

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2022-525482

(P2022-525482A)

(43)公表日 令和4年5月16日(2022.5.16)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)
A 6 1 K	9/52 (2006.01)	A 6 1 K	9/52	4 C 0 7 6
A 6 1 K	47/10 (2006.01)	A 6 1 K	47/10	
A 6 1 K	47/42 (2017.01)	A 6 1 K	47/42	
A 6 1 K	47/36 (2006.01)	A 6 1 K	47/36	
A 6 1 K	47/38 (2006.01)	A 6 1 K	47/38	
		審査請求	未請求	予備審査請求 未請求 (全63頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2021-556624(P2021-556624)	(71)出願人	518137726	
(86)(22)出願日	令和2年3月19日(2020.3.19)		リンドラ セラビューティクス, インコ	
(85)翻訳文提出日	令和3年11月9日(2021.11.9)		ーポレイティド	
(86)国際出願番号	PCT/US2020/023710		アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0	
(87)国際公開番号	WO2020/191231		2 4 7 2, ウォータータウン, グローブ	
(87)国際公開日	令和2年9月24日(2020.9.24)		ストリート 6 5, スイート 3 0 1	
(31)優先権主張番号	62/821,361	(74)代理人	100099759	
(32)優先日	平成31年3月20日(2019.3.20)		弁理士 青木 篤	
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(74)代理人	100123582	
			弁理士 三橋 真二	
(81)指定国・地域	AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA	(74)代理人	100117019	
	,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(		弁理士 渡辺 陽一	
	AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,A	(74)代理人	100141977	
	T,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR		弁理士 中島 勝	
	,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,	(74)代理人	100138210	
	最終頁に続く			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 胃内滞留剤形用のコーティング

(57)【要約】

折り畳まれた形態の胃内滞留システム、及びこの折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムをエンローブ処理するコーティングを備え、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、この折り畳まれた形態の胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、この胃内滞留システムに開いた形態をとらせるよう構成される、エンローブ処理した胃内滞留剤形を提供する。このコーティングは、水、可塑剤、ゲル化剤、及び／又はポリマーを含む。

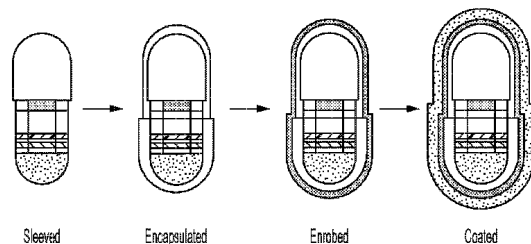


FIG. 9

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

エンローブ処理した胃内滞留剤形であって、前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、折り畳まれた形態の胃内滞留システム、及び前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理するコーティングを備え、前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、前記胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせるよう構成される、エンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 2】

前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングの厚さは、50～250 μm である、請求項 1 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 3】

前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに回転ダイカプセル封入工程を使用して適用される、請求項 1 又は 2 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 4】

前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、ソフトジェル型シェル材料を含む、請求項 1～3 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 5】

前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、気密性のシールを提供する、請求項 1～4 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 6】

前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、水、可塑剤、及びゲル化剤を含む、請求項 1～5 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 7】

前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、5～10 重量%の水を含む、請求項 6 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 8】

前記可塑剤は、グリセリン又はソルビトールのうち 1 つ又は複数を含む、請求項 6 又は 7 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 9】

前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、20～60 重量%の可塑剤を含む、請求項 6～8 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 10】

前記ゲル化剤は、ゼラチン、プルラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はジャガイモデンプンのうち 1 つ又は複数である、請求項 6～9 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 11】

前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、35～75 重量%のゲル化剤を含む、請求項 6～10 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 12】

前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、ポリマーを含む、請求項 1～11 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

10

20

30

40

50

【請求項 13】

前記ポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む、請求項 12 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 14】

前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、10～50重量%のポリマーを含む、請求項 12 又は 13 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 15】

鞘を備え、前記鞘は、前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムの少なくとも一部を囲む、請求項 1～14 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 16】

前記鞘は、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも1つを含む、請求項 15 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 17】

前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをカプセル封入するカプセルを含む、請求項 1～16 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 18】

前記カプセルは、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも1つを含む、請求項 17 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 19】

前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティング上にコーティングを含む、請求項 1～18 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 20】

前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティング上の前記コーティングは、逆腸溶性ポリマーを含む、請求項 19 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 21】

前記逆腸溶性ポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む、請求項 20 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 22】

前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティング上の前記コーティングは、粘着防止剤を含む、請求項 19～21 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 23】

前記粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも1つを含む、請求項 19 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 24】

前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティング上の前記コーティングは、可塑剤を含む、請求項 19～23 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 25】

前記可塑剤は、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ハロゲン化フェニル、又はポロキサマーのうち少なくとも1つを含む、請求項 24 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 26】

前記可塑剤は、トリアセチン又はセバシン酸ジブチルのうち少なくとも1つを含む、請求項 24 又は 25 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 27】

10

20

30

40

50

前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティング上の前記コーティングは、水和補助剤を含む、請求項 19～26 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 28】

前記水和補助剤は、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体、ポリエチレングリコール、マンニトール、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのうち少なくとも 1 つを含む、請求項 27 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 29】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 7.0 環境に暴露すると、少なくとも 20 分で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、請求項 1～28 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 30】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 7.0 環境に暴露すると、少なくとも 30 分で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、請求項 1～29 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 31】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 3.0 環境に暴露すると、20 分未満で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、請求項 1～30 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 32】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 3.0 環境に暴露すると、15 分未満で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、請求項 1～31 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 33】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、患者を治療するために使用される、請求項 1～32 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 34】

前記患者はヒトである、請求項 33 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 35】

胃内滞留システムをエンローブ処理するためのコーティングであって、前記コーティングは、

5～10 重量%の水、

20～60 重量%の可塑剤、及び

35～75 重量%のゲル化剤を含む、コーティング。

【請求項 36】

前記コーティングは、折り畳まれた形態の胃内滞留システムをエンローブ処理してエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成するよう構成され、そして前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせるよう構成される、請求項 35 に記載のコーティング。

【請求項 37】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形の前記コーティングの厚さは、50～250 μm である、請求項 36 に記載のコーティング。

【請求項 38】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形の前記コーティングは、前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに回転ダイカプセル封入工程を使用して適用される、請求項 36 又は 37 に記載のコーティング。

【請求項 39】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形の前記コーティングは、ソフトジェル型シェル材料を含む、請求項 36～38 のいずれか一項に記載のコーティング。

10

20

30

40

50

【請求項 40】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形の前記コーティングは、気密性のシールを提供する、請求項 36～39 のいずれか一項に記載のコーティング。

【請求項 41】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 7.0 環境に暴露すると、少なくとも 20 分で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、請求項 36～40 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 42】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 7.0 環境に暴露すると、少なくとも 30 分で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、請求項 36～41 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 43】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 3.0 環境に暴露すると、20 分未満で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、請求項 36～42 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 44】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 3.0 環境に暴露すると、15 分未満で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、請求項 36～43 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 45】

前記可塑剤は、グリセリン又はソルビトールのうち少なくとも 1 つを含む、請求項 35～44 のいずれか一項に記載のコーティング。

【請求項 46】

前記ゲル化剤は、ゼラチン、プルラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はジャガイモデンプンのうち 1 つ又は複数である、請求項 35～45 のいずれか一項に記載のコーティング。

【請求項 47】

ポリマーを含む、請求項 35～46 のいずれか一項に記載のコーティング。

【請求項 48】

前記ポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む、請求項 47 に記載のコーティング。

【請求項 49】

10～50 重量 % のポリマーを含む、請求項 47 又は 48 に記載のコーティング。

【請求項 50】

請求項 35～47 のいずれか一項に記載の胃内滞留システムをエンローブ処理するためのコーティングを含むエンローブ処理した胃内滞留剤形であって、前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、患者を治療するために使用される、エンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 51】

前記患者はヒトである、請求項 50 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 52】

折り畳まれた形態の胃内滞留システムをコーティングでエンローブ処理してエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成することを含む、エンローブ処理した胃内滞留剤形の製造方法。

【請求項 53】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせるよう構成される、請求項 52 に記載の方法。

【請求項 54】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形上の前記コーティングの厚さは、50～250 μm である、請求項 52 又は 53 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 5 5】

折り畳まれた形態の胃内滞留システムをコーティングでエンローブ処理してエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成することは、回転ダイカプセル封入工程を含む、請求項 5 2 ～ 5 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 6】

前記コーティングは、ソフトジェル型シェル材料を含む、請求項 5 2 ～ 5 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 7】

前記コーティングは、気密性のシールを提供する、請求項 5 2 ～ 5 6 のいずれか一項に記載の方法。

10

【請求項 5 8】

エンローブ処理する前に前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムを鞘で拘束することを含む、請求項 5 2 ～ 5 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5 9】

前記鞘は、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも 1 つを含む、請求項 5 8 に記載の方法。

【請求項 6 0】

エンローブ処理する前に前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをカプセルでカプセル封入することを含む、請求項 5 2 ～ 5 9 のいずれか一項に記載の方法。

20

【請求項 6 1】

前記カプセルは、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも 1 つを含む、請求項 6 0 に記載の方法。

【請求項 6 2】

前記コーティングは、水、可塑剤、及びゲル化剤を含む、請求項 5 2 ～ 6 1 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 3】

前記コーティングは、5 ～ 10 重量 % の水を含む、請求項 6 2 に記載の方法。

【請求項 6 4】

前記可塑剤は、グリセリン又はソルビトールのうち 1 つ又は複数を含む、請求項 6 2 又は 6 3 に記載の方法。

30

【請求項 6 5】

前記コーティングは、20 ～ 60 重量 % の可塑剤を含む、請求項 6 2 ～ 6 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 6】

前記ゲル化剤は、ゼラチン、プルラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はジャガイモデンプンのうち 1 つ又は複数である、請求項 6 2 ～ 6 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 7】

前記コーティングは、35 ～ 75 重量 % ゲル化剤を含む、請求項 6 2 ～ 6 6 のいずれか一項に記載の方法。

40

【請求項 6 8】

前記コーティングは、ポリマーを含む、請求項 5 2 ～ 6 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6 9】

