温育3天。在6-h、24-h和48-h时间点取等分试样。在第三天,在72-h时间点取出等分试样,并将介质更换为掺有5或20%EtOH的FaSSGF,总持续时间为2小时。每30分钟对培养基取样,并用其各自的掺有EtOH的FaSSGF培养基补充。攻击后,将介质切换回FaSSGF。随后在96-h和168-h时间点取等分试样。

[0379] 实施例7:比哥犬研究

[0380] 如下所述,在比哥犬中研究了与胃驻留剂型一起施用的美沙酮的释放,将结果提供在图10B-10D中。

[0381] 雄性比哥犬在剂量施用前禁食过夜。

[0382] 在研究第1天和第8天口服施用10mg美沙酮HCl片剂。对于在研究第8天的施用,在剂量前12小时和剂量后12小时用50mg氟康唑片剂治疗狗(美沙酮在狗体内快速代谢,施用氟康唑(CYP3A4抑制剂)以减少这种代谢并能够进行足够的血浆美沙酮定量。报告中提供的IR数据来自研究第8天)。在剂量前、剂量后0.25、0.5、0.75、1、2、4、6、8、12、24和48小时收集血浆样品。

[0383] 将包含100mg美沙酮HCl的LYN-014-M在研究的第22天口服施用于已经如上所述用氟康唑治疗的狗,然后每天给药至研究的第30天。在剂量前、剂量后2、4、6、8、24、48、72、96、120、144、168、192、216和240小时收集血浆样品。LYN-014-M胃驻留系统的臂显示在图10A中(其中1090代表聚己内酯区段,1060代表包含的时间依赖性崩解基质区段,1070代表不透射线的PCL区段,1050代表pH依赖性崩解基质区段,1030代表无活性区段,1040代表载体聚合物-活性剂区段)。如图所示,药物洗脱区段包含16.09mg美沙酮,并且臂包含在远端(连接至药物洗脱MET16-RB)段处的无活性区段。此外,星状物的臂包含直接连接至中心弹性体(未示出)的近端上的聚合物连接构件(PCL)、连接至聚合物接头的时间崩解基质区段、连接至定时-崩解基质区段的惰性区段,连接到所述惰性区段的肠溶崩解区段、连接至所述惰性区段的无活性区段、连接至所述无活性区段的药物洗脱区段和连接至所述药物洗脱区段的惰性区段。

[0384] 通过蛋白质沉淀从血浆中制备样品提取物,并使用LC/MS/MS测量美沙酮浓度。通过非房室分析计算药代动力学参数。

[0385] 将美沙酮HCl(10mg)和LYN-014-M(100mg美沙酮)的平均血浆PK参数和各个血浆PK参数在下表中给出。如所示的,在单次口服施用10mg美沙酮IR片剂后,美沙酮被快速吸收,在剂量后1-8小时达到T_{max}。C_{max}和AUC_{tau}的平均全身暴露分别为32.0ng/mL和317h * ng/

mL,并且平均半衰期为8h。

[0386] 在单次口服施用100mg LYN-014-M后,与IR(T_{max} 1-8h)相比,C_{max}(29.5ng/mL)延迟(T_{max} 24-144h)。LYN-014-M剂量的剂量校准的AUC_{tau}与IR的剂量校准的AUC_{tau}相当(LYN-014和IR形式分别平均为28.2h*ng/mL和31.7h*ng/mL)。

[0387] 因此,LYN-014-M的单次口服(PO)施用证实了在狗中给药后7天内可测量的美沙酮血浆浓度。当与单剂量的美沙酮HCl IR片剂相比时,LYN-014-M具有类似的暴露,如通过C_{max}和AUC评估的。

[0388] 在比哥犬(LYN-262-MET)中单剂量施用IR片剂和LYN-014-M胶囊后的美沙酮PK参数

[0389]

剂型	美沙酮 HCL 剂量 (mg)	ROA	T _{max} [^] (hr)	T _{last} [^] (hr)	C _{max} (ng/mL)	半衰期 (hr)	AUC _{last} (hr*ng/mL)	AUC _{inf} (hr*ng/mL)	AUC _{tau} (hr*ng/mL)	AUC _{tau} /D (hr*ng/mL)
IR 片剂	10	po	2	24	32.0±29.7	8.19 ± 2.03	351 ± 311	389 ± 312	317 ± 228	31.7 ± 22.8
LYN-014-M 胶囊	100	po	108	240	29.5±19.8	NR	3510 ± 2450	4400 ± 3430	2820 ± 1940	28.2 ± 19.4

[0390] 将数据表示为平均值±标准偏差

[0391] [^]T_{max}=中值,NR=未报道

[0392]

剂型	剂量 (mg)	动物	半衰期 (h)	T _{max} [^] (h)	T _{last} [^] (h)	C _{max} (ng/mL)	AUC _{last} (h*ng/mL)	AUC _{inf} (h*ng/mL)	AUC _{tau} (h*ng/mL)	AUC _{tau} /D (h*ng/mL/mg)	C _{avg} (ng/mL)
IR	10	1006	7.21	8	24	11.3	161	186	161	16.1	6.69
		1007	10.1	4	24	16.3	248	320	248	24.8	10.3
		1008	9.01	2	24	20.1	248	301	248	24.8	10.3
		1009	6.65	2	24	31.2	280	307	280	28	11.7
		1010	5.54	2	24	21.9	192	203	192	19.2	7.99
		1011	10.6	1	48	91.1	980	1020	775	77.5	32.3
		平均值	8.19	2	24	32.0	351	389	317	31.7	13.2
		SD	2.03	-	-	29.7	311	312	228	22.8	9.51
		CV%	24.8	-	-	92.9	88.5	80.4	72	72	72
		几何平均值	7.97	-	-	24.8	283	323	273	27.3	11.4
LYN-014-M	100	1006	25.5	120	216	34.4	3130	3250	2640	26.4	15.7
		1007	83.7	144	240	13.6	2250	3080	1640	16.4	9.73
		1008	17.3	144	240	51.9	4810	4850	4210	42.1	25
		1009	125	48	240	17.1	2240	3330	1800	18	10.7
		1010	38.6	24	240	7.45	894	972	692	6.92	4.12
		1011	134	96	240	52.7	7760	10900	5970	59.7	35.5
		平均值	70.8	108	240	29.5	3510	4400	2820	28.2	16.8
		SD	51.3	-	-	19.8	2450	3430	1940	19.4	11.6
		CV%	72.4	-	-	67	69.6	78	68.7	68.7	68.7
		几何平均值	53.7	-	-	23.4	2840	3460	2270	22.7	13.5

[0393] [^]=中值

[0394] 下表显示了在整个研究期间六只狗(1006-1011)的每只中胃驻留系统的存在。“天”(即,第1-28天)是以第1天为施用星状物的当天计数的天数。“研究日”(即,研究第22-

49天)是从施用第一次IR美沙酮剂量的当天开始计数。“断裂”单元格中的数字是指胃中仍然附着于星状物的臂的数量。

[0395]

#/研究日	22	23	24	25	26	27	28	29	31	35	37	39	42	44	46	49
Day	1	2	3	4	5	6	7	8	10	14	16	18	21	23	25	28
1006					5	5	5	5								
1007						5	5	5	5		4	4	4			
1008			5	5		5	4		4		5					
1009										5	5	4	4	4	3	
1010										4	3	3				
1011						5	5	4	2		2	2	2	2		

[0396]

