

【公報種別】特許法第17条の2の規定による補正の掲載

【部門区分】第3部門第2区分

【発行日】令和2年11月12日(2020.11.12)

【公表番号】特表2019-532947(P2019-532947A)

【公表日】令和1年11月14日(2019.11.14)

【年通号数】公開・登録公報2019-046

【出願番号】特願2019-516937(P2019-516937)

【国際特許分類】

A 6 1 K 31/13 (2006.01)

A 6 1 K 47/32 (2006.01)

A 6 1 K 47/34 (2017.01)

A 6 1 P 25/00 (2006.01)

A 6 1 P 25/28 (2006.01)

A 6 1 P 25/16 (2006.01)

A 6 1 P 25/18 (2006.01)

A 6 1 P 25/24 (2006.01)

A 6 1 P 31/12 (2006.01)

A 6 1 P 31/16 (2006.01)

A 6 1 K 47/02 (2006.01)

A 6 1 K 47/26 (2006.01)

A 6 1 K 47/10 (2006.01)

A 6 1 K 47/36 (2006.01)

A 6 1 K 47/38 (2006.01)

A 6 1 K 47/14 (2006.01)

A 6 1 K 9/00 (2006.01)

【F I】

A 6 1 K 31/13

A 6 1 K 47/32

A 6 1 K 47/34

A 6 1 P 25/00

A 6 1 P 25/28

A 6 1 P 25/16

A 6 1 P 25/18

A 6 1 P 25/24

A 6 1 P 31/12

A 6 1 P 31/16

A 6 1 K 47/02

A 6 1 K 47/26

A 6 1 K 47/10

A 6 1 K 47/36

A 6 1 K 47/38

A 6 1 K 47/14

A 6 1 K 9/00

【手続補正書】

【提出日】令和2年9月23日(2020.9.23)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む胃内滞留システムであって、ここで

前記胃内滞留システムは、圧縮形状及び非圧縮形状を有し、

前記胃内滞留システムは、中心エラストマーに固定された複数の細長部材を含み、

ここで少なくとも 1 つの細長部材は、

担体ポリマー、

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩、及び

少なくとも 1 つの細長部材の表面にコーティングされた放出速度調節ポリマーフィルムとを含み、

ここで前記胃内滞留システムは、前記アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を特定の胃内滞留期間にわたって放出するように構成されている、上記システム。

【請求項 2】

前記細長部材は、リンカーを介して前記中心エラストマーに固定されており、前記リンカーは、特定の胃内滞留期間後に胃内滞留システムが幽門を通過することを可能にするように、弱化又は劣化するように構成されている、請求項 1 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 3】

少なくとも 1 つの細長部材は、リンカーによって結合された少なくとも 2 つのセグメントを含み、前記リンカーは、特定の胃内滞留期間後に胃内滞留システムが幽門を通過することを可能にするように、弱化又は劣化するように構成されている、請求項 1 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 4】

前記アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、メマンチン、アマンタジン、アダプロミン、ニトロメマンチン、リマンタジン、プロマンタン、トロマンタジン、及びネラメキサン、ならびにメマンチン、アマンタジン、アダプロミン、ニトロメマンチン、リマンタジン、プロマンタン、トロマンタジン、及びネラメキサンのいずれか 1 つの医薬的に許容し得る塩から成る群から選択される、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 5】

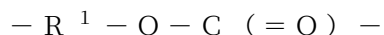
前記アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、メマンチン及びメマンチンの医薬的に許容し得る塩からなる群から選択される、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 6】

前記放出速度調節ポリマーフィルムが 1 つ又はそれ以上のポリエステル物質を含む、請求項 1～3 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 7】

前記ポリマーフィルムが、式：



(式中、 R^1 は、 $C_1 \sim C_{12}$ アルキレン基、2～12 個の炭素原子を含有するエーテル、及び 3～12 個の炭素原子を含有するポリエーテルからなる群から選択される) の繰り返し単位を有するポリエステルを含む、請求項 6 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 8】

前記ポリマーフィルムがポリカプロラク톤を含む、請求項 7 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 9】

前記ポリマーフィルムがプロゲンをさらに含む、請求項 7 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 10】