前記ポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む、請求項 6 8 に記載の方法。

【請求項 7 0】

前記コーティングは、10 ～ 50 重量 % のポリマーを含む、請求項 6 8 又は 6 9 に記載の方法。

【請求項 7 1】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形を逆腸溶性コーティングでコーティングすることを含む、請求項 5 2 ～ 7 0 のいずれか一項に記載の方法。

50

【請求項 7 2】

前記逆腸溶性コーティングは、逆腸溶性ポリマー、粘着防止剤、及び可塑剤を含む、請求項 7 1 に記載の方法。

【請求項 7 3】

前記粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも 1 つを含む、請求項 7 2 に記載の方法。

【請求項 7 4】

前記可塑剤は、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ハロゲン化フェニル、又はポロキサマーのうち少なくとも 1 つを含む、請求項 7 2 又は 7 3 に記載の方法。

10

【請求項 7 5】

前記可塑剤は、トリアセチン又はセバシン酸ジブチルのうち少なくとも 1 つを含む、請求項 7 2 ～ 7 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 6】

前記逆腸溶性コーティングは、水和補助剤を含む、請求項 7 2 ～ 7 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 7】

前記水和補助剤は、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体、ポリエチレングリコール、マンニトール、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのうち少なくとも 1 つを含む、請求項 7 6 に記載の方法。

20

【請求項 7 8】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 7.0 環境に暴露すると、少なくとも 20 分で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、請求項 5 3 ～ 7 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7 9】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 7.0 環境に暴露すると、少なくとも 30 分で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、請求項 5 3 ～ 7 8 のいずれか一項に記載の方法。

30

【請求項 8 0】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 3.0 環境に暴露すると、20 分未満で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、請求項 5 3 ～ 7 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 1】

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 3.0 環境に暴露すると、15 分未満で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、請求項 5 3 ～ 8 0 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 8 2】

エンローブ処理した胃内滞留剤形は、患者を治療するために使用される、請求項 5 2 ～ 8 1 のいずれか一項に記載の方法を使用して製造されたエンローブ処理した胃内滞留剤形。

40

【請求項 8 3】

前記患者はヒトである、請求項 8 2 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 8 4】

コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形であって、前記コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形は、

エンローブ処理した胃内滞留システム、及び

前記エンローブ処理した胃内滞留システムをコーティングする逆腸溶性ポリマーを含むコーティングを備え、

【数 1】

50

$$\frac{\text{コーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていないエンロープ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}} \leq 0.8$$

である、コーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 85】

前記コーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数は、0.3未満である、請求項 84 に記載のコーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 86】

前記コーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形の前記静止摩擦係数は、0.2未満である、請求項 84 又は 85 に記載のコーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 87】

前記コーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形の前記静止摩擦係数は、0.1未満である、請求項 84 ～ 86 のいずれか一項に記載のコーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 88】

【数 2】

$$\frac{\text{コーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていないエンロープ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}} \leq 0.5$$

である、請求項 84 ～ 87 のいずれか一項に記載のコーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 89】

前記コーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形の前記静止摩擦係数は、コーティングされていないエンロープ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数より少なくとも 0.08 小さい、請求項 84 ～ 88 のいずれか一項に記載のコーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 90】

前記コーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形の前記静止摩擦係数は、コーティングされていないエンロープ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数より少なくとも 0.15 小さい、請求項 84 ～ 89 のいずれか一項に記載のコーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 91】

前記コーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形の前記静止摩擦係数は、コーティングされていないエンロープ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数より少なくとも 0.2 小さい、請求項 84 ～ 90 のいずれか一項に記載のコーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 92】

前記逆腸溶性ポリマーは、ポリメタクリレートを含む、請求項 84 ～ 91 のいずれか一項に記載のコーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 93】

10 ～ 50 重量%の逆腸溶性ポリマーを含む、請求項 84 ～ 92 のいずれか一項に記載のコーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 94】

前記コーティングは、粘着防止剤を含む、請求項 84 ～ 93 のいずれか一項に記載のコーティングされたエンロープ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 9 5】

前記粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも1つを含む、請求項 8 4～9 4 のいずれか一項に記載のコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【請求項 9 6】

5～30重量%の粘着防止剤を含む、請求項 9 4 又は 9 5 に記載のコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、コーティング、より具体的には、胃内滞留システム及び胃内滞留剤形用のコーティングに関する。

【背景技術】

【0002】

関連出願の相互参照

本願は、2019年3月20日に出願された米国特許仮出願第62／821,361号の優先権を主張する。本願の全内容は参照により本明細書に援用される。

【0003】

胃内滞留システムは、数日から数週間、又はさらに長い期間胃の中に残留することができる治療薬の送達システムであり、この期間中治療薬を胃腸管内における吸収のために胃内滞留システムから溶出することができる。胃内滞留システムは典型的には、患者の胃にカプセルで投与されるよう設計される。カプセル封入された胃内滞留システムは、嚥下され、又は代替りの投与方法（例えば、栄養管又は胃管）によって胃の中へ導入される。カプセルが胃の中で溶解すると、胃内滞留システムは、胃の中に残留し、所望の滞留時間（3日間、7日間、2週間など）にわたって幽門弁の通過に抵抗する大きさに拡張又は展開する。一旦所望の滞留時間が経過すると、拡張した又は展開した薬剤送達デバイスは、幽門弁を通過し、患者から排出される小さな断片に分解される。

【発明の概要】

【0004】

胃内滞留システム用のコーティングを提供する。胃内滞留システム用のコーティングを使用するエンローブ処理した胃内滞留剤形の調製方法も提供する。特に、本明細書中に記載されるコーティングを使用すると、エンローブ処理した胃内滞留剤形の胃内滞留システムを所定の時点で胃腸管内部の所定の位置で（すなわち、胃の中で）確実に展開するのに役立つことができる。例えば、本明細書中に提供するコーティングを使用すると、胃内滞留システムの配置が早すぎ（例えば、食道の中で）、閉塞を生じる危険を最小化することができる。本明細書中に記載されるコーティングを使用するとまた、胃内滞留システムが胃を通過し、胃腸管内で遅れて（すなわち、腸）拡張又は展開し、閉塞を生じる可能性を最小化してもよい。さらに、本明細書中に提供するコーティングを使用すると、胃内滞留システムが全く展開せずに胃腸管を通過する危険を最小化する。これらの起こり得る事態の各々においては、治療薬は意図したように患者に送達されない。

【0005】

上で記載した通り、胃内滞留システムは典型的には、患者にカプセルで投与されるよう設計される。このカプセルは、嚥下により、栄養管により、胃管により、又はその他の方法により、胃まで輸送されてもよい。しかしながら、コーティング、特に気密性のシールを提供するコーティングを使用すると、カプセルとは異なり、不正開封を防止する利益がある。したがって、コーティング中にエンローブ処理してエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成する胃内滞留システムを使用すると、患者（又は別の人間）が胃内滞留システムを不正開封するのを防ぐことができる。

【0006】

本明細書中に提供するエンローブ処理した胃内滞留剤形は、胃内滞留システムを崩壊した

10

20

30

40

50

又は折り畳まれた形態に拘束するための鞘又はバンドを含んでもよい。いくつかの実施形態において、拘束した胃内滞留システムをコーティングでエンローブ処理してエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成してもよい。

【0007】

同様に、本明細書中に提供するエンローブ処理した胃内滞留剤形の調製方法は、折り畳まれた胃内滞留システムを鞘で拘束することを含むことができる。いくつかの実施形態において、方法は、拘束した胃内滞留システムをコーティングでエンローブ処理してエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成することを含むことができる。いくつかの実施形態において、胃内滞留剤形の調製方法はまた、エンローブ処理したコーティングの溶解を促進し、患者の胃の内部での胃内滞留システムの放出を促進するために、エンローブ処理した胃内滞留剤形を逆腸溶性コーティングでコーティングすることを含んでもよい。

10

【0008】

いくつかの実施形態において、エンローブ処理した胃内滞留剤形が提供され、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、折り畳まれた形態の胃内滞留システム、及びこの折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムをエンローブ処理するコーティングを備え、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、この胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、この胃内滞留システムに開いた形態をとらせるよう構成される。

【0009】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムをエンローブ処理するこのコーティングの厚さは、50～250 μm である。

20

【0010】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムをエンローブ処理するこのコーティングは、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムに回転ダイカブセル封入工程を使用して適用される。

【0011】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムをエンローブ処理するこのコーティングは、ソフトジェル型シェル材料を含む。

【0012】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムをエンローブ処理するこのコーティングは、気密性のシールを提供する。

30

【0013】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムをエンローブ処理するこのコーティングは、水、可塑剤、及びゲル化剤を含む。

【0014】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムをエンローブ処理するこのコーティングは、5～10重量%の水を含む。

40

【0015】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この可塑剤は、グリセリン又はソルビトールのうち1つ又は複数を含む。

【0016】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムをエンローブ処理するこのコーティングは、20～60重量%の可塑剤を含む。

【0017】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このゲル化剤は、ゼラ

50

チン、プルラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はジャガイモデンプンのうち1つ又は複数である。

【0018】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムをエンローブ処理するこのコーティングは、35～75重量%のゲル化剤を含む。

【0019】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムをエンローブ処理するこのコーティングは、ポリマーを含む。

【0020】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む。

【0021】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムをエンローブ処理するこのコーティングは、10～50重量%のポリマーを含む。

【0022】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、鞘を備え、この鞘は、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムの少なくとも一部を囲む。

【0023】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この鞘は、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも1つを含む。

【0024】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、エンローブ処理した胃内滞留剤形は、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムをカプセル封入するカプセルを含む。

【0025】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このカプセルは、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも1つを含む。

【0026】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、エンローブ処理した胃内滞留剤形は、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムをエンローブ処理するこのコーティング上にコーティングを含む。

【0027】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この胃内滞留システムをエンローブ処理するこのコーティング上のこのコーティングは、逆腸溶性ポリマーを含む。

【0028】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この逆腸溶性ポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む。

【0029】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この胃内滞留システムをエンローブ処理するこのコーティング上のこのコーティングは、粘着防止剤を含む。