关键词
完整
断裂
通过
未观察到
N/A 模糊但仍然驻留

[0397] 图10B显示10天内单次口服剂量的LYN-014-M(100mg美沙酮)的血浆浓度与时间的关系。

[0398] 单次口服剂量的美沙酮HCl(10mg)的血浆浓度与时间的关系如图10C中所示。

[0399] 在7天内单次口服剂量的LYN-014-M(100mg美沙酮)的血浆浓度与时间的关系如图10D中所示。

[0400] 实施例7:使用测定和纯度方法测量释放曲线

[0401] 在制造后测试包含187mg ER盐酸左美沙酮胶囊的胃驻留系统的测定和纯度,并在25℃/60%RH下储存3个月和6个月以及在30℃/65%RH下储存3个月后重复。使用的测试方法与下文在释放曲线测试方法部分中描述的“测定和纯度”方法一致。在初始测试时,盐酸左美沙酮含量为100%的标示量(187mg)。在3或6个月时未发现显著变化。在初始或任何稳定性时间点没有可检测到的盐酸左美沙酮降解物,报告为不超过0.1%/未检测到。盐酸左美沙酮从药物产品中的释放曲线保持受控,在所有时间点没有突释。

	含量测定	降解产物
验收标准	85-115%的标示量	单个未指定降解产物: 各自 NMT 0.5 % 的总降解产物: NMT 2.0%
T=0 /初始	平均值 = 100%	
[0402] 3 个月@ 25C/60%RH	平均值 = 101%	未检测到超过报告限值的降解物, 不超过 0.1% 通过
3 个月@ 30C/65%RH	平均值 = 102%	
6 个月@ 25C/60%RH	平均值 = 101%	

[0403] 实施例8:使用手性纯度方法测量释放曲线

[0404] 在制备后测试包含左美沙酮盐酸盐187mg ER胶囊的胃驻留系统的手性纯度,并在25℃/60%RH下储存3个月和6个月后以及在30℃/65%RH下储存3个月后重复。使用的测试方法与下文在释放曲线测试方法部分中描述的“手性纯度”方法一致。相反的对映体右美沙酮的量保持恒定在0.2%。在购买的盐酸左美沙酮药物物质中观察到该水平,并且在制造期间或稳定性上不改变。

	手性纯度
验收标准	右美沙酮对映体: NMT 1.0%
T=0 / 初始	平均值 = 0.2%
[0405] 3 个月@ 25C/60%RH	
3 个月@ 30C/65%RH	
6 个月@ 25C/60%RH	

[0406] 实施例9:使用溶出方法测量释放曲线

[0407] 在制备后,对包含187mg ER胶囊的盐酸左美沙酮的胃驻留系统进行溶出,并在25℃/60%RH下储存3和6个月后以及在30℃/65%RH下储存3个月后重复。所用的测试方法与下文释放曲线测试方法部分中描述的“溶出”方法一致。如图11中所示,没有发现统计学上显著的趋势。来自药物产品的盐酸左美沙酮的释放曲线保持受控,在所有时间点没有突释。

[0408] 实施例10:使用体外释放方法测量释放曲线

[0409] 根据下文在释放曲线测试方法部分中描述的“体外释放 (IVR)”测试方法,对涂覆的中间体进行体外释放测试,以评估胃环境中的释放曲线并确定剂型在继续释放药物的同时早期进入肠的影响。通过在生物相关介质中开始以模拟禁食胃状态 (FaSSGF),然后在1、3或5天后将样品转移到代表禁食肠状态 (FaSSIF) 的介质中来进行研究。如图12中所示,没有观察到释放曲线的显著变化。

[0410] 释放曲线测试方法

[0411] 测定和纯度:将包含API (例如,盐酸左美沙酮) 的胃驻留系统或药物产品的部分切割/取出并溶解在稳定的四氢呋喃中。加入乙醇作为反溶剂,得到包含API (例如左美沙酮)

的5%四氢呋喃95%乙醇溶液。根据需要稀释溶液并过滤。根据下表中的方法条件,通过HPFC分析样品的盐酸左美沙酮含量和降解产物。该方法的检测限为标称左美沙酮峰面积的0.1%。

[0412]

柱	2.1 mm x 100 mm; 2.5 μ m Phenyl-Hexyl 柱						
柱温	40°C						
检测	230 nm						
流速	0.35 mL/min						
注射体积	3.0 μ L						
流动相 A	0.1%三氟乙酸水溶液						
流动相 B	含有 0.1%三氟乙酸的乙腈						
梯度	时间(min)	0.0	5.0	25.0	30.0	31.0	35.0
	% A	95	95	0	0	95	95
	% B	5	5	100	100	5	5

[0413] 手性纯度(方法改进自Ph.Eur.专论):将包含API(例如,盐酸左美沙酮)的胃驻留系统(或药物产品)的部分从药物产品中切割/除去并溶解在稳定的四氢呋喃中。加入流动相作为反溶剂以获得包含API(例如左美沙酮)的5%四氢呋喃95%流动相溶液。根据需要稀释溶液并过滤。通过手性HPLC分析样品以确认API(例如左美沙酮)身份并定量相对于API(例如左美沙酮)含量的相反映体的存在。HPLC方法条件如下表所示:

[0414]

柱	Astec Cyclobond 2000 SP 柱 5 μ m, 4.6 mm x 250 mm
柱温	10°C
检测	210 nm
流速	0.7 mL/min
注射体积	10 μ L
流动相(等度)	85 / 15 0.1 M 含有 1%三乙胺的磷酸二氢钾, pH 4.0 / 乙腈, v/v
运行时间	25 min

[0415] 溶出:根据USP<711>使用下表中所述的溶出参数完成对左美沙酮药物产品进行的溶出。

[0416]

溶出参数	
溶出仪器	USP <711>溶出, 装置 2(带有沉降器)
介质	0.025 N 盐酸
介质体积	900 mL
温度	37.0 $\pm$ 0.5°C
桨转速	50 rpm
采样体积	5.0 mL

[0417] 在1周的过程中取样,并使用以下条件通过HPLC分析。

[0418]

HPLC 参数	
柱	2.1 mm x 100 mm; 2.5 μ m Phenyl-Hexyl 柱
柱温	30°C
检测	230 nm
流速	0.4 mL/min
注射体积	5.0 μ L
流动相 A	0.1%三氟乙酸水溶液
流动相 B	含有 0.1%三氟乙酸的乙腈
流动相组成(等度)	70%流动相 A / 30%流动相 B
运行时间	5 Min

[0419] 体外释放 (IVR): 在各种生物相关介质中对左美沙酮中间体进行 IVR。术语“中间体”是指负载药物的聚合物区段 (涂覆的或未涂覆的), 而不是整个胃驻留系统。将一个含药物的聚合物样品加入到 30mL 生物相关介质中并置于设定为 37°C 和 200rpm 的振荡温育箱中。在 2-7 天的过程中取出样品并取样用于 HPLC 分析 (方法条件如下)。将样品转移到 30mL 新鲜介质中并返回振荡温育箱中继续测试。

[0420]

体外释放参数	
设备	包含 40-mL 小瓶的温育振荡器
介质	各种生物相关介质 (例如 FaSSGF: 禁食态模拟胃液)
介质体积	30 mL
温度	37.0°C
振荡器速度	200 rpm
采样体积	全介质替代物

[0421]