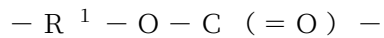
前記ポロゲンが、ポビドン、コポビドン、及びポリオキシシヒマシ油からなる群から選択される、請求項 9 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 11】

前記放出速度調節ポリマーフィルムが 1 つ又はそれ以上のポリエステル物質を含む、請求項 1 ～ 5 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 12】

前記ポリマーフィルムが、式：



(式中、 R^1 は、 $C_{11} \sim C_{112}$ アルキレン基、2 ～ 12 個の炭素原子を含有するエーテル、及び 3 ～ 12 個の炭素原子を含有するポリエーテルからなる群から選択される) の繰り返し単位を有するポリエステルを含む、請求項 11 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 13】

前記ポリマーフィルムがポリカプロラクトン又はポリジオキサノンを含む、請求項 12 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 14】

前記ポリマーフィルムが約 10,000 ～ 約 150,000 Mn のポリカプロラクトンを含む、請求項 13 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 15】

前記ポリマーフィルムが約 80,000 Mn ～ 約 110,000 Mn のポリカプロラクトンを含む、請求項 13 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 16】

前記ポリマーフィルムが約 90,000 Mn のポリカプロラクトンを含む、請求項 13 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 17】

前記ポリマーフィルムが約 1.5 dL/g ～ 約 2.1 dL/g の固有粘度を有するポリカプロラクトンを含む、請求項 13 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 18】

前記ポリマーフィルムがポロゲンをさらに含む、請求項 1 ～ 17 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 19】

前記ポロゲンが、水溶性ポリマー、水溶性小分子、無機塩、又は有機塩を含む、請求項 18 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 20】

前記ポロゲンが約 5 重量% ～ 約 30 重量% の前記フィルムを含む、請求項 18 又は 19 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 21】

請求項 18 ～ 20 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システムであって、前記ポロゲンが、アルカリ金属塩、塩化ナトリウム、臭化ナトリウム、塩化カリウム、硫酸カリウム、リン酸カリウム、安息香酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、クエン酸ナトリウム、硝酸カリウムなど、アルカリ土類金属塩、塩化カルシウム、硝酸カルシウム、遷移金属塩、塩化第 2 鉄、硫酸第 1 鉄、硫酸亜鉛、塩化第 2 銅、サッカライド、糖類、例えばスクロース、グルコース、フルクトース、マンノース、ガラクトース、アルドヘキソース、アルトロース、タロース、ラクトース、セルロース、単糖類、二糖類、水溶性多糖類、ソルビトール、マンニトール、有機脂肪族及び芳香族油、ジオール及びポリオールを、多価アルコール、ポリ(アルキレングリコール)、ポリグリコール、アルキレングリコール、ポリ(a, m)アルキレンジオールエステル、アルキレングリコール、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、水溶性ポリマー材料、ポロキサマー、ヒプロメロース(HPMC)、コリフォール RH40、ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル(PVAc)、ポリエチレングリコール(PEG)、ソルプルス(ポリビニルカプロラクタム、ポリ酢酸ビニル、及びポリエチレングリコールのコポリマー)、コポビドン、オイドラギット(E、RS、

R L)、ポリ(メチルビニルエーテル—alt—無水マレイン酸)、ポリオキシエチレンアルキルエーテル、ポリソルベート、ステアリン酸ポリオキシエチレン、ポリデキストロース、ポリアクリル酸、アルギン酸塩、デンプングリコール酸ナトリウム、架橋ポリアクリル酸(カルボポール)、架橋PVP(クロスポビドン)、架橋セルロース(クロスカルメロース)、ケイ酸カルシウム、キサンタンガム、ジェランガムから成る群から選択される、上記システム。

【請求項22】

前記ポロゲンが、ポビドン、コポビドン、及びポリオキシヒマシ油からなる群から選択される、請求項18～20のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項23】

前記ポリマーフィルムが可塑剤をさらに含む、請求項1～22のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項24】

前記可塑剤が、クエン酸トリエチル、トリアセチン、PEG、ポロキサマー、クエン酸トリブチル、又はセバシン酸ジブチルを含む、請求項23に記載の胃内滞留システム。

【請求項25】

前記可塑剤が、約5重量%～約30重量%のフィルムを含む、請求項23又は請求項24に記載の胃内滞留システム。

【請求項26】

前記ポリマーフィルムが粘着防止剤をさらに含む、請求項1～25のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項27】