【0030】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも1つを含む。

【0031】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この胃内滞留システム

10

20

30

40

50

をエンローブ処理するこのコーティング上のこのコーティングは、可塑剤を含む。

【0032】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この可塑剤は、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ハロゲン化フェニル、又はポロキサマーのうち少なくとも1つを含む。

【0033】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この可塑剤は、トリアセチン又はセバシン酸ジブチルのうち少なくとも1つを含む。

【0034】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この胃内滞留システムをエンローブ処理するこのコーティング上のこのコーティングは、水和補助剤を含む。

【0035】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この水和補助剤は、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体、ポリエチレングリコール、マンニトール、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのうち少なくとも1つを含む。

【0036】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH7.0環境に暴露すると、少なくとも20分でこの折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムに開いた形態をとらせる。

【0037】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH7.0環境に暴露すると、少なくとも30分でこの折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムに開いた形態をとらせる。

【0038】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH3.0環境に暴露すると、20分未満でこの折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムに開いた形態をとらせる。

【0039】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH3.0環境に暴露すると、15分未満でこの折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムに開いた形態をとらせる。

【0040】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、患者を治療するために使用される。

【0041】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この患者はヒトである。

【0042】

いくつかの実施形態において、胃内滞留システムをエンローブ処理するためのコーティングが提供され、このコーティングは、5~10重量%の水、20~60重量%の可塑剤、及び35~75重量%のゲル化剤を含む。

【0043】

コーティングのいくつかの実施形態において、このコーティングは、折り畳まれた形態の胃内滞留システムをエンローブ処理してエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成するように構成され、そしてこのエンローブ処理した胃内滞留剤形は、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システ

10

20

30

40

50

ムに開いた形態をとらせるよう構成される。

【0044】

コーティングのいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形のこのコーティングの厚さは、50～250 μmである。

【0045】

コーティングのいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形のこのコーティングは、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムに回転ダイカプセル封入工程を使用して適用される。

【0046】

コーティングのいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形のこのコーティングは、ソフトジェル型シェル材料を含む。

10

【0047】

コーティングのいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形のこのコーティングは、気密性のシールを提供する。

【0048】

コーティングのいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH7.0環境に暴露すると、少なくとも20分でこの折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムに開いた形態をとらせる。

【0049】

コーティングのいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH7.0環境に暴露すると、少なくとも30分でこの折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムに開いた形態をとらせる。

20

【0050】

コーティングのいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH3.0環境に暴露すると、20分未満でこの折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムに開いた形態をとらせる。

【0051】

コーティングのいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH3.0環境に暴露すると、15分未満でこの折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムに開いた形態をとらせる。

30

【0052】

コーティングのいくつかの実施形態において、この可塑剤は、グリセリン又はソルビトールのうち少なくとも1つを含む。

【0053】

コーティングのいくつかの実施形態において、このゲル化剤は、ゼラチン、プルラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はジャガイモデンプンのうち1つ又は複数である。

【0054】

コーティングのいくつかの実施形態において、このコーティングは、ポリマーを含む。

【0055】

コーティングのいくつかの実施形態において、このポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む。

40

【0056】

コーティングのいくつかの実施形態において、このコーティングは、10～50重量%のポリマーを含む。

【0057】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供するいずれかの実施形態に記載の胃内滞留システムをエンローブ処理するためのコーティングを含むエンローブ処理した胃内滞留剤形が提供され、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、患者を治療するために使用される。

50

【0058】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この患者はヒトである。

【0059】

いくつかの実施形態において、エンローブ処理した胃内滞留剤形の製造方法が提供され、この方法は、折り畳まれた形態の胃内滞留システムをコーティングでエンローブ処理してエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成することを含む。

【0060】

方法のいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、この折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムに開いた形態をとらせるよう構成される。

【0061】

方法のいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形上のこのコーティングの厚さは、50～250 μmである。

【0062】

方法のいくつかの実施形態において、折り畳まれた形態の胃内滞留システムをコーティングでエンローブ処理してエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成することは、回転ダイカブセル封入工程を含む。

【0063】

方法のいくつかの実施形態において、このコーティングは、ソフトジェル型シェル材料を含む。

【0064】

方法のいくつかの実施形態において、このコーティングは、気密性のシールを提供する。

【0065】

方法のいくつかの実施形態において、この方法は、エンローブ処理する前にこの折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムを鞘で拘束することを含む。

【0066】

方法のいくつかの実施形態において、この鞘は、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも1つを含む。

【0067】

方法のいくつかの実施形態において、この方法は、エンローブ処理する前にこの折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムをカプセルでカプセル封入することを含む。

【0068】

方法のいくつかの実施形態において、このカプセルは、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも1つを含む。

【0069】

方法のいくつかの実施形態において、このコーティングは、水、可塑剤、及びゲル化剤を含む。

【0070】

方法のいくつかの実施形態において、このコーティングは、5～10重量%の水を含む。

【0071】

方法のいくつかの実施形態において、この可塑剤は、グリセリン又はソルビトールのうち1つ又は複数を含む。

【0072】

方法のいくつかの実施形態において、このコーティングは、20～60重量%の可塑剤を含む。

【0073】

方法のいくつかの実施形態において、このゲル化剤は、ゼラチン、プルラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はジャガイモデンプンのうち1つ又は複数である。

【0074】

10

20

30

40

50

方法のいくつかの実施形態において、このコーティングは、35～75重量%ゲル化剤を含む。

【0075】

方法のいくつかの実施形態において、このコーティングは、ポリマーを含む。

【0076】

方法のいくつかの実施形態において、このポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む。

【0077】

方法のいくつかの実施形態において、このコーティングは、10～50重量%のポリマーを含む。

【0078】

方法のいくつかの実施形態において、この方法は、このエンローブ処理した胃内滞留剤形を逆腸溶性コーティングでコーティングすることを含む。

【0079】

方法のいくつかの実施形態において、この逆腸溶性コーティングは、逆腸溶性ポリマー、粘着防止剤、及び可塑剤を含む。

【0080】

方法のいくつかの実施形態において、この粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも1つを含む。

【0081】

方法のいくつかの実施形態において、この可塑剤は、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ハロゲン化フェニル、又はポロキサマーのうち少なくとも1つを含む。

【0082】

方法のいくつかの実施形態において、この可塑剤は、トリアセチン又はセバシン酸ジブチルのうち少なくとも1つを含む。

【0083】

方法のいくつかの実施形態において、この逆腸溶性コーティングは、水和補助剤を含む。

【0084】

方法のいくつかの実施形態において、この水和補助剤は、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体、ポリエチレングリコール、マンニトール、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのうち少なくとも1つを含む。

【0085】

方法のいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH7.0環境に暴露すると、少なくとも20分でこの折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムに開いた形態をとらせる。

【0086】

方法のいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH7.0環境に暴露すると、少なくとも30分でこの折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムに開いた形態をとらせる。

【0087】

方法のいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH3.0環境に暴露すると、20分未満でこの折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムに開いた形態をとらせる。

【0088】

方法のいくつかの実施形態において、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH3.0環境に暴露すると、15分未満でこの折り畳まれた形態のこの胃内滞留システムに開いた形態をとらせる。

10

20

30

40

50

【0089】

いくつかの実施形態において、本明細書中に提供する実施形態のいずれか一項に記載の方法を使用して製造されたエンローブ処理した胃内滞留剤形が提供され、このエンローブ処理した胃内滞留剤形は、患者を治療するために使用される。

【0090】

エンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この患者はヒトである。

【0091】

いくつかの実施形態において、コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形が提供され、このコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形は、エンローブ処理した胃内滞留システム、及びこのエンローブ処理した胃内滞留システムをコーティングする逆腸溶性ポリマーを含むコーティングを備え、

【数1】

$$\frac{\text{コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}} \leq 0.8$$

10

である。

20

【0092】

コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数は、0.3未満である。

【0093】

コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のこの静止摩擦係数は、0.2未満である。

【0094】

コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のこの静止摩擦係数は、0.1未満である。

30

【0095】

コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、

【0096】

【数2】

$$\frac{\text{コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}} \leq 0.5$$

40

【0097】

である。

【0098】

コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のこの静止摩擦係数は、コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数より少なくとも0.08小さい。

【0099】

コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、こ

50

のコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のこの静止摩擦係数は、コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数より少なくとも 0.15 小さい。

【0100】

コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のこの静止摩擦係数は、コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数より少なくとも 0.2 小さい。

【0101】

コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この逆腸溶性ポリマーは、ポリメタクリレートを含む。

10

【0102】

コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングは、10～50重量%の逆腸溶性ポリマーを含む。

【0103】

コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングは、粘着防止剤を含む。

【0104】

コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、この粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも1つを含む。

20

【0105】

コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のいくつかの実施形態において、このコーティングは、5～30重量%の粘着防止剤を含む。