HPLC 参数	
柱	2.1 mm x 100 mm; 2.5 μ m Phenyl-Hexyl 柱
柱温	30°C
检测	230 nm
流速	0.4 mL/min
注射体积	5.0 μ L
流动相 A	0.1%三氟乙酸水溶液
流动相 B	含有 0.1%三氟乙酸的乙腈
流动相组成(等度)	70%流动相 A / 30%流动相 B
运行时间	5 Min

[0422] 实施方案

[0423] 实施方案 1. 胃驻留系统, 包含: 至少一个药物洗脱组件, 其包含美沙酮或其盐、35-50wt % 的聚己内酯和 0.5-3wt % 的泊洛沙姆; 和涂覆所述至少一个药物洗脱组件的调节释放速率的薄膜, 其中将所述胃驻留系统构造成在人体胃内维持至少 48 小时并释放美沙酮至少 48 小时, 并且将具有调节释放速率的薄膜的所述至少一个药物洗脱组件构造成在胃内停

留的最先的24小时后释放至少10%的美沙酮或其盐。

[0424] 实施方案2.实施方案1的胃驻留系统,包含50-60wt %的外消旋美沙酮。

[0425] 实施方案3.实施方案1的胃驻留系统,包含50-60wt %的左美沙酮。

[0426] 实施方案4.实施方案1-3任一项的胃驻留系统,包含1-2wt %的泊洛沙姆。

[0427] 实施方案5.实施方案1-4任一项的胃驻留系统,其中泊洛沙姆包含P407。

[0428] 实施方案6.实施方案1-5任一项的胃驻留系统,其中调节释放速率的薄膜包含聚己内酯、共聚维酮和硬脂酸镁。

[0429] 实施方案7.实施方案6的胃驻留系统,其中调节释放速率的薄膜包含60-90wt %的聚己内酯。

[0430] 实施方案8.实施方案6或7的胃驻留系统,其中调节释放速率的薄膜包含70-75wt %的聚己内酯。

[0431] 实施方案9.实施方案6-8任一项的胃驻留系统,其中调节释放速率的薄膜包含10-40wt %的共聚维酮。

[0432] 实施方案10.实施方案6-9任一项的胃驻留系统,其中调节释放速率的薄膜包含20-30wt %的共聚维酮。

[0433] 实施方案11.实施方案6-10任一项的胃驻留系统,其中调节释放速率的薄膜包含1-5wt %的硬脂酸镁。

[0434] 实施方案12.实施方案6-11任一项的胃驻留系统,其中调节释放速率的薄膜包含1-3wt %的硬脂酸镁。

[0435] 实施方案13.实施方案1-12任一项的胃驻留系统,其中至少一个药物洗脱组件包含20mg-50mg外消旋美沙酮或其盐。

[0436] 实施方案14.实施方案1-12任一项的胃驻留系统,其中至少一个药物洗脱组件包含20mg-50mg左美沙酮或其盐。

[0437] 实施方案15.实施方案1-14任一项的胃驻留系统,其中胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂,所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端,其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸,并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个药物洗脱组件。

[0438] 实施方案16.实施方案15的胃驻留系统,其中多个臂包含六个臂。

[0439] 实施方案17.实施方案15或16的胃驻留系统,其中多个臂中的至少两个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0440] 实施方案18.实施方案15或16的胃驻留系统,其中多个臂中的至少三个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0441] 实施方案19.实施方案15或16的胃驻留系统,其中多个臂中的六个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0442] 实施方案20.实施方案15-19任一项的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段,该聚合物接头区段包含聚己内酯。

[0443] 实施方案21.实施方案20的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段,该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙

烷。

[0444] 实施方案22.实施方案21的胃驻留系统,其中多个臂中的每个臂包含与第一崩解基质区段连接的第一惰性区段,该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0445] 实施方案23.实施方案22的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段,该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。

[0446] 实施方案24.实施方案23的胃驻留系统,其中多个臂的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的无活性区段,该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。

[0447] 实施方案25.实施方案24的胃驻留系统,其中多个臂的药物洗脱臂包含连接至无活性区段的药物洗脱组件。

[0448] 实施方案26.实施方案1-25任一项的胃驻留系统,其中胃驻留系统的曲线下的面积为1000-6000hr • ng/mL。

[0449] 实施方案27.治疗个体中阿片样物质滥用障碍的方法,包括将实施方案1-26任一项的胃驻留系统施用于该个体。

[0450] 实施方案28.制备胃驻留系统的方法,包含:挤出至少一个药物洗脱组件,其包含美沙酮或其盐、35-50wt%的聚己内酯和0.5-3wt%的泊洛沙姆;和将调节释放速率的薄膜涂布于所述至少一个药物洗脱组件,其中将所述胃驻留系统构造成在人体胃内维持至少48小时并释放美沙酮至少48小时,并且将具有调节释放速率的薄膜的所述至少一个药物洗脱组件构造成在胃内停留的最先的24小时后释放至少10%的美沙酮或其盐。

[0451] 实施方案29.实施方案28的方法,其中胃驻留系统包含50-60wt%的外消旋美沙酮。

[0452] 实施方案30.实施方案28的方法,其中胃驻留系统包含50-60wt%的左美沙酮。

[0453] 实施方案31.实施方案28-30任一项的方法,其中胃驻留系统包含1-2wt%的泊洛沙姆。

[0454] 实施方案32.实施方案28-31任一项的方法,其中泊洛沙姆包含P407。

[0455] 实施方案33.实施方案28-32任一项的方法,其中调节释放速率的薄膜包含聚己内酯、共聚维酮和硬脂酸镁。

[0456] 实施方案34.实施方案33的方法,其中调节释放速率的薄膜包含60-90wt%的聚己内酯。

[0457] 实施方案35.实施方案33或34的方法,其中调节释放速率的薄膜包含70-75wt%的聚己内酯。

[0458] 实施方案36.实施方案33-35任一项的方法,其中调节释放速率的薄膜包含10-40wt%的共聚维酮。

[0459] 实施方案37.实施方案33-36任一项的方法,其中调节释放速率的薄膜包含20-30wt%的共聚维酮。

[0460] 实施方案38.实施方案33-37任一项的方法,其中调节释放速率的薄膜包含1-5wt%的硬脂酸镁。

[0461] 实施方案39.实施方案33-38任一项的方法,其中调节释放速率的薄膜包含1-3wt%的硬脂酸镁。

[0462] 实施方案40. 权利要求28-39任一项的方法, 其中至少一个药物洗脱组件包含20mg-50mg外消旋美沙酮或其盐。

[0463] 实施方案41. 实施方案28-39任一项的方法, 其中至少一个药物洗脱组件包含20mg-50mg左美沙酮或其盐。

[0464] 实施方案42. 实施方案28-41任一项的方法, 其中胃驻留系统包含中心弹性体和多个臂, 所述多个臂中的每个臂包含连接至中心弹性体的近端和远端, 其中所述多个臂中的每个臂从中心弹性体径向延伸, 并且所述多个臂中的至少一个臂包含至少一个药物洗脱组件。

[0465] 实施方案43. 实施方案42的方法, 其中多个臂包含六个臂。

[0466] 实施方案44. 实施方案42或43的方法, 其中多个臂中的至少两个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0467] 实施方案45. 实施方案42或43的方法, 其中多个臂中的至少三个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0468] 实施方案46. 实施方案42或43的方法, 其中多个臂中的六个臂包含至少一个药物洗脱组件中的药物洗脱组件。