前記粘着防止剤が、ステアリン酸マグネシウム、タルク、及びモノステアリン酸グリセロールからなる群から選択される、請求項26に記載の胃内滞留システム。

【請求項28】

前記担体ポリマーがポリラクトンを含む、請求項1～27のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項29】

ポリラクトンがポリカプロラクトンを含む、請求項28に記載の胃内滞留システム。

【請求項30】

ポリカプロラクトンが約60,000～約100,000の平均Mnを有する、請求項29に記載の胃内滞留システム。

【請求項31】

ポリカプロラクトンが約75,000～約85,000の平均Mnを有する、請求項29に記載の胃内滞留システム。

【請求項32】

ポリカプロラクトンが約80,000の平均Mnを有する、請求項29に記載の胃内滞留システム。

【請求項33】

前記細長部材が、少なくとも1種の賦形剤をさらに含む、請求項1～32のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項34】

前記少なくとも1種の賦形剤がポリアルキレングリコールを含む、請求項33に記載の胃内滞留システム。

【請求項35】

前記ポリアルキレングリコールが、ポリエチレングリコール(PEG)、ポリプロピレングリコール(PPG)、及びPEGとPPGとのブロックコポリマーからなる群から選択される、請求項34に記載の胃内滞留システム。

【請求項36】

前記ポリアルキレングリコールがPEGとPPGとのブロックコポリマーを含む、請求

項 3 4 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 3 7】

前記 PEG と PPG とのブロックコポリマーが、 $\text{H}-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_x-(\text{O}-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CH}_2)_y-(\text{OCH}_2\text{CH}_2)_z-\text{OH}$ を含み、 x 及び z は約 101 であり、 y は約 56 である、請求項 3 4 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 3 8】

前記細長部材が酸化防止剤をさらに含む、請求項 1 ～ 3 7 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 3 9】

前記細長部材がシリカをさらに含む、請求項 1 ～ 3 8 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 4 0】

前記中心エラストマーがシリコーンゴムを含む、請求項 1 ～ 3 9 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 4 1】

前記複数の細長部材が少なくとも 3 つの細長部材を含む、請求項 1 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 4 2】

前記複数の細長部材が 6 つの細長部材である、請求項 1 ～ 4 0 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 4 3】

前記システムが、ヒト患者に投与された場合、約 4 日～約 8 日の胃内滞留期間を有する、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 4 4】

前記システムが、ヒト患者に投与された場合、約 7 日～約 10 日の胃内滞留期間を有する、請求項 1 ～ 4 2 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 4 5】

前記システムが、水性環境において最初の 24 時間の間に、前記システム内に存在するアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の初期量の約 10%～20%が溶解することを特徴とする溶解プロファイルを有するように構成されている、請求項 1 ～ 4 4 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 4 6】

前記システムが、水性環境において最初の 48 時間の間に、前記システム内に存在するアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の初期量の約 20%～40%が溶解することを特徴とする溶解プロファイルを有するように構成されている、請求項 1 ～ 4 4 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 4 7】

前記システムが、水性環境において最初の 2 日間に、1 日当たり約 20mg～約 36mg のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を溶出するように構成されている、請求項 1 ～ 4 4 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 4 8】

前記アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、メマンチン又はメマンチンの医薬的に許容し得る塩である、請求項 4 5 ～ 4 7 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 4 9】

前記水性環境が哺乳動物の胃である、請求項 4 5 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 5 0】

前記水性環境がヒト患者の胃である、請求項 4 5 ～ 4 8 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 51】

前記水性環境が、模擬胃液、絶食状態模擬胃液、又は摂食状態模擬胃液である、請求項 45～48 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 52】