【図面の簡単な説明】

【0106】

【図1A】図1Aは、いくつかの実施形態による、開いた形態の胃内滞留システムを示す。

【図1B】図1Bは、いくつかの実施形態による、開いた形態の胃内滞留システムを示す。

【図1C】図1Cは、いくつかの実施形態による、開いた形態の胃内滞留システムを示す。

30

【図2】図2は、いくつかの実施形態による、折り畳まれた形態の胃内滞留システムを示す。

【図3A】図3Aは、いくつかの実施形態による、折り畳まれた胃内滞留システム及び鞘を示す。

【図3B】図3Bは、いくつかの実施形態による、鞘をつけた胃内滞留システムを示す。

【図3C】図3Cは、いくつかの実施形態による、鞘をつけた胃内滞留システム及び2片のカプセルの本体部を示す。

【図3D】図3Dは、いくつかの実施形態による、2片のカプセルの本体部内部に配置された鞘をつけた胃内滞留システム、及び2片のカプセルのキャップ部を示す。

40

【図4A】図4Aは、いくつかの実施形態による、折り畳まれた胃内滞留システム及び鞘を示す。

【図4B】図4Bは、いくつかの実施形態による、鞘をつけた胃内滞留システムを示す。

【図4C】図4Cは、いくつかの実施形態による、鞘をつけた胃内滞留システム及び2片のカプセルの本体部を示す。

【図4D】図4Dは、いくつかの実施形態による、2片のカプセルの本体部内部に配置された鞘をつけた胃内滞留システム、及び2片のカプセルのキャップ部を示す。

【図5A】図5Aは、いくつかの実施形態による、エンローブ処理した胃内滞留剤形を示す。

【図5B】図5Bは、いくつかの実施形態による、エンローブ処理した胃内滞留剤形を示す。

50

す。

【図 5 C】図 5 C は、いくつかの実施形態による、エンローブ処理した胃内滞留剤形の側面図を示す。

【図 6 A】図 6 A は、いくつかの実施形態による、エンローブ処理した胃内滞留剤形を示す。

【図 6 B】図 6 B は、いくつかの実施形態による、エンローブ処理した胃内滞留剤形を示す。

【図 6 C】図 6 C は、いくつかの実施形態による、エンローブ処理した胃内滞留剤形の側面図を示す。

【図 7】図 7 は、いくつかの実施形態による、エンローブ処理した胃内滞留剤形の製造方法を示す。

【図 8】図 8 は、いくつかの実施形態による、エンローブ処理した胃内滞留剤形の各種タイプの鞘及びカプセルについての配置時間データを提供する。

【図 9】図 9 は、いくつかの実施形態による、鞘つけ、カプセル封入、エンローブ処理及びコーティングの工程フローを示す。

【図 10】図 10 は、コーティングされていないエンローブ処理した星状のもの及びコーティングされたエンローブ処理した星状のものの配置時間を示す。

【図 11】図 11 は、2つのエンローブ処理配合物のコーティングされていない場合の配置時間を示す。

【図 12】図 12 は、図 9 にも描写した 2つのエンローブ処理配合物の pH 3 及び pH 7 の両方での配置時間を示す。

【図 13 A】図 13 A は、いくつかの実施形態による、コーティング後にひびが入ったエンローブ処理した胃内滞留システムを示す。

【図 13 B】図 13 B は、いくつかの実施形態による、カプセルでカプセル封入されていない、エンローブ処理した胃内滞留システムを示す。

【図 13 C】図 13 C は、いくつかの実施形態による、カプセルでカプセル封入されたエンローブ処理した胃内滞留システムを示す。

【図 14】図 14 は、いくつかの実施形態による、異なるコーティング配合物の静止摩擦係数データを示す。

【図 15】図 15 は、いくつかの実施形態による、コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留剤形及びコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数試験データを示す。

【図 16 A】図 16 A は、いくつかの実施形態による、配置時間を試験するために使用される Instron 試験道具を示す。

【図 16 B】図 16 B は、いくつかの実施形態による、静止摩擦係数を試験するための特別注文のスレッドの図を示す。

【図 16 C】図 16 C は、いくつかの実施形態による、静止摩擦係数を試験するための特別注文のスレッドの図を示す。

【発明を実施するための形態】

【0107】

本明細書中では、胃内滞留剤形用のコーティングを提供する。開示されたコーティングを有する胃内滞留剤形の製造方法も提供する。上述したとおり胃内滞留システムは、胃内滞留システムが折り畳まれた又は崩壊した状態のとき、患者が嚥下するよう（すなわち、胃内滞留システムを嚥下し、容易に患者の胃まで通過できるよう）設計される。胃内滞留システムが患者の胃に入ると、デバイスは展開する（すなわち、開く、配置される）。胃内滞留システムが物理的に展開すると、デバイスが形づけられるが、これは大きすぎて患者の幽門弁（すなわち、胃と大腸間の開口部）を通過することができない。配置、又は拡張した胃内滞留システムは、患者の胃の中に所定の期間（例えば、24 時間、48 時間、7 日間、10 日間など）留まることができる。

【0108】

しかしながら、胃内滞留システム特有の難題は、胃内滞留システムが開くこと／展開することを制御することである。展開が早すぎたり（例えば患者の食道で）、遅すぎたり（例えば患者の腸で）する胃内滞留システムは望ましくない。全く展開できない胃内滞留システムは、まだ折り畳まれた形態で患者の胃腸管を完全に通過するおそれがある。これらの仮説状況の各々においては、胃内滞留システムは患者の胃に治療薬（例えば、活性な医薬成分）を正しく送達できない。

【0109】

さらに、胃内滞留システムは典型的には、上述したようにカプセルで患者に投与される。しかしながら従来の2片のカプセルは、容易に分離してカプセル封入された治療薬、この場合では治療薬を有する胃内滞留システムを、露出するおそれがある。したがって、カプセルを用いると胃内滞留システムを容易に不正開封できる。

10

【0110】

したがって、本明細書中に提供する胃内滞留剤形をエンローブ処理するためのコーティングは、エンローブ処理した胃内滞留剤形が治療薬を患者の胃に効果的に送達するよう、胃内滞留システムの配置を良好に制御するよう設計されている。特に、本明細書中に提供する実施形態によるエンローブ処理した胃内滞留剤形は、胃内滞留システムを放出し、所望の位置で所望の時間、患者の体内で胃内滞留システムを展開させ、開いた形態をとらせるようである。したがって、エンローブ処理した胃内滞留剤形を調製するために使用される特定のコーティングを、胃内滞留システムの配置が早すぎる（例えば患者の食道で）、遅すぎる（例えば患者の腸で）、又は全く展開しないことがないことを確実にするよう特別に配合することができる。

20

【0111】

本明細書中で使用するとき、「胃内滞留システム」とは治療薬を含むデバイスのことであり、折り畳まれた／崩壊した形態で患者の胃に送達され、一旦患者の胃に到達すると展開又は開くよう構成される。「胃内滞留剤形」又は「エンローブ処理した胃内滞留剤形」は、折り畳まれた胃内滞留システムを含み、配置まで（すなわち、患者の胃の中で）胃内滞留システムを折り畳まれた形態に保持するよう構成される。胃内滞留剤形又はエンローブ処理した胃内滞留剤形は、本明細書中に記載される実施形態によるコーティングを含んでもよい。さらに、「配置時間」とは、胃内滞留システムが開いた形態をとるのにかかる時間として定義される。

30

【0112】

いくつかの実施形態においては、エンローブ処理した胃内滞留剤形は、胃内滞留システムを折り畳まれた形態に保持するよう構成された鞘又はバンドを含んでもよい。鞘又はバンドにより折り畳まれた形態に折り畳まれた又は保持された胃内滞留システムは、コーティング中にエンローブ処理されてエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成してもよい。

【0113】

胃内滞留システム及び折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理してエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成するために使用することができるコーティング組成物の一般原理を以下に記載する。

【0114】

胃内滞留システムの一般原理

胃内滞留システム及び治療薬を患者に送達するための胃内滞留システムの操作方法の説明を以下に提供する。論述には特に、胃内滞留システムは患者に治療薬を長期間にわたり送達するようどのように設計されているか、胃内滞留システムは投与用にどのように設計されているか、胃内滞留システムを患者の胃に配置し、患者の胃に治療薬を送達するようどのように設計されているか、治療薬を患者に送達するよう、胃内滞留システムの治療薬はデバイスからどのように溶出されるか、胃内滞留システムはどのように胃を通過するか、及び胃内滞留システムはいくつかの特定の安全対策を説明するようどのように設計されているかの一般的説明が含まれる。

40

【0115】

50

胃内滞留システムは、嚥下により、栄養管により、胃管により、その他の方法により患者の胃に投与されるよう設計することができる。一旦胃内滞留剤形を胃内の正しい位置に配置すると、所望の滞留時間（例えば、3日間、7日間、2週間等）胃の中に保持することができる。胃の中の正しい位置に十分に配置された胃内滞留システムは、胃と小腸を隔てる幽門弁の通過に抵抗することになる。胃内滞留システムは、滞留期間にわたり突発的放出を最小化しながら治療薬（すなわちAPI又は薬剤）を放出することができる。胃の中に滞留している間、システムは食物又は他の胃内容物の正常な通過を妨げてはならない。一旦所望の滞留時間が経過すると、システムは胃から排出され（すなわち幽門弁を通過し）、患者から容易に排除される。

【0116】

胃内滞留システムを患者に投与するために、この胃内滞留システムを嚥下するかそうでなければ投与するのに十分な小さい形状に折り畳むことができる。いくつかの実施形態において、折り畳まれた胃内滞留システムは、患者が嚥下することができるカプセル又は他の容器内に保持される。場合によっては、胃内滞留システムを、胃瘻管、栄養管、胃管、又は胃への他の投与経路を介して患者に送達してもよい。胃内滞留システムを折り畳み、カプセル封入する例については以下にさらに詳細を提供する。

【0117】

図1A～1Cは、折り畳み可能な又は圧縮可能な胃内滞留システムの例を提供する。具体的には、図1A～1Cに示す各折り畳み可能な又は圧縮可能な胃内滞留システムは、展開した形態で提供される。

【0118】

例えば、図1Aに示す環状設計胃内滞留システム100は、二重らせんにねじることができる。特に、胃内滞留システム100は、キャリア重合体—薬剤部材102及び結合部104を含む。いくつかの実施形態においては、結合部104は連結ポリマーを含んでもよい。いくつかの実施形態においては、胃内滞留システム100を、折り畳まれた形態でカプセル中に詰め込むために、1つ又は複数の連結ポリマー継手104で折り畳むか、又はらせん状にねじることができる。一旦カプセルが胃の中で溶解すると、胃内滞留システム100は、開いた、又は展開した形態の円形に展開し、幽門弁の通過を妨げる。

【0119】

図1Bに示す通り胃内滞留システム100はまた、いくつかの実施形態による星型（星状）であってもよい。いくつかの実施形態において星型胃内滞留システム100は、中央エラストマー106を囲んで構築される。中央エラストマー106は、放射状に突き出た、1つ又は複数の細長い部材108、すなわち「アーム」を含んでもよい。アームをキャリア重合体—薬剤部材102及び連結ポリマーを含む結合部104により形成してもよい。1つ又は複数の重合体—薬剤部材102及び結合部104は共に、この「星型」形態の「アーム」を構成する。エラストマー106は、カプセル内に詰め込むために胃内滞留システム100を折り畳むことができる。