[0469] 实施方案47. 实施方案42-46任一项的方法, 其中多个臂的每个臂包含连接至中心弹性体的聚合物接头区段, 该聚合物接头区段包含聚己内酯。

[0470] 实施方案48. 实施方案47的方法, 其中多个臂的每个臂包含与聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段, 该第一崩解基质区段包含聚己内酯、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的酸封端共聚物、DL-丙交酯和乙交酯(50/50摩尔比)的共聚物和聚环氧乙烷。

[0471] 实施方案49. 实施方案48的方法, 其中多个臂中的每个臂包含与第一崩解基质区段连接的第一惰性区段, 该第一惰性区段包含聚己内酯和 $(\text{BiO})_2\text{CO}_3$ 。

[0472] 实施方案50. 实施方案49的方法, 其中多个臂的每个臂包含与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段, 该第二崩解基质区段包含聚己内酯、醋酸琥珀酸羟丙基甲基纤维素和泊洛沙姆。

[0473] 实施方案51. 实施方案50的方法, 其中多个臂的每个臂包含与第二崩解基质区段连接的无活性区段, 该无活性区段包含聚己内酯、共聚维酮和泊洛沙姆。

[0474] 实施方案52. 实施方案51的方法, 其中多个臂的药物洗脱臂包含连接至无活性区段的药物洗脱组件。

[0475] 实施方案53. 实施方案28-52任一项的方法, 其中胃驻留系统的曲线下的面积为1000-6000hr • ng/mL。

[0476] 实施方案54. 胃驻留系统, 包含: 连接至中心弹性体的多个臂, 其中至少一个臂包含药物洗脱组件; 每个臂包含近侧端部、远侧端部和在近侧端部与远侧端部之间的外表面; 其中每个臂的近端连接到所述弹性体组件并且从所述弹性体组件径向突出, 每个臂的远端没有连接到所述弹性体组件并且位于比所述近端距所述弹性体组件更大的径向距离处; 其中包含药物洗脱组件的所述至少一个臂包含: 聚合物接头区段; 与所述聚合物接头区段连接的第一崩解基质区段; 与所述第一崩解基质区段连接的第一惰性区段; 与第一惰性区段连接的第二崩解基质区段; 无活性区段, 所述无活性区段连接至所述第二崩解基质区段; 并且所述药物洗脱组件连接到所述无活性区段, 其中所述药物洗脱组件包含50-60wt %的美