請求項 1～51 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システムであって、

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の t_{max} が、約 25 時間 ± 15 時間であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の C_{max}/D (D は、前記胃内滞留システム内のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩のミリグラム単位の総質量である) が、約 $1\text{ ng/mL/mg} \pm 0.5\text{ ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の C_{max}/D' (D' は、胃内滞留期間中に胃内滞留システムから放出されたアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩のミリグラム単位の総質量である) が、約 $1\text{ ng/mL/mg} \pm 0.5\text{ ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後 0～72 時間のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の AUC/D が、約 $55\text{ 時間} \cdot \text{ng/mL/mg} \pm 25\text{ 時間} \cdot \text{ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後 0～72 時間のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の AUC/D' が約 $55\text{ 時間} \cdot \text{ng/mL/mg} \pm 25\text{ 時間} \cdot \text{ng/mL/mg}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容される塩の C_{max} が、約 $30\text{ ng/mL} \pm 15\text{ ng/mL}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、ヒト患者への単一の胃内滞留システムの投与後 0～72 時間のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の AUC が約 $1500\text{ 時間} \cdot \text{ng/mL} \pm 750\text{ 時間} \cdot \text{ng/mL}$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、定常状態のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容される塩の変動 F が約 $40\% \pm 35\%$ であることを特徴とする、ヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{max,ss}$ が約 $140\text{ ng/mL} \pm 50\text{ ng/mL}$ であることを特徴とする、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{min,ss}$ が約 $90\text{ ng/mL} \pm 40\text{ ng/mL}$ である (但し、 $C_{min,ss}$ は $C_{max,ss}$ より小さい) ことを特徴とする、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{ave,ss}$ が約 $115\text{ ng/mL} \pm 15\text{ ng/mL}$ である (但し、 $C_{ave,ss}$ は $C_{min,ss}$ より大きく、 $C_{ave,ss}$ は $C_{max,ss}$ より小さい) ことを特徴とする、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成されるか、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の AUC

τ が約 2750 時間 $\text{ng/mL} \pm 750$ 時間 ng/mL であることを特徴とする、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成される、上記システム。

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{\text{max}, \text{ss}}$ が約 $140 \text{ ng/mL} \pm 50 \text{ ng/mL}$ である、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成され、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{\text{min}, \text{ss}}$ が約 $90 \text{ ng/mL} \pm 40 \text{ ng/mL}$ である、定常状態でヒトのインビボ血漿プロファイルを提供するように構成され（但し、その $C_{\text{min}, \text{ss}}$ は $C_{\text{max}, \text{ss}}$ よりも小さい）、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の $C_{\text{ave}, \text{ss}}$ が約 $115 \text{ ng/mL} \pm 15 \text{ ng/mL}$ である、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成され（但し、 $C_{\text{ave}, \text{ss}}$ は $C_{\text{min}, \text{ss}}$ より大きく、 $C_{\text{ave}, \text{ss}}$ は $C_{\text{max}, \text{ss}}$ より小さい）、又は、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の AUC τ が約 2750 時間 $\text{ng/mL} \pm 750$ 時間 ng/mL である、定常状態のヒトインビボ血漿プロファイルを提供するように構成される、上記システム。

【請求項 53】

前記アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、メマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む、請求項 1～52 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 54】

前記システムが、約 80 mg～約 260 mg のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む、請求項 1～53 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 55】

前記胃内滞留システムが、約 140 mg～約 420 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む、請求項 1～53 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 56】

前記胃内滞留システムが、約 140 mg～約 280 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む、請求項 1～53 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 57】

前記胃内滞留システムが、約 196 mg のメマンチン又はその医薬的に許容し得る塩を含む、請求項 1～53 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 58】

担体ポリマー、

アダマンタン系薬物又はその塩を含む、胃内滞留システムであって、

ここで、模擬胃液内のシステムの 7 日間のインキュベーションにわたって、5 日目にシステムから放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量は、2 日目に放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量の少なくとも約 40% であり、及び

ここで、前記システム内のアダマンタン系薬物の総量の少なくとも約 7% は 2 日目に放出され、アダマンタン系薬物の総量の少なくとも約 7% は 5 日目に放出される、上記システム。

【請求項 59】

担体ポリマー、

アダマンタン系薬物又はその塩を含む、胃内滞留システムであって、

ここで、模擬胃液内のシステムの 7 日間のインキュベーションにわたって、7 日目にシステムから放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量は、1 日目に放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量の少なくとも約 20% であり、及び

ここで、システム内のアダマンタン系薬物の総量の少なくとも約 4% は 1 日目に放出され、アダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約 4% は 7 日目に放出される、上記システム。