【0120】

図1Cは、いくつかの実施形態による3本の「アーム」を含む胃内滞留システム100を示す。この形態でも、3本の「アーム」がそこから放射状に延びる中央エラストマー106を含んでもよい。3本のアームの各々はさらに、重合体—薬剤部材102及び結合部104を含む。

【0121】

図2は、いくつかの実施形態による折り畳まれた胃内滞留システム200を示す。示す通り、このデバイスは中央エラストマー206の位置で折り畳むことができ、各「アーム」の端部をまとめる。この図はまた、各アームのキャリア重合体—薬剤部材102及び結合部104がどのように折り畳まれた形態に向くことができるかも示される。

【0122】

折り畳まれた形態の胃内滞留システム100を、鞘又はバンドにより拘束する（すなわち、折り畳まれた形態に保持する）ことができる。いくつかの実施形態においては、折り畳

10

20

30

40

50

まれた形態の胃内滞留システム（鞘又はバンドの有無に関わらず）をカプセルでカプセル封入して胃内滞留剤形を形成してもよい。いくつかの実施形態においては、胃内滞留剤形を逆腸溶性コーティングでコーティングして患者の胃の中での胃内滞留システムの配置を確実にしてもよい。

【0123】

一旦胃内滞留剤形が患者の胃に到達すると、胃内滞留剤形の全てのコーティング及び／又はカプセルは溶解し／開いて、折り畳まれた胃内滞留システムを放出することができる。放出されると、胃内滞留システムは展開して図1A～1Cに提供されるような環状又は星型などの、開いた形態をとる。開いた胃内滞留システムの寸法は、デバイスが胃の中に留まるべき期間、デバイスが幽門弁を通過するのを防ぐのに適した寸法である。いくつかの実施形態においては、折り畳まれた胃内滞留システムをまた、胃内滞留システムの早い配置を防ぐことができる可溶性保持バンド又は鞘によって固定することができる。

10

【0124】

胃の中にある間、胃内滞留システムは、消化及び胃又は胃腸管の他の正常な機能と適合する。胃内滞留システムは、胃を出て幽門弁を通過して十二指腸に至る糜粥（部分的に消化された食物）又は他の胃の内容物の通過を妨害も邪魔もしない。

【0125】

一旦胃の中に放出されると、胃内滞留システムの治療薬が奏効し始める。いくつかの実施形態においては、胃内滞留システムは、複数のキャリア重合体－薬剤部材を含む。キャリア重合体－薬剤部材は、キャリア重合体、分散剤、及び治療薬（又はその塩）を含んでもよい。複数のキャリア重合体－薬剤部材は、一つ又は複数の連結ポリマー部材によって互いに連結される。治療薬を、キャリア重合体－薬剤部材から患者の胃液にシステムの所望の滞留期間にわたり溶出してもよい。治療薬の放出量は、キャリア重合体－薬剤部材の適切な配合によって制御される。

20

【0126】

さらに、コーティングを胃内滞留システムの外面に施してもよい。このコーティングは、追加の治療薬あるいは治療薬の放出又は胃内滞留システムの滞留期間に影響することができる薬剤を含むことができる。

【0127】

一旦所望の滞留時間が経過すると、胃内滞留システムは胃から排出される。そうするために、胃内滞留システムの各種部材は劣化するように設計される。システムの特定の寸法もやはり考慮される。未変性な、開いた形態においては、胃内滞留システムは幽門弁の通過に抵抗するように設計されている。しかしながら胃内滞留システムの連結ポリマー部材は、胃の中で特定の滞留期間中に徐々に劣化するように選択される。連結ポリマー部材が劣化により十分弱化すると、胃内滞留システムを小さな断片に分解することができる。これらの小さな断片は、幽門弁を通過するように設計される。システムは次いで、腸を通過し、患者から排出される。

30

【0128】

胃内滞留システム及び胃内滞留剤形の設計時及び投与時に説明する安全上の考慮すべき問題がいくつかある。特に重要なのは、胃内滞留システムが胃に到達するまで折り畳まれた形態のままでいることである。もし患者の胃に到達する前に胃内滞留システムが開いたり展開したりしたら、患者は食道閉塞の危険を冒すことになる。同様に、未変性な胃内滞留剤形が開かずに、胃内滞留システムが開いた形態に拡張せずに幽門弁を通過すると、患者の腸の中でそうなり、腸閉塞を生じる危険がある。したがって、本明細書中に記載された実施形態によるコーティングは、患者の安全性を改善させるために胃内滞留システムの配置を制御するように設計されている。

40

【0129】

胃内滞留システムの例は、国際出願PCT/US2018/051816号明細書、国際公開第2015/191920号パンフレット、国際公開第2017/070612号パンフレット、国際公開第2017/100367号パンフレット、国際公開第2018/

50

064630号パンフレット、国際公開第2017/205844号パンフレット、国際公開第2018/227147号パンフレットに見出すことができ、これらの各々はその全体を本明細書に援用される。

【0130】

折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理するためのコーティング組成物

以下に折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理するためのコーティング組成物について説明する。いくつかの実施形態において、コーティング組成物は、ポリマー、可塑剤、ゲル化剤及び／又は溶媒を含んでもよい。

【0131】

本明細書中で使用するとき、用語「コーティングする」こととは、「エンローブ処理する」ことを指してもよい。「エンローブ処理する」ことには、折り畳まれた胃内滞留システムをソフトジェル型シェル材料で囲んで「エンローブ処理した胃内滞留システム」を形成することが含まれる。「コーティング」はまた、エンローブ処理した胃内滞留デバイスの外側に施されたコーティングを指してもよい。

10

【0132】

胃内滞留システムをエンローブ処理するためのコーティング組成物は、胃内滞留システムの配置性能を強化するよう本明細書中に提供する実施形態にしたがって開発されてきた。具体的には、胃内滞留システムをエンローブ処理するためのコーティング組成物は、投与時点と胃内滞留システムが胃に到達する時点の間、圧縮された形態を保持するよう開発されてきた。このコーティングは、一旦胃内滞留剤形が胃に到達すると、迅速に溶解するよう設計される。迅速に溶解するコーティングを用いると、幽門弁を通過する前に胃の内部で確実に胃内滞留システムを放出することができる。

20

【0133】

エンローブ処理した胃内滞留剤形は、従来のカプセルにカプセル封入された胃内滞留システムに対して様々な利点を呈することができる。上で言及した通り、本明細書中に提供する実施形態により折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理するコーティングを用いると、治療薬（及びこの場合では、胃内滞留システム）を不正開封から保護することができる。エンローブ処理した胃内滞留剤形はそのうえ、従来のカプセルにカプセル封入されただけの胃内滞留システムよりも嚥下しやすくなってもよく、これにより食道の中での移動時間を短縮し、胃内滞留システムが食道の中で放出され、展開されるいかなる機会も最小化するのに役立つことができる。

30

【0134】

そのうえ、胃内滞留システムを本明細書中に提供する実施形態によるコーティング組成物でエンローブ処理すると、嚥下しやすくするための（食道での停滞を防ぐための）つるつるした粘着性のない面を可能とし、べたべたせず、欠点のない加工、貯蔵及び輸送段階を可能とする。

【0135】

上述した通り、本明細書中に提供する実施形態によるコーティング組成物は、患者を食道での配置から保護するよう設計される。水性pH7.0環境（すなわち、およそ食道のpH）におけるエンローブ処理した胃内滞留剤形の配置時間は例えば、15～120分、20～60分、又は20～30分であってもよい。いくつかの実施形態において水性pH7.0環境におけるエンローブ処理した胃内滞留剤形の配置時間は、120分未満、100分未満、80分未満、60分未満、50分未満、40分未満、30分未満、25分未満、又は20分未満であってもよい。いくつかの実施形態において水性pH7.0環境におけるエンローブ処理した胃内滞留剤形の配置時間は、15分を超える、20分を超える、25分を超える、30分を超える、40分を超える、50分を超える、60分を超える、80分を超える、又は100分を超えてもよい。

40

【0136】

本明細書中に提供する実施形態によるコーティング組成物をまた、胃の環境中で迅速に溶解するよう設計することができる。上述した通り、一旦胃内滞留剤形が胃に到達すると、

50

胃内滞留剤形は迅速に溶解して胃内滞留システムを胃の中に配置させるはずである。コーティング材料が迅速に溶解しそこなったなら、胃内滞留剤形は胃内滞留システムを放出する前に幽門弁を通過する危険がある。したがって、本明細書中に提供する実施形態によるコーティング組成物は、迅速に一貫して溶解するように設計される。いくつかの実施形態においては、コーティング材料の溶解は、pHが低いとほとんど又は全く信頼性がない。

【0137】

エンローブ処理した胃内滞留剤形は例えば、水性pH3.0環境に1～60分、5～45分、又は10～30分滞留した後で配置されてもよい。いくつかの実施形態においてエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH3.0環境に1分を超えて、2分を超えて、3分を超えて、4分を超えて、5分を超えて、10分を超えて、15分を超えて、20分を超えて、25分を超えて、30分を超えて、35分を超えて、40分を超えて、45分を超えて、50分を超えて、又は55分を超えて滞留した後で配置されてもよい。いくつかの実施形態においてエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH3.0環境に60分未満、55分未満、50分未満、45分未満、40分未満、35分未満、30分未満、25分未満、20分未満、15分未満、10分未満、5分未満、4分未満、3分未満、又は2分未満滞留した後で配置されてもよい。

10

【0138】

胃内滞留デバイスを折り畳まれた形態にエンローブ処理するコーティングの厚さは、エンローブ処理した胃内滞留剤形の所望の特性（例えば、配置時間）によって変化してもよい。いくつかの実施形態において折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理するコーティングの厚さは、50～700µm又は150～350µmの厚さであってもよい。いくつかの実施形態において折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理するコーティングの厚さは、50µmを超える、100µmを超える、150µmを超える、200µmを超える、250µmを超える、300µmを超える、350µmを超える、400µmを超える、450µmを超える、500µmを超える、550µmを超える、600µmを超える、又は650µmを超える厚さであってもよい。いくつかの実施形態において折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理するコーティングの厚さは、700µm未満、650µm未満、600µm未満、550µm未満、500µm未満、450µm未満、400µm未満、350µm未満、300µm未満、250µm未満、200µm未満、150µm未満、又は100µm未満の厚さであってもよい。いくつかの実施形態において折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理するためのコーティングは、気密性のシールを提供してもよい。コーティングは例えば、折り畳まれた胃内滞留システムを気密的にシールしてエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成してもよい。いくつかの実施形態において折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理するためのコーティングは、ソフトジェル型シェル材料を含んでもよい。