沙酮或其盐、35-50wt%的聚己内酯和0.5-3wt%的泊洛沙姆,并且其中所述药物洗脱组件还包含涂层,所述涂层包含调节释放速率的聚合物薄膜。

[0477] 前述说明书阐述了示例性系统、方法、技术、参数等。然而,应当认识到,这样的描述不旨在作为对本公开的范围的限制,而是作为示例性实施方案的描述提供。

[0478] 尽管本文的说明书使用术语第一、第二等来描述各种元件,但是这些元件不应受这些术语的限制。这些术语仅用于将一个元件与另一个元件区分开。

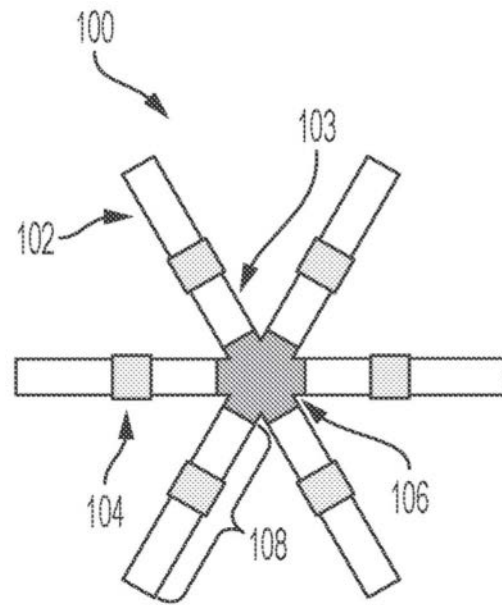


图1A

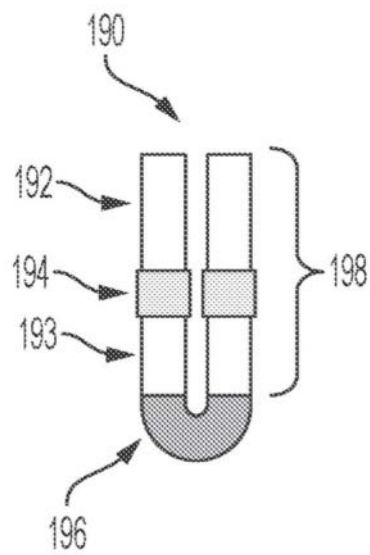