【請求項 60】

担体ポリマー、

アダマンタン系薬物又はその塩を含む、胃内滞留システムであって、

ここで、放出速度調節ポリマーフィルムは、1時間にわたる40%エタノール/60%模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、1時間にわたる100%模擬胃液内の同等のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出と比較して、約40%高いか又はそれ以下であるように構成されている、上記システム。

【請求項61】

前記アダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムをさらに含む、請求項58～60のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項62】

担体ポリマー、

アダマンタン系薬物又はその塩、及び

アダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムであって、

ここで前記放出速度調節ポリマーフィルムは、1時間にわたる40%エタノール/60%模擬胃液内の前記システムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、1時間にわたる40%エタノール/60%模擬胃液内の第2のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出よりも少なくとも約40%低くなるように構成され、前記第2のシステムは、担体ポリマーとアダマンタン系薬物又はその塩の同じ組合せを含むが、放出速度調節ポリマーフィルムを欠いている、上記システム。

【請求項63】

担体ポリマー、

アダマンタン系薬物又はその塩、及び

アダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムであって、

ここで前記放出速度調節ポリマーフィルムは、最初の6時間にわたる模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、最初の6時間にわたる模擬胃液内の第2のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出よりも少なくとも約40%低くなるように構成され、この第2のシステムは、担体ポリマーとアダマンタン系薬物又はその塩の同じ組合せを含むが、放出速度調節ポリマーフィルムを欠いており、及び、

ここで7日間にわたる模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、システム内に最初に存在するアダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約60%である、上記システム。

【請求項64】

7日間にわたる模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、システム内に最初に存在するアダマンタン系薬物又はその塩の総量の放出の少なくとも約70%である、請求項63に記載の胃内滞留システム。

【請求項65】

7日間にわたる模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出が、システム内に最初に存在するアダマンタン系薬物又はその塩の総量の放出の少なくとも約80%である、実施態様A63の胃内滞留システム。

【請求項66】

担体ポリマー、

アダマンタン系薬物又はその塩、及び

放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムであって、

ここで前記ポリマーフィルムは、模擬胃液内のシステムからのアダマンタン系薬物又はその塩の放出速度の最良適合線形回帰モデルが、最初の7日間にわたって少なくとも約0.8の決定係数 R^2 を有するように、アダマンタン系薬物又はその塩の放出速度を制御するように構成され、及び

ここで前記システムは、7日間のうちの約40%～約60%の期間内に、アダマンタン系薬物又はその塩の約40%～約60%を放出する、上記システム。

【請求項67】

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と担体ポリマーとを含む複数の細長部材と、

少なくとも1つの細長部材をコーティングする放出速度調節ポリマーフィルムとを含む、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムであって、

ここで、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、前記薬物又はその塩が細長部材全体に分布されるように担体ポリマーと混合され、及び

ここで、複数の細長部材は中心エラストマーに結合されており、及び

ここで、前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出を提供する、上記システム。

【請求項68】

前記細長部材が、賦形剤及び酸化防止剤からなる群から選択される1つ又はそれ以上の追加の成分をさらに含み、

ここで、前記1つ又はそれ以上の追加の成分は、薬物又はその塩及び1つ又はそれ以上の追加の成分が細長部材全体に分布されるように、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩及び担体ポリマーと混合される、請求項67に記載の胃内滞留システム。

【請求項69】

担体ポリマーと、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、存在する場合は1つ又はそれ以上の追加の成分とを溶融し及び一緒に混合することによって、担体ポリマーが、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩、及び存在する場合は1つ又はそれ以上の追加の成分と混合される、請求項67又は請求項68に記載の胃内滞留システム。

【請求項70】

前記細長部材はリンカーを介して前記中心エラストマーに結合され、前記リンカーは弱化又は劣化して、特定の胃内滞留期間の後、胃内滞留システムが幽門を通過することを可能にするように構成される、実施態様A67～69のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項71】

少なくとも1つの細長部材がリンカーによって結合された少なくとも2つのセグメントを含み、前記リンカーは弱化又は劣化して、特定の胃内滞留期間の後、胃内滞留システムが幽門を通過することを可能にするように構成される、請求項67～69のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項72】