20

30

【0139】

本明細書中に提供する実施形態によるコーティング組成物は、ポリマー、可塑剤、ゲル化剤及び／又は水を含んでもよい。

【0140】

いくつかの実施形態においてこのポリマーは、水系ポリマー分散物又は逆腸溶性ポリマーなどのpH-応答性ポリマーであってもよい。適した水系ポリマー分散物には、K o l l i c o a t（登録商標）S m a r t s e a lが含まれる。逆腸溶性ポリマーは、胃の環境中でのコーティングの溶解を助長することができ、胃内滞留システムに水分バリアを提供してもよい。逆腸溶性ポリマーはまた、望ましい生理化学的溶解特性、良好なフィルム形成能力を有してもよく、そして薬剤コーティング法（例えば、パンコーティング）に適してもよい。いくつかの実施形態において、ポリメタクリレートは適した逆腸溶性ポリマーである。例えばE u d r a g i t（登録商標）ポリマーは、いくつかの実施形態に適してもよい。E u d r a g i t（登録商標）ポリマーには、標的薬剤放出を促進するよう特に配合された多種多様なポリメタクリレート系共重合体が含まれる。E u d r a g i t（登録商標）Eは、特定のタイプのポリメタクリレートだが、適した逆腸溶性ポリマーであ

40

50

ってもよい。Eudragit（登録商標）Eは特に、pH5.0以下の環境で三級アミン基が塩を形成することにより胃液に溶解する。したがってEudragit（登録商標）Eは、中性pH環境（すなわち、口及び食道の中）では適した水分バリアを提供することができる。酸性環境でイオン化及び／又は可溶化して水分浸透速度（すなわち、下にあるカプセル又はコーティング層への接近）を高めるもののような、他の物質も逆腸溶性ポリマーとして適してもよい。しかしながらpH依存性は、ポリマー自体には要求されていないが、コーティング配合物に他の賦形剤を加えることにより達成してもよい。このコーティング配合物は例えば、低いpHでの溶解度が強化された小分子添加剤を含んでもよい（例えば、三級アミン、イミダゾール含有化学的存在、など）。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、10～70重量%、20～60重量%、又は30～50重量%のポリマーを含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、70重量%未満、65重量%未満、60重量%未満、55重量%未満、50重量%未満、45重量%未満、40重量%未満、35重量%未満、30重量%未満、25重量%未満、20重量%未満、又は15重量%未満のポリマーを含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、10重量%を超える、15重量%を超える、20重量%を超える、25重量%を超える、30重量%を超える、35重量%を超える、40重量%を超える、45重量%を超える、50重量%を超える、55重量%を超える、60重量%を超える、65重量%を超える、70重量%を超える、75重量%を超える、80重量%を超える、又は85重量%を超えるポリマーを含んでもよい。

10

20

【0141】

コーティング組成物中の可塑剤は、エンローブ処理した胃内滞留剤形の柔軟性及び弾性を強化することにより、脆性を低減してもよい。適した可塑剤としては、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ポリオール、ハロゲン化フェニル及びポロキサマーを挙げることができる。コーティング配合物中で可塑剤として使用することができる特定の化合物は、トリアセチン、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、及びセバシン酸ジブチル、グリセリン又はソルビトールを含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、10～70重量%、20～60重量%、又は30～50重量%の可塑剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、70重量%未満、65重量%未満、60重量%未満、55重量%未満、50重量%未満、45重量%未満、40重量%未満、35重量%未満、30重量%未満、25重量%未満、20重量%未満、又は15重量%未満の可塑剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、10重量%を超える、15重量%を超える、20重量%を超える、25重量%を超える、30重量%を超える、35重量%を超える、40重量%を超える、45重量%を超える、50重量%を超える、55重量%を超える、60重量%を超える、65重量%を超える、70重量%を超える、75重量%を超える、80重量%を超える、又は85重量%を超える可塑剤を含んでもよい。

30

【0142】

本明細書中に提供する実施形態によるコーティング組成物には、ゲル化剤が含まれる。適したゲル化剤としては例えば、ゼラチン、プルラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び／又はジャガイモデンプンを挙げることができる。ゲル化剤としてゼラチンを使用するならば、ゼラチンのブルーム強度は、100～300、又は150～250であってもよい。いくつかの実施形態においてゼラチンのブルーム強度は、100を超える、150を超える、200を超える、又は250を超えてもよい。いくつかの実施形態においてゼラチンのブルーム強度は、300未満、250未満、200未満、又は150未満であってもよい。

40

【0143】

いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、30～80重量%、40～70重量%、50～60重量%のゲル化剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティ

50

ング組成物は、80重量%未満、75重量%未満、70重量%未満、65重量%未満、60重量%未満、55重量%未満、50重量%未満、45重量%未満、40重量%未満、又は35重量%未満のゲル化剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、30重量%を超える、35重量%を超える、40重量%を超える、45重量%を超える、50重量%を超える、55重量%を超える、60重量%を超える、65重量%を超える、70重量%を超える、又は75重量%を超えるゲル化剤を含んでもよい。

【0144】

本明細書中に提供する実施形態によるコーティング組成物は追加的に、水を含んでもよい。コーティング組成物は、1〜30重量%、5〜25重量%、又は10〜20重量%の水を含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、30重量%未満、25重量%未満、20重量%未満、15重量%未満、10重量%未満、又は5重量%未満の水を含んでもよい。いくつかの実施形態においてコーティング組成物は、1重量%を超える、5重量%を超える、10重量%を超える、15重量%を超える、20重量%を超える、又は25重量%を超える水を含んでもよい。

10

【0145】

本明細書中に提供する実施形態によるコーティング組成物は、すでに上述したもの以外の追加成分を含んでもよい。例えば、乳白剤、着色剤、香料、及び／又は防腐剤をまた、本明細書中に記載されるコーティング組成物に使用してもよい。適した乳白剤は、二酸化チタンを含んでもよい。適した着色剤は、FDAにより認可された色素及び同種のものを含んでもよい。適した香料には、エチルバニリン又はスクロースが含まれる。適した防腐剤には、メチルパラベン又はプロピルパラベンなどの、パラベン類が含まれる。

20

【0146】

折り畳まれた胃内滞留システム用のカプセル及び鞘

以下に胃内滞留システム用のカプセル及び鞘を説明する。特に、以下に記載する鞘／バンドを、胃内滞留システムを折り畳まれた形態に保持するために使用してもよい。カプセルは、胃内滞留システムを（鞘の有無に関わらず）カプセル封入し、胃内滞留システムを患者の胃の中で放出する時を制御するために使用してもよい。一旦カプセル封入されると（鞘及び／又はバンドにより）、この胃内滞留システムはコーティング材料でエンローブ処理されてエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成することができる。

【0147】

コーティングに加えて、鞘又はバンド及び／又はカプセルを、投与用の圧縮された胃内滞留システムを含有するために使用してもよい。例えば以下に記載する鞘／バンドを、胃内滞留システムを折り畳まれた形態に保持するために使用してもよく、コーティングを、胃内滞留システム（鞘の有無にかかわらず）をエンローブ処理するために使用してもよい。

30

【0148】

折り畳まれた形態の胃内滞留システムを機械的に保持する鞘

いくつかの実施形態においては、本明細書中に記載される胃内滞留剤形は、「鞘」又は「バンド」を含んでもよい。鞘又はバンドは、胃内滞留システムを折り畳まれた形態に拘束してもよい。上述したコーティングと共に使用する場合、鞘は、シェルにかかる外向きの圧力を低減してもよい。これにより、コーティングが破損し、胃内滞留システムの配置が早くなるいかなる危険も低減することができる。さらに鞘は、壊れたときのために（コーティングと共に使用する場合）、胃腸管用に第2の層を提供する。したがって、カプセルが故障した場合に、鞘は胃内滞留システムの早い配置から保護する第2の層を提供する。

40

【0149】

図3Bは、いくつかの実施形態による鞘312によって拘束された圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム310を示す。示されるように、折り畳まれた形態の胃内滞留システム302は、端部で鞘312によって蓋をされる。

【0150】

図4Bは、いくつかの実施形態による鞘412によって拘束された圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム410を示す。図3Bの鞘312とは違って、図4Bの鞘412に

50

は 2 個の開口端部が含まれる。したがって、圧縮された／折り畳まれた胃内滞留システム 410 は、胃内滞留システム 410 が鞘 412 の両方の開口端部で露出するよう、鞘 412 を通過する。

【0151】

いくつかの実施形態において鞘は、ゼラチンを主材料としてもよい。いくつかの実施形態において鞘は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を主材料としてもよく、又はプルランを主材料としてもよい。他の適した材料（例えば、カラゲニン、デンプン、セルロースなど）もまた、鞘に含めることができる。適した鞘は例えば、VCaps（登録商標）HPMC、VCaps（登録商標）Plus HPMC、Plantcaps（登録商標）、又はConiSnap（登録商標）を含むことができる。

10

【0152】

いくつかの実施形態においては、鞘の大きさ及び／又は厚さを、胃内滞留システムの配置時間を制御するよう最適化してもよい。胃内滞留システムを速く放出するために、例えばシェル厚さが薄い鞘を使用してもよい。いくつかの実施形態においては、胃内滞留システムをゆっくり放出するために、シェル厚さが厚い鞘を使用してもよい。いくつかの実施形態においては、胃内滞留剤形からの胃内滞留システムの放出を制御するために、長さ及び／又は幅が短い鞘を使用してもよい。いくつかの実施形態においては、胃内滞留剤形からの胃内滞留システムの放出を制御するために、長さ及び／又は幅が長い鞘を使用してもよい。長さ／幅が大きい鞘を使用すると例えば、胃内滞留システムの放出を遅延させるのに役立つことができる。いくつかの実施形態においては、胃内滞留システムの放出を速めるために、長さ／幅が短い鞘を、使用してもよい。