图1B

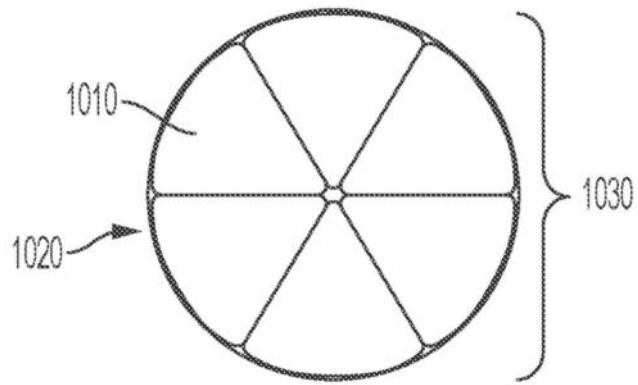


图2

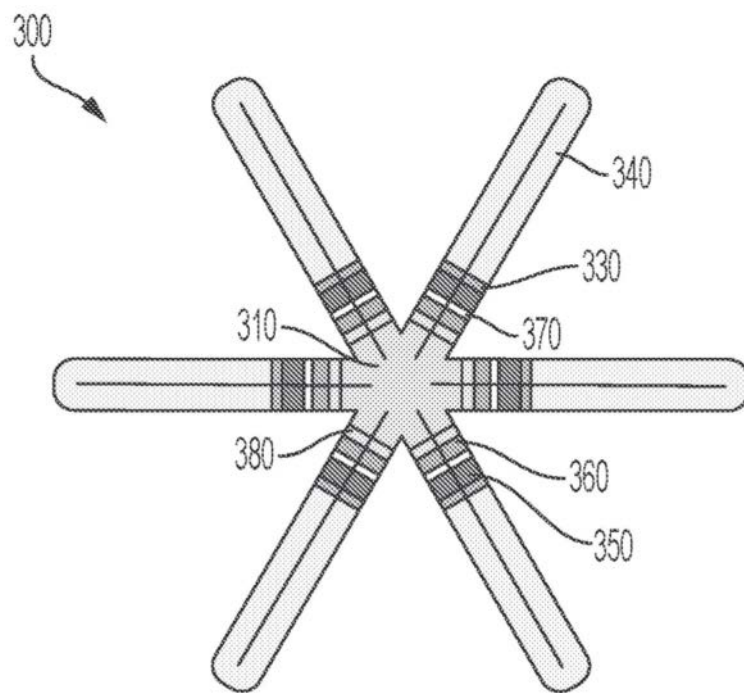


图3

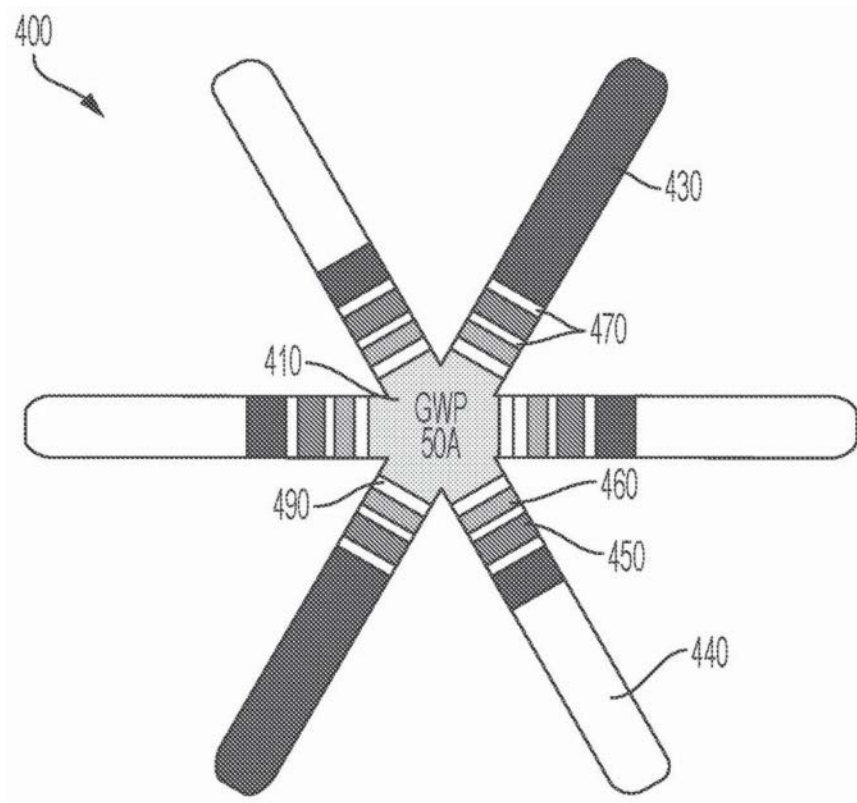


图4

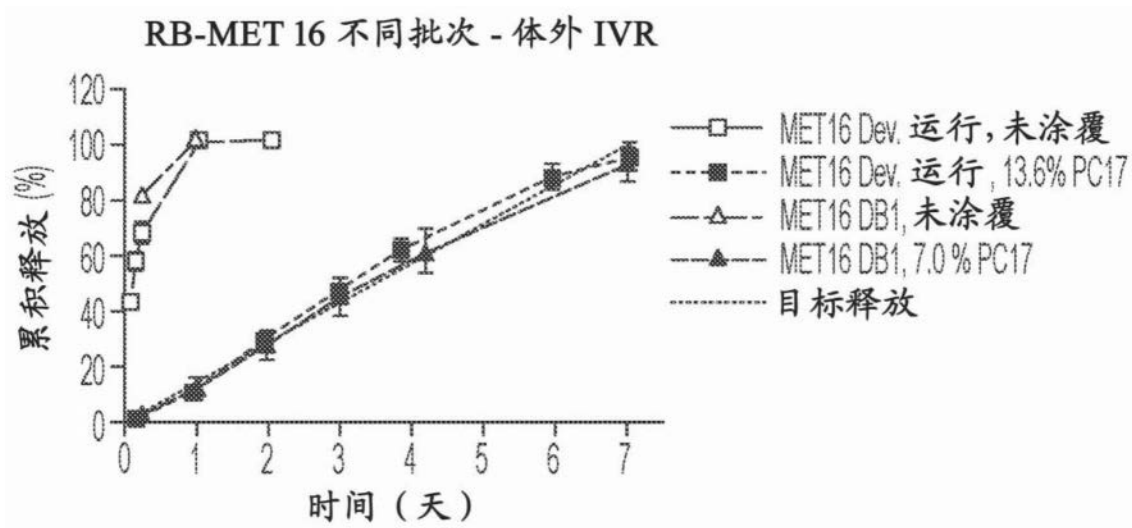


图5A

RB-MET 16DB1 与 RB-MET 16 Dev. 运行

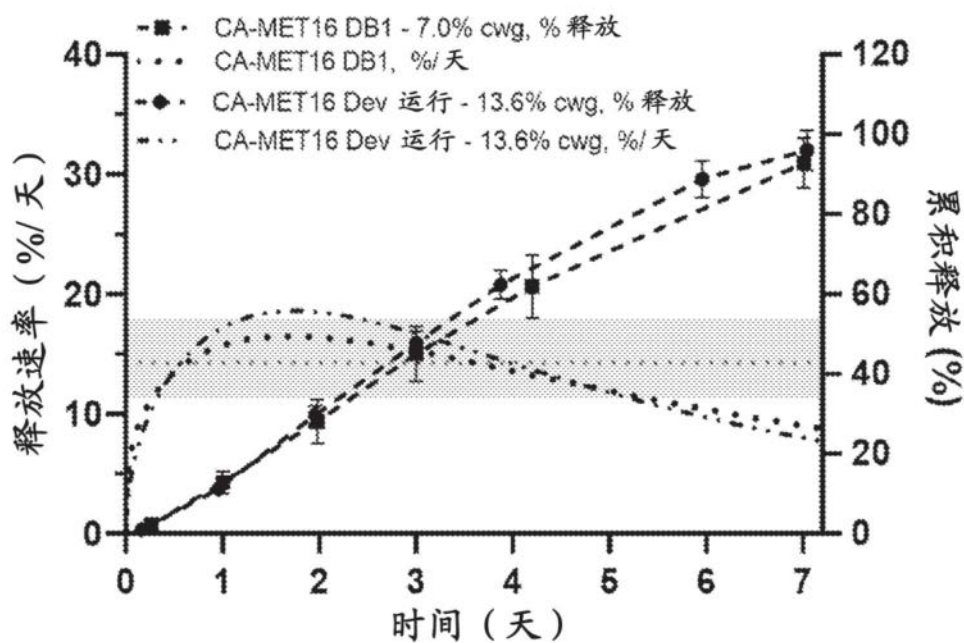


图5B

RB-MET16 Dev 运行 - PC17