前記細長部材をポリマーフィルム配合物の溶液でコーティングしてフィルムコーティングされた細長部材を製造し、

フィルムコーティングされた細長部材を乾燥することにより、

前記放出速度調節ポリマーフィルムが前記細長部材上にコーティングされる、請求項70に記載の胃内滞留システム。

【請求項73】

前記セグメントをポリマーフィルム配合物の溶液でコーティングしてフィルムコーティングされたセグメントを製造し、

フィルムコーティングされたセグメントを乾燥することにより、

前記放出速度調節ポリマーフィルムが前記セグメント上にコーティングされる、請求項71に記載の胃内滞留システム。

【請求項74】

前記コーティングがディップコーティングによって行われる、請求項72又は請求項73に記載の胃内滞留システム。

【請求項75】

前記コーティングがパンコーティングによって行われる、請求項 7 2 又は請求項 7 3 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 7 6】

前記コーティングが噴霧コーティングによって行われる、請求項 7 2 又は請求項 7 3 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 7 7】

前記コーティングが流動床コーティングによって行われる、請求項 7 2 又は請求項 7 3 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 7 8】

ポリマーフィルム配合物の溶液に使用される前記溶媒が有機溶媒を含む、請求項 7 2 ～ 7 7 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 7 9】

ポリマーフィルム配合物に使用される前記溶媒が、酢酸エチル、ジクロロメタン、アセトン、イソプロピルアルコール、又はこれらの任意の組み合わせを含む、請求項 7 8 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 8 0】

ポリマーフィルムと、担体ポリマー及びアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の混合物とを同時押出ししてセグメント又は細長部材を形成することによって調製される、放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムのセグメント、又は放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムの細長部材。

【請求項 8 1】

ポリマーフィルムと、担体ポリマー及びアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の混合物とを同時押出ししてセグメント又は細長部材を形成することを含む、

放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムのセグメント又は放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムの細長部材の、製造方法。

【請求項 8 2】

胃内滞留システムの製造方法であって、

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む薬剤を担体ポリマーと混合して、担体ポリマー—薬物混合物又は担体ポリマー—薬物塩混合物を形成して、薬剤又はその塩が担体ポリマー—薬物混合物又は担体ポリマー—薬物塩混合物全体に分布されるようにする工程と、

担体ポリマー—薬物混合物又は担体ポリマー—薬物塩混合物から複数の細長部材を形成する工程（前記薬剤又はその塩は細長部材全体に分布される）と、

複数の細長部材を放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングする工程と、

複数の細長部材を中心エラストマーに結合させる工程とを含む、上記方法。

【請求項 8 3】

少なくとも 1 つの細長部材が、リンカーによって結合された少なくとも 2 つのセグメントを含み、前記リンカーは、これらが、特定の胃内滞留期間後に各細長部材の少なくとも 2 つのセグメントにもはや結合しないように構成されている、請求項 8 2 に記載の方法。

【請求項 8 4】

胃内滞留システムの製造方法であって、

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩を含む薬剤を担体ポリマーと混合して、担体ポリマー—薬物混合物又は担体ポリマー—薬物塩混合物を形成して、薬剤又はその塩が担体ポリマー—薬物混合物又は担体ポリマー—薬物塩混合物全体に分布されるようにする工程と、

担体ポリマー—薬物混合物又は担体ポリマー—薬物塩混合物から複数のセグメントを形成する工程（前記薬剤又はその塩はセグメント全体に分布される）と、

セグメントを放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングする工程と、

リンカーにより少なくとも２つのセグメントと一緒に結合させて細長部材を作製することにより、複数の細長部材を形成する工程と、

複数の細長部材を中心エラストマーに結合させる工程とを含む、上記方法。

【請求項 ８５】

賦形剤及び酸化防止剤からなる群から選択される１つ又はそれ以上の追加の成分を、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩及び担体ポリマーと混合して、前記薬物又はその塩及び１つ又はそれ以上の追加の成分が、担体ポリマー—薬物混合物又は担体ポリマー—薬物塩混合物全体に分布されるようにする工程をさらに含む、請求項 ８２～８４のいずれか１項に記載の方法。

【請求項 ８６】

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、存在する場合は１つ又はそれ以上の追加の成分との混合が、担体ポリマーと、薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、存在する場合は１つ又はそれ以上の追加の成分とを、一緒に溶融及び混合することを含む、請求項 ８２～８５のいずれか１項に記載の方法。