20

【0153】

いくつかの実施形態ではさらに、鞘と折り畳まれた胃内滞留システムの間ウィッキング剤を含んでもよい。ウィッキング剤を用いると胃内滞留システムを速く配置するのに役立つことができる。いくつかの実施形態においてウィッキング剤は、親水性ポリマー、吸湿性ポリマー、吸湿性湿潤剤、及び／又は保水剤を含んでもよい。ポリマーの例としては、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、カルボキシメチルセルロース、デンプン、ペクチン、キトサン、アルギン酸塩などの多糖類系ポリマー、ゼラチン、コラーゲン、シルクフィブロインなどの他の天然あるいは半合成ポリマー、並びに／又はポリエチレングリコール、ポリエチルグリコールポリプロピレングリコール及びトリブロック共重合体、ポリビニルピロリドン及びこれらの誘導体などの非セルロース合成ポリマーを挙げることができる。非ポリマー性ウィッキング剤としては、ポリソルベート、グリセロール、プロパンジオール、スクロース、グルコース、デキストロース、マンニトール、マルチトール、マンノース及び各種塩を含む湿潤剤及び保水剤を挙げることができる。

30

【0154】

折り畳まれた胃内滞留剤形用のカプセル

上述し、図 3A～C 及び図 4A～C に提供した（以下に詳述する）、「鞘」又は「バンド」に加えて、剤形が胃に到達するまで胃内滞留システムを折り畳まれた形態に保持するために、カプセルをやはり使用してもよい。鞘に加えて、又は鞘の代わりにカプセルを使用してもよい。一旦胃内滞留システムをカプセル封入すると、コーティング中にエンローブ処理されてエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成してもよい。いくつかの実施形態によるカプセルの論述を以下に提供する。

40

【0155】

本明細書中に提供する実施形態によるカプセルを、胃の環境中で迅速に溶解し及び／又は開くよう設計してもよい。上述した通り、一旦エンローブ処理した胃内滞留剤形が胃に到達すると、エンローブ処理した胃内滞留剤形は迅速に溶解し及び／又は開いて胃内滞留システムを胃の中に放出し展開するはずである。もしカプセルが迅速に溶解し／開きそびれると、エンローブ処理した胃内滞留剤形は胃内滞留システムを放出する前に幽門弁を通過する危険がある。したがって、本明細書中に提供する実施形態によるカプセルは、迅速に一貫して溶解する／開くよう設計される。いくつかの実施形態においては、カプセル及び

50

／又は鞘の溶解する／開くことは、pHが低いとほとんど又は全く信頼性がない。

【0156】

いくつかの実施形態においては、このカプセルはゼラチンを主材料としてもよい。いくつかの実施形態においては、カプセル及び／又は鞘はヒドロキシプロピルメチルセルロース（HPMC）を主材料としてもプルランを主材料としてもよい。他の適した材料（例えば、カラゲニン、デンプン、セルロースなど）をまた、カプセル及び／又は鞘に含んでもよい。適したカプセルとしては例えば、VCaps（登録商標）HPMC、VCaps（登録商標）Plus HPMC、Plantcaps（登録商標）、又はConi-Snap（登録商標）を挙げることができる。

【0157】

いくつかの実施形態においては、カプセルの大きさ及び／又は厚さを、胃内滞留システムの配置時間をさらに制御するよう最適化してもよい。例えば、胃内滞留システムを速く放出するために、シェル厚さが薄いカプセルを使用してもよい。いくつかの実施形態においては、胃内滞留システムをゆっくり放出するために、シェル厚さが厚いカプセルを使用してもよい。いくつかの実施形態においては、胃内滞留剤形からの胃内滞留システムの放出を制御するために、長さ及び／又は幅が小さいカプセルを使用してもよい。いくつかの実施形態においては、胃内滞留剤形からの胃内滞留システムの放出を制御するために、長さ及び／又は幅が大きいカプセルを使用してもよい。例えば、長さ／幅が大きいカプセルを用いると、胃内滞留システムの放出を遅延させるのに役立つことができる。いくつかの実施形態においては、胃内滞留システムの放出を速めるために、長さ／幅が短いカプセルを使用してもよい。

【0158】

折り畳まれた胃内滞留システム（鞘で拘束されても、拘束されなくても）を、任意の適切なカプセル封入技術を使用して2片のカプセルに挿入してもよい。胃内滞留システムを例えば、手作業で折り畳み、カプセル封入してもよい。いくつかの実施形態において鞘は、サイズ0又は0ELのカプセルキャップであってもよい。一旦鞘によって拘束されると、胃内滞留システムを、胃内滞留システムの鞘のついた端部を2片のカプセルの本体の中にいれてカプセル封入することができる。胃内滞留システムに鞘をつけるために0又は0ELのカプセルキャップを使用するなら、鞘のついた胃内滞留システムをカプセル封入するために例えばちょっと大きいカプセル（例えばサイズ00ELのカプセル）を使用してもよい。いくつかの実施形態においては、鞘を使わずに折り畳まれた胃内滞留システムをカプセル封入してもよい。

【0159】

図3A～3D及び図4A～4Dには、いくつかの実施形態によるカプセル封入のステップが示される。図3A～3Dの鞘312は、折り畳まれた胃内滞留システム310の一端にうまくはまる完全なキャップである。図4A～4Dの鞘412は、開口上部及び開口下部を有する円柱形状である。図3Aは特に、鞘312と共に折り畳まれた胃内滞留システム310を示す。図3Bは、胃内滞留システム310を折り畳まれた形態に拘束する鞘312を示す。図3Cは、2片のカプセルの本体314内へ挿入されている鞘312を含む胃内滞留システム310を示す。図3Dは、2片のカプセルのキャップ316でふたをされている鞘312及び胃内滞留システムを含む本体314を示す。図3Dのカプセル封入された胃内滞留システムは、本明細書中に提供する実施形態によるコーティングによりエンローブ処理されてエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成してもよい。

【0160】

同様に図4Aは、鞘412と共に折り畳まれた胃内滞留システム410を示す。図4Bは、胃内滞留システム410を折り畳まれた形態に拘束する鞘412を示す。図4Cは、2片のカプセルの本体414内へ挿入されている鞘412を含む胃内滞留システム410を示す。図4Dは、2片のカプセルのキャップ416でふたをされている鞘のついた胃内滞留システム410を含む本体414を示す。図4Dのカプセル封入された胃内滞留システムは、本明細書中に提供する実施形態によるコーティングでエンローブ処理されてエンロ

ープ処理した胃内滞留剤形を形成してもよい。

【0161】

そのうえ、図5A～C及び図6A～Cは、いくつかの実施形態によるエンローブ処理した胃内滞留剤形の例を示す。図5A～5Cは特に、胃内滞留システムを折り畳まれた形態に保持するための鞘を備えるエンローブ処理した胃内滞留剤形の図を示す。図5A～5Cのエンローブ処理したコーティングは半透明なので、コーティングの下に折り畳まれた胃内滞留システムも示される。

【0162】

図6A～6Cは、いくつかの実施形態による鞘及びカプセルを含むエンローブ処理した胃内滞留剤形の図を示す。特に、図6A～6Cのエンローブ処理した胃内滞留剤形は、折り畳まれた胃内滞留システムを折り畳まれた形態に保持する鞘及び折り畳まれた胃内滞留システムをカプセル封入するカプセルを含む。図5A～5Cのエンローブ処理した胃内滞留剤形と比べて、図6A～6Cに示されるコーティング材料の厚さは、より一貫している。したがって、エンローブ処理する前に折り畳まれた胃内滞留システムをカプセルの中にカプセル封入することを含むと、コーティング層がより一貫し、配置作用がより予測可能となってよい（以下の実施例に記載される）。

【0163】

エンローブ処理した胃内滞留剤形用の逆腸溶性コーティング

以下に、エンローブ処理した胃内滞留剤形用の逆腸溶性コーティングについて説明する。上述した折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理するためのコーティングに加えて、胃内滞留システムの配置を制御することに役立つよう、胃内滞留剤形に逆腸溶性コーティングを施してもよい。以下に記載される逆腸溶性コーティングを特に、エンローブ処理した胃内滞留剤形が食道の中にあるとき、胃内滞留剤形の溶解／開くことを遅延させるために使用してよい。いくつかの実施形態において、以下に記載する逆腸溶性コーティングは、エンローブ処理した胃内滞留剤形が胃の中にあるとき、開くことを加速してもよい。逆腸溶性コーティングは以下に記載する通り、水分バリアを提供し、胃での溶解を助長し、食道の通過を促進してもよく、そして患者にとってより心地よい投与を経験させてもよい。

【0164】

上で言及した通り、本明細書中に提供する逆腸溶性コーティング組成物を使用すると、患者の食道（すなわち、 $\text{pH} 7.0$ ）での早すぎる配置を防ぐよう、エンローブ処理した胃内滞留剤形が胃内滞留システムを放出し、胃内滞留システムに開いた形態をとらせる時点を遅延させることができる。例えば、逆腸溶性コーティングを含むエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 $\text{pH} 7.0$ 環境に20～120分、30～90分、40～60分滞留した後に折り畳まれた胃内滞留システムを放出し、胃内滞留システムに開いた形態をとらせてもよい。いくつかの実施形態において逆腸溶性コーティングを含むエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 $\text{pH} 7.0$ 環境に120分未満、100分未満、80分未満、60分未満、50分未満、40分未満、又は30分未満滞留した後に折り畳まれた胃内滞留システムを放出し、胃内滞留システムに開いた形態をとらせてもよい。いくつかの実施形態において逆腸溶性コーティングを含むエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 $\text{pH} 7.0$ 環境に20分を超えて、30分を超えて、40分を超えて、50分を超えて、60分を超えて、80分を超えて、又は100分を超えて滞留した後に胃内滞留システムを放出し、胃内滞留システムに開いた形態をとらせてもよい。逆腸溶性コーティングを含むエンローブ処理した胃内滞留剤形が食道の中で開くのにかかる時間は、逆腸溶性コーティングを含むエンローブ処理した胃内滞留剤形が患者の口から、患者の食道を通過し、患者の胃に至るのにかかる時間より長くて良い。