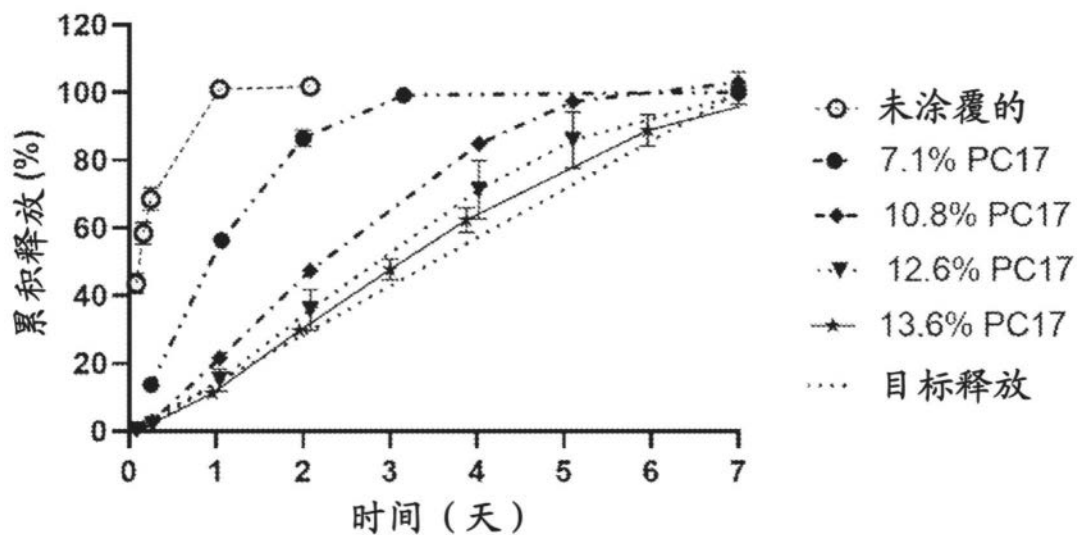


图6

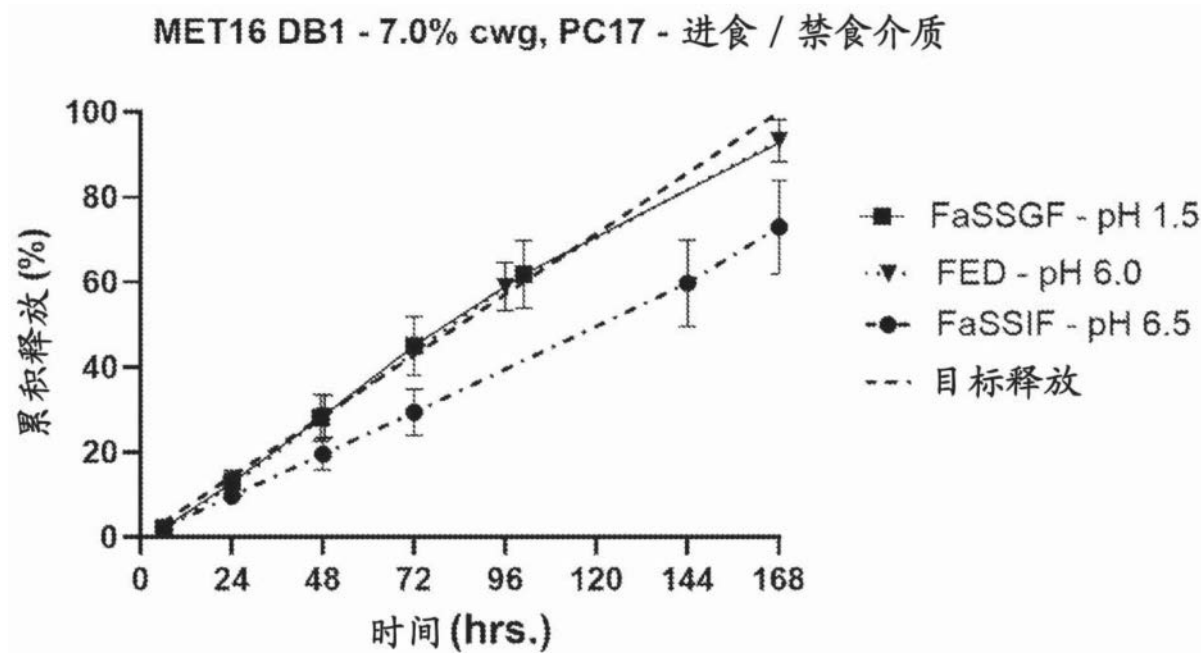


图7

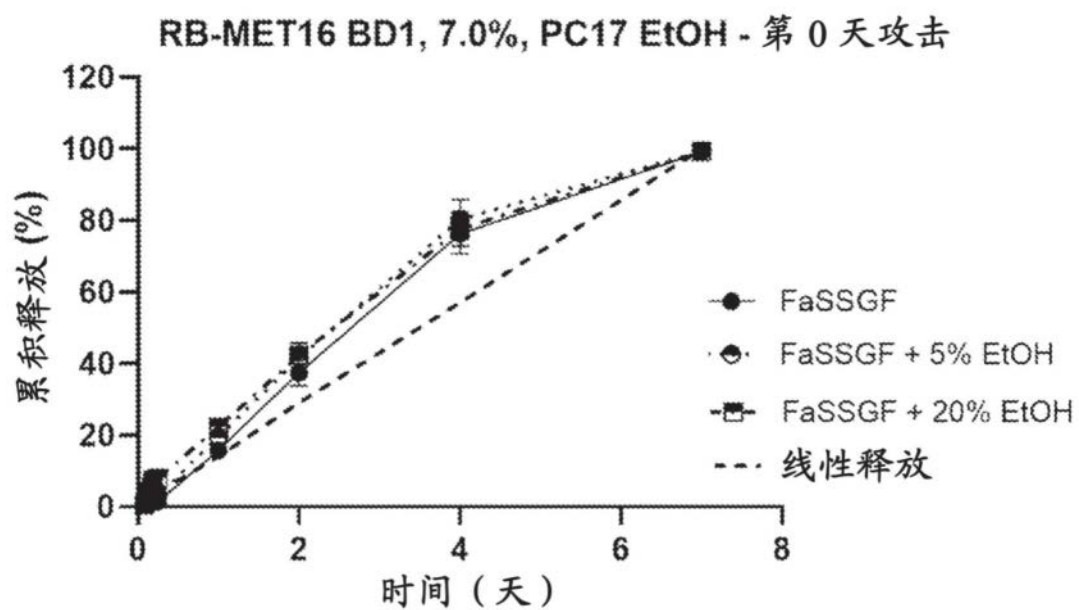


图8A

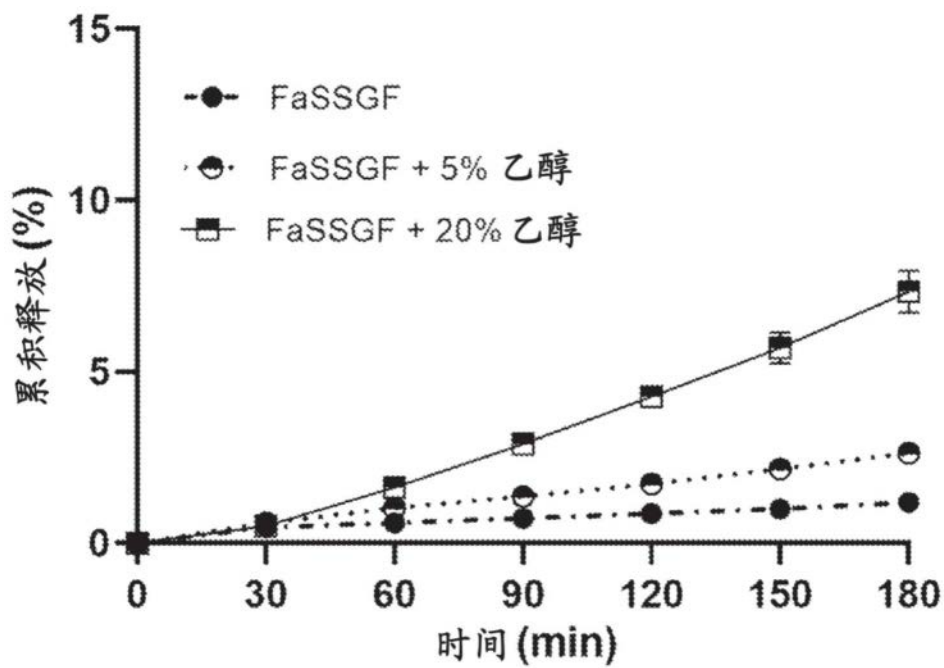


图8B

RB-MET16 DB1, 7.0% PC16 EtOH - 第3天攻击

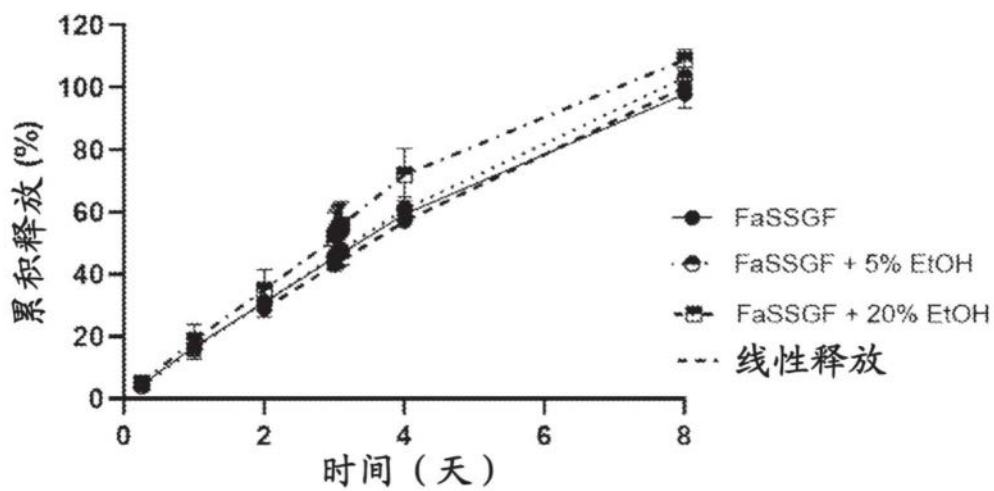


图9A

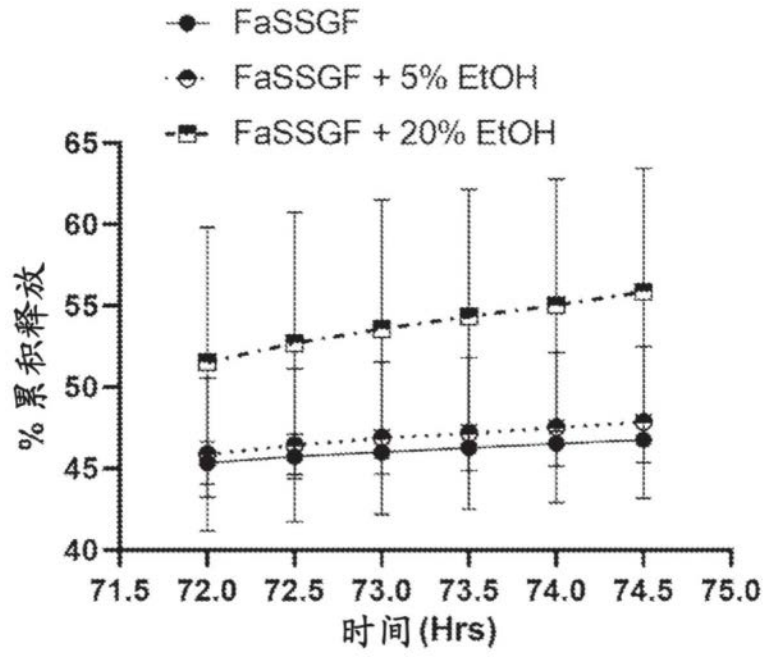


图9B