【請求項 ８７】

細長部材がリンカーを介して中心エラストマーに結合され、リンカーが、特定の胃内滞留期間後にもはや細長部材を中心エラストマーに結合しないように構成される、請求項 ８２～８６のいずれか１項に記載の方法。

【請求項 ８８】

細長部材又はセグメント上への放出速度調節ポリマーフィルムのコーティングが、ポリマーフィルム配合物の溶液で細長部材又はセグメントをコーティングして、フィルムコーティングされた細長部材又はフィルムコーティングされたセグメントを製造する工程と、

フィルムコーティングされた細長部材又はフィルムコーティングされたセグメントを乾燥する工程とを含む、請求項 ８２～８７のいずれか１項に記載の方法。

【請求項 ８９】

前記コーティングがディップコーティングを含む、請求項 ８２～８８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項 ９０】

前記コーティングがパンコーティングを含む、請求項 ８２～８８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項 ９１】

前記コーティングが噴霧コーティングを含む、請求項 ８２～８８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項 ９２】

前記コーティングが流動床コーティングを含む、請求項 ８２～８８のいずれか１項に記載の方法。

【請求項 ９３】

ポリマーフィルム配合物の溶液に使用される溶媒が有機溶媒を含む、請求項 ８８～９２のいずれか１項に記載の方法。

【請求項 ９４】

ポリマーフィルム配合物に使用される溶媒が、酢酸エチル、ジクロロメタン、アセトン、イソプロピルアルコール、又はこれらの任意の組み合わせを含む、請求項 ９３に記載の方法。

【請求項 ９５】

請求項 ８２～９４の方法のいずれかによって作製された胃内滞留システム。

【請求項 ９６】

ポリマーフィルムと、担体ポリマー及びアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の混合物とを同時押出しして、セグメント又は細長部材を形成する工程を含む、

放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムのセグメント又

は放出速度調節ポリマーフィルムでコーティングされた胃内滞留システムの細長部材を製作する方法。

【請求項 97】

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、水性環境において薬物又はその塩の持続放出を提供するように改変された成分とを含む、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムであって、

水性環境において最初の 24 時間の間にシステム内に存在する薬物の初期量の約 10%～20%が溶解することを特徴とする溶解プロファイルを有する、上記システム。

【請求項 98】

前記システムが、水性環境において最初の 48 時間の間にシステム内に存在する薬物の初期量の約 20%～40%が溶解することを特徴とする溶出プロファイルを有する、請求項 97 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 99】

前記システムが、水性環境において 1 日当たり約 20 mg～約 36 mg の薬物を溶出する、請求項 97 又は請求項 98 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 100】

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩がメマンチン又はメマンチンの医薬的に許容し得る塩である、請求項 97～99 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 101】

水性環境がヒト患者の胃である、請求項 97～100 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 102】

水性環境が模擬胃液である、請求項 97～100 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 103】

前記システムが、ヒト患者に投与された場合、少なくとも約 4 日間の胃内滞留期間を有する、請求項 97～101 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 104】

前記システムが約 7 日間の胃内滞留期間を有する、請求項 103 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 105】

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、薬物又はその塩の持続放出を提供するように改変された成分と混合されている、請求項 97～104 のいずれか 1 項に記載の胃内滞留システム。

【請求項 106】

薬物又はその塩の持続放出を提供するように改変された成分が、担体ポリマー及び少なくとも 1 種の賦形剤を含む、請求項 105 に記載の胃内滞留システム。

【請求項 107】

治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩と、水性環境においてアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出を提供するように改変された成分とを含む、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムであって、

水性環境において最初の 24 時間の間に、システム内に存在するアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の初期量の約 10%～20%が溶解することを特徴とする溶解プロファイルを有する、上記システム。

【請求項 108】

セグメントが、

担体ポリマー、

アダマンタン系薬物又はその塩、及び

アダマンタン系薬物の放出速度を制御するように構成された放出速度調節ポリマーフィルムを含む、胃内滞留システムのセグメントであって、

模擬胃液内でのセグメントの7日間のインキュベーションにわたって、5日目にセグメント放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量は、2日目に放出されるアダマンタン系薬物又はその塩の量の少なくとも約40%であり、及び、