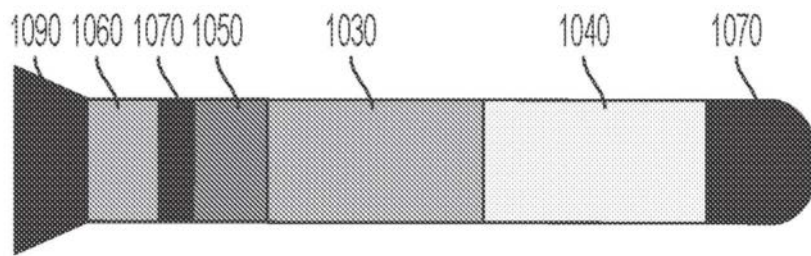


图10A

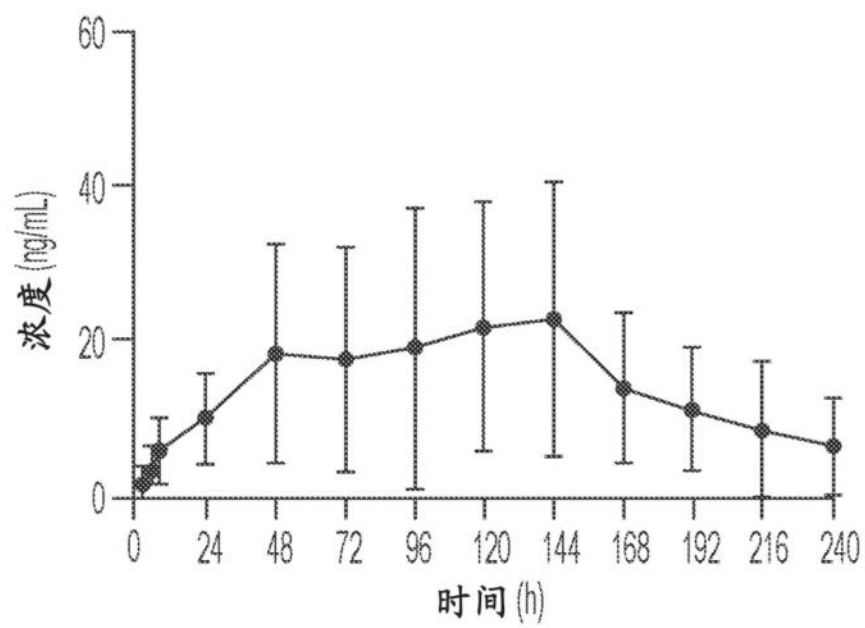


图10B

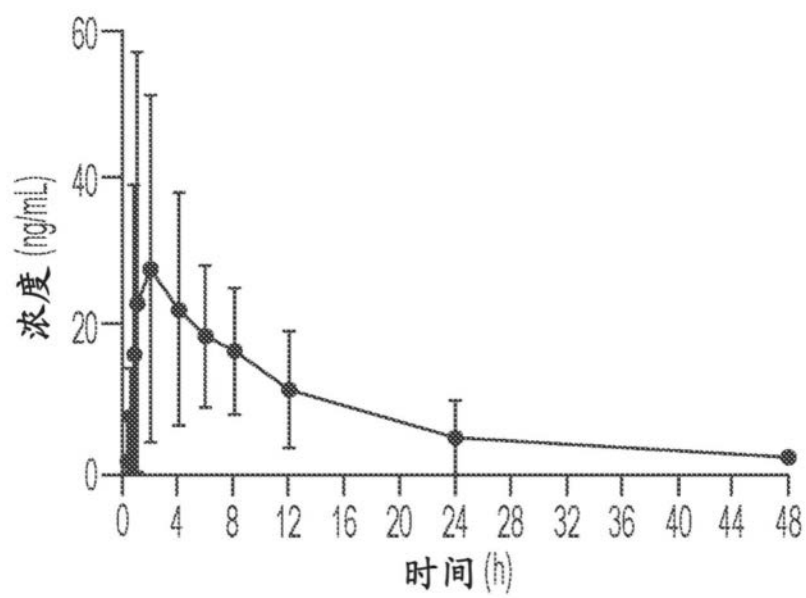


图10C

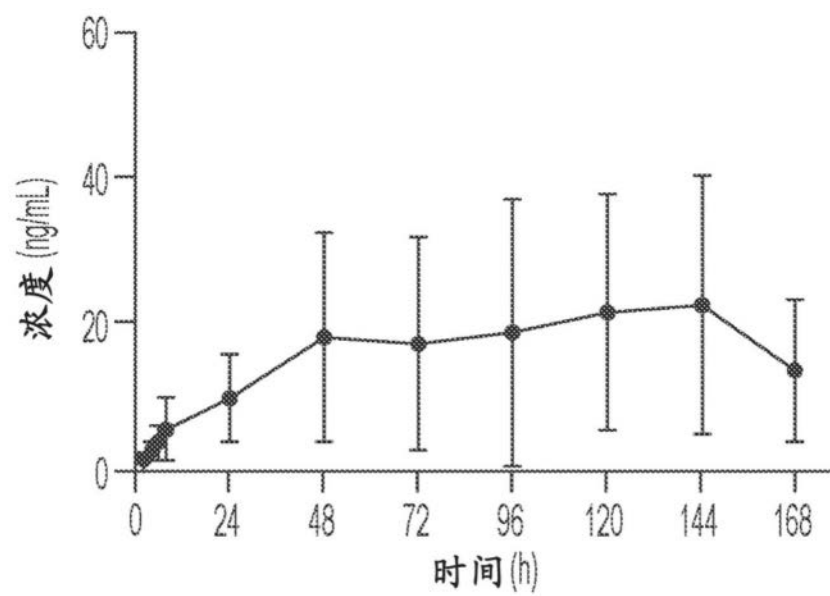


图10D

左美沙酮 HCl LYNX 稳定性, 溶出

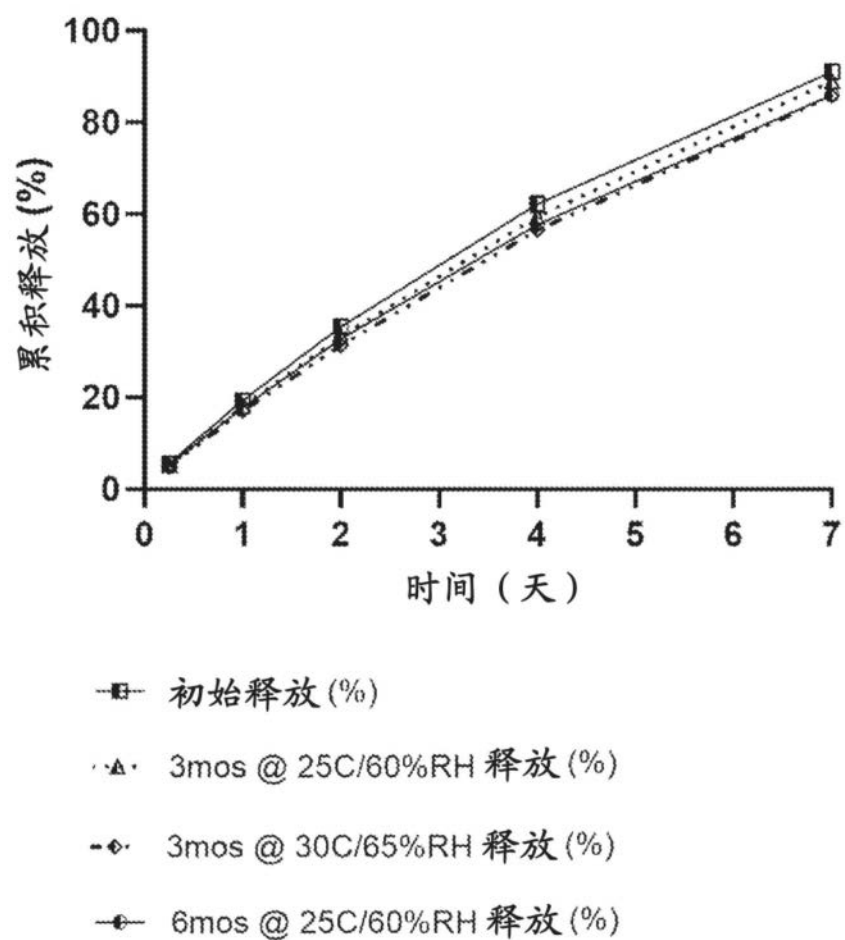


图11

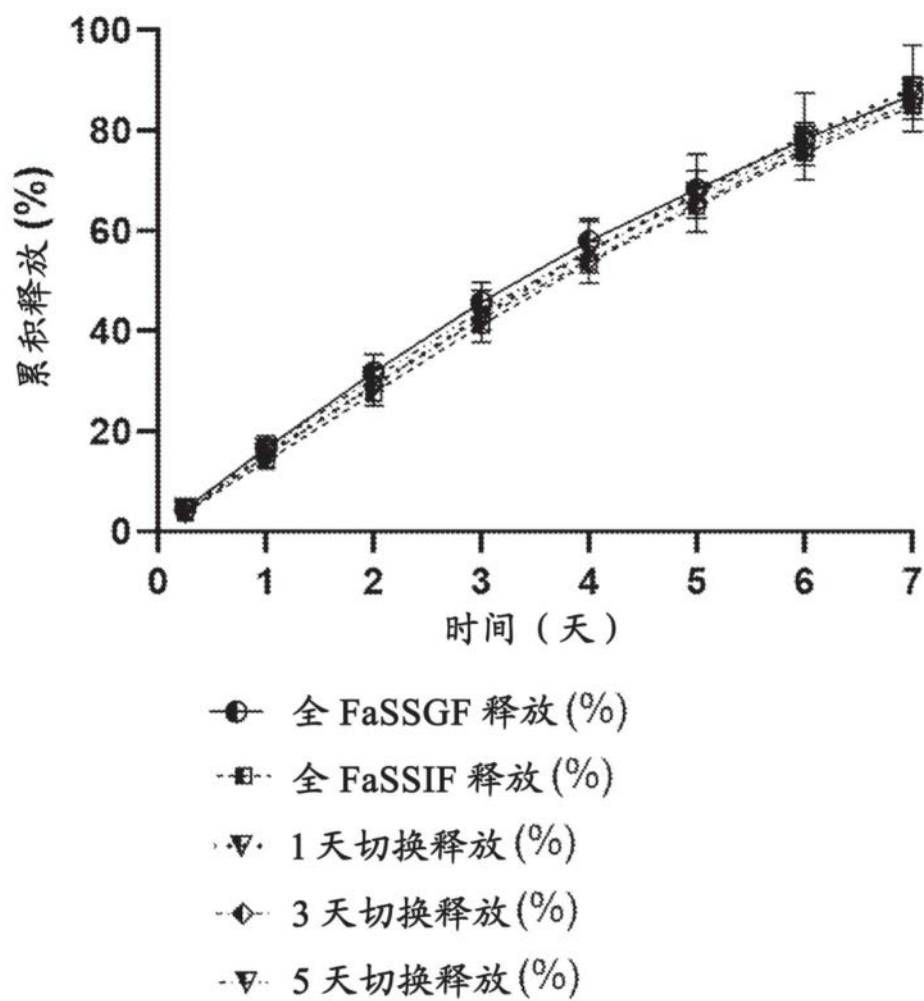


图12