セグメント内のアダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約7%は2日目に放出され、アダマンタン系薬物又はその塩の総量の少なくとも約7%は5日目に放出される、上記セグメント。

【請求項109】

複数の細長部材を含む、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムであって、

少なくとも1つの細長部材が治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩及び担体ポリマーを含み、

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、前記薬物又はその塩が少なくとも1つの細長部材全体に分布されるように、担体ポリマーと混合され、

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、少なくとも1つの細長部材の約40重量%～約60重量%を占め、

複数の細長部材は中心エラストマーに結合され、

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出を提供する、上記システム。

【請求項110】

少なくとも1つの細長部材が治療有効量のアダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩及び担体ポリマーを含む複数の細長部材と、

少なくとも1つの細長部材をコーティングする放出速度調節ポリマーフィルムとを含む、持続放出薬物剤形を提供する胃内滞留システムであって、ここで

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、前記薬物又はその塩が少なくとも1つの細長部材全体に分布されるように担体ポリマーと混合され、

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、少なくとも1つの細長部材の約40重量%～約60重量%を占め、

複数の細長部材は中心エラストマーに結合され、そして

前記胃内滞留システムは、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩の持続放出を提供する、上記システム。

【請求項111】

請求項1～57、67～79、95、97～107、109、若しくは110のいずれか1つの胃内滞留システム、又は請求項80若しくは請求項108のセグメントであって、

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、請求項1～57、67～79、95、97～107、109、若しくは110の少なくとも1つの細長部材の約40重量%～約60重量%、又は請求項80又は請求項108のセグメントの約40重量%～約60重量%を占めるが、但し少なくとも1つの細長部材又はセグメントに結合された任意のエラストマー又はリンカーの重量は除かれる、上記システム又はセグメント。

【請求項112】

請求項1～57、67～79、95、97～107、109、若しくは110のいずれか1つの胃内滞留システム、又は請求項80若しくは請求項108のセグメントであって、アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩は、請求項1～57、67～79、95、97～107、109、若しくは110の少なくとも1つの細長部材の約51重量%～約60重量%、又は請求項80若しくは請求項108のセグメントの約51重量%～約60重量%を占める、上記システム又はセグメント。

【請求項113】

アダマンタン系薬物又はその医薬的に許容し得る塩が、担体ポリマーの重量の約67重量%～約150重量%の量で存在する、請求項58～66のいずれか1項に記載の胃内滞留システム。

【請求項114】

神経障害又は精神障害の治療を必要とする被験体における神経障害又は精神障害を治療するための、請求項 1～79、95、97～107、109、110、又は113のいずれか1項に記載の胃内滞留システムであって、当該被験体に投与される、システム。

【請求項 115】

神経障害又は精神障害が中枢神経系障害である、請求項 114 に記載の システム。

【請求項 116】

神経障害又は精神障害がアルツハイマー病である、請求項 114 に記載の システム。

【請求項 117】

神経障害又は精神障害が認知症である、請求項 114 に記載の システム。

【請求項 118】

神経障害又は精神障害が、レビー小体型認知症、H I V 関連認知症、血管性認知症、器質性脳症候群、痙縮、脳卒中又は脳卒中の結果として生じる影響、自閉症スペクトラム障害、パーキンソン病、神経因性疼痛、注意欠陥／多動性障害（A D H D）、強迫性障害（O C D）、又は大うつ病である、請求項 114 に記載の システム。

【請求項 119】

胃内滞留システムが、少なくとも約1ヶ月の期間にわたってほぼ1週間に1回の頻度で患者に投与される、請求項 114～118 のいずれか1項に記載の システム。

【請求項 120】

緑内障の治療を必要とする被験体における緑内障を治療するための、請求項 1～79、95、109、110、又は113のいずれか1項に記載の胃内滞留システムであって、当該被験体に投与される、システム。

【請求項 121】

ウイルス感染症の治療を必要とする被験体におけるウイルス感染症を治療するための、請求項 1～79、95、109、110、又は113のいずれか1項に記載の胃内滞留システムであって、当該被験体に投与される、システム。

【請求項 122】

ウイルス感染症がインフルエンザである、請求項 121 に記載の システム。

【請求項 123】

被験体がヒトである、請求項 114～122 のいずれか1項に記載の システム。