【0165】

本明細書中に提供する逆腸溶性コーティングはまた、エンローブ処理した胃内滞留剤形の迅速な溶解／開口を助長するよう開発されているので、内部にカプセル封入された折り畳まれた胃内滞留システムの放出も助長するよう開発されている。上述した通り、胃の中で

10

20

30

40

50

(例えば、 $\text{pH} 3.0$) エンローブ処理した胃内滞留剤形を迅速に開口し、折り畳まれた胃内滞留システムを放出することは、エンローブ処理した胃内滞留剤形の幽門弁の通過が早すぎることを防ぐのに役立つことができる。本明細書中に提供する実施形態による逆腸溶性コーティングがないと、エンローブ処理した胃内滞留剤形は患者の胃の中で開いて、放出するのにかなり長い時間がかかるおそれがある。しかしながらいくつかの実施形態においては、逆腸溶性コーティングを含むエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 $\text{pH} 3.0$ 環境に 10 秒～30 分、30 秒～20 分、又は 1 分～10 分滞留した後に折り畳まれた胃内滞留システムを放出し、胃内滞留システムに開いた形態をとらせてもよい。いくつかの実施形態において逆腸溶性コーティングを含むエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 $\text{pH} 3.0$ 環境に 10 秒を超えて、20 秒を超えて、30 秒を超えて、40 秒を超えて、50 秒を超えて、1 分を超えて、2 分を超えて、3 分を超えて、4 分を超えて、5 分を超えて、10 分を超えて、15 分を超えて、20 分を超えて、又は 25 分を超えて滞留した後に折り畳まれた胃内滞留システムを放出し、胃内滞留システムに開いた形態をとらせてもよい。いくつかの実施形態において逆腸溶性コーティングを含むエンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 $\text{pH} 3.0$ 環境に 30 分未満、25 分未満、20 分未満、15 分未満、10 分未満、5 分未満、4 分未満、3 分未満、2 分未満、1 分未満、50 秒未満、40 秒未満、30 秒未満、又は 20 秒未満滞留した後に折り畳まれた胃内滞留システムを放出し、胃内滞留システムに開いた形態をとらせてもよい。

10

【0166】

逆腸溶性コーティングの厚さは、エンローブ処理した胃内滞留剤形の所望の特性（例えば、配置時間）に応じて変化してもよい。いくつかの実施形態において逆腸溶性コーティングの厚さは、5～200 μm 又は 5～100 μm であってもよい。いくつかの実施形態において逆腸溶性コーティングの厚さは、5 μm を超えて、25 μm を超えて、50 μm を超えて、75 μm を超えて、100 μm を超えて、125 μm を超えて、150 μm を超えて、175 μm を超えて、200 μm を超えて、225 μm を超えて、150 μm を超えて、又は 175 μm を超えてもよい。いくつかの実施形態において逆腸溶性コーティングの厚さは、200 μm 未満、175 μm 未満、150 μm 未満、125 μm 未満、100 μm 未満、75 μm 未満、50 μm 未満、又は 25 μm 未満であってもよい。

20

【0167】

いくつかの実施形態において静止摩擦係数が小さい逆腸溶性ポリマーコーティングでコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数は、コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数より小さくてもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数は、0.02～0.3 又は 0.05～0.2 であってもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数は、0.3 未満、0.25 未満、0.2 未満、0.15 未満、0.1 未満、又は 0.05 未満であってもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数は、0.02 を超えて、0.05 を超えて、0.1 を超えて、0.15 を超えて、0.2 を超えて、又は 0.25 を超えてもよい。

30

【0168】

いくつかの実施形態において、

40

【0169】

【数 3】

$$\frac{\text{コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}}$$

【0170】

は、0.2～0.8 であってもよい。いくつかの実施形態において、

50

【0171】

【数4】

$$\frac{\text{コーティングされたエンロブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていないエンロブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}}$$

【0172】

は、0.8未満、0.7未満、0.6未満、0.5未満、0.4未満、又は0.3未満であつてもよい。いくつかの実施形態において、

10

【0173】

【数5】

$$\frac{\text{コーティングされたエンロブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていないエンロブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}}$$

【0174】

は、0.2を超えて、0.3を超えて、0.4を超えて、0.5を超えて、0.6を超えて、又は0.7を超えてもよい。

20

【0175】

いくつかの実施形態においてコーティングされたエンロブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数は、コーティングされていないエンロブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数の5～80%、20～80%、又は50～80%であつてもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされたエンロブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数は、コーティングされていない剤形の静止摩擦係数の80%未満、70%未満、60%未満、50%未満、40%未満、30%未満、20%未満、又は10%未満であつてもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされたエンロブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数は、コーティングされていないエンロブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数の5%を超えて、10%を超えて、20%を超えて、30%を超えて、40%を超えて、50%を超えて、60%を超えて、又は70%を超えてもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされたエンロブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数は、コーティングされていないエンロブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数より0.05～0.35、又は0.1～0.2小さくてもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされたエンロブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数は、コーティングされていないエンロブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数より0.35、0.3、0.25、0.2、0.15、又は0.1、又は0.08小さくてもよい。いくつかの実施形態においてコーティングされたエンロブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数は、コーティングされていないエンロブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数より0.05を超えて、0.08を超えて、0.1を超えて、0.15を超えて、0.2を超えて、0.25を超えて、又は0.3を超えて小さくてもよい。

30

40

【0176】

本明細書中に提供する実施形態による逆腸溶性コーティングは、ポリマー、可塑剤、粘着防止剤、及び／又は水和補助剤を含んでもよい。

【0177】

いくつかの実施形態においてポリマーは、逆腸溶性ポリマーであつてもよい。逆腸溶性ポリマーを用いると、胃の環境（例えば、pH3.0）でエンロブ処理した胃内滞留剤形の溶解を促進することができる。適した逆腸溶性ポリマーは、望ましい生理化学的溶解特性、良好なフィルム形成能力を有してもよく、そして薬剤コーティング法（例えば、パンコーティング）に適してもよい。いくつかの実施形態においては、ポリメタクリレート

50

類が適した逆腸溶性ポリマーである。いくつかの実施形態においては例えば、Eudragit（登録商標）ポリマーが適してもよい。Eudragit（登録商標）ポリマーには、標的とする薬剤放出を促進するよう特に配合された多種多様なポリメタクリレート系共重合体が含まれる。いくつかの実施形態においてはEudragit（登録商標）Eが適した逆腸溶性ポリマーであってもよい。Eudragit（登録商標）Eは特に、pH 5.0以下の環境で三級アミン基が塩を形成することにより胃液に溶解する。Eudragit（登録商標）Eはしたがって、中性pH環境（すなわち、口及び食道の中）では適した水分バリアを提供することができる。適してもよいEudragit（登録商標）ポリマーの別の例は、Eudragit（登録商標）EPOであり、このものは胃の中で容易に溶解できる。しかしながら、酸性環境でイオン化及び／又は可溶化して水分浸透速度（すなわち、下にあるカプセル又はコーティング層への接近）を高めるもののような、他の材料も逆腸溶性ポリマーとして適してもよい。しかしながら、pH依存性はポリマー自体の要件ではないが、コーティング配合物に他の賦形剤を加えることにより達成してもよい。このコーティング配合物は例えば、低いpHで溶解度が強化される小分子添加剤を含んでもよい（例えば、三級アミン、イミダゾール含有化学的存在、など）。いくつかの実施形態においてエンローブ処理した胃内滞留剤形上の乾燥逆腸溶性コーティング組成物は、固体全体に対して40～95重量%、50～80重量%、又は60～70重量%のポリマーを含んでもよい。いくつかの実施形態においてエンローブ処理した胃内滞留剤形上の乾燥逆腸溶性コーティング組成物は、固体全体に対して95重量%未満、90重量%未満、85重量%未満、80重量%未満、75重量%未満、70重量%未満、65重量%未満、60重量%未満、55重量%未満、50重量%未満、又は45重量%未満のポリマーを含んでもよい。いくつかの実施形態においてエンローブ処理した胃内滞留剤形上の乾燥逆腸溶性コーティング組成物は、固体全体に対して40重量%を超える、45重量%を超える、50重量%を超える、55重量%を超える、60重量%を超える、65重量%を超える、70重量%を超える、75重量%を超えるポリマー、80重量%を超える、85重量%を超える、又は90重量%を超えるポリマーを含んでもよい。

10

20

【0178】

いくつかの実施形態において液体逆腸溶性コーティング組成物は（すなわち、エンローブ処理した胃内滞留剤形の面上で乾燥する前は、液体である）、3～30重量%ポリマー、5～25重量%ポリマー、又は5～20重量%ポリマーを含んでもよい。いくつかの実施形態において液体逆腸溶性コーティング組成物は、3重量%を超える、5重量%を超える、8重量%を超える、10重量%を超える、12重量%を超える、15重量%を超える、18重量%を超える、20重量%を超える、又は25重量%を超えるポリマーを含んでもよい。いくつかの実施形態において液体逆腸溶性コーティング組成物は、30重量%未満、28重量%未満、25重量%未満、23重量%未満、20重量%未満、18重量%未満、15重量%未満、12重量%未満、10重量%未満、8重量%未満、又は5重量%未満のポリマーを含んでもよい。

30

【0179】

コーティング配合物中の可塑剤は、コーティングの柔軟性、弾性、及び下にある胃内滞留剤形の面に対するコーティングの接着性を強化することにより、脆性を低減することができる。適した可塑剤としては、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ハロゲン化フェニル及びポロキサマーを挙げることができる。コーティング配合物中で可塑剤として使用することができる特定の化合物としては、トリアセチン、クエン酸トリエチル、ポリエチレングリコール、及びセバシン酸ジブチルを挙げることができる。いくつかの実施形態においてエンローブ処理した胃内滞留剤形上の乾燥逆腸溶性コーティング組成物は、固体全体に対して1～30重量%、1～20重量%、又は1～10重量%の可塑剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてエンローブ処理した胃内滞留剤形上の乾燥逆腸溶性コーティング組成物は、固体全体に対して30重量%未満、25重量

40

50

%未満、20重量%未満、15重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、又は2重量%未満の可塑剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてエンローブ処理した胃内滞留剤形上の乾燥逆腸溶性コーティング組成物は、固体全体に対して1重量%を超える、2重量%を超える、3重量%を超える、4重量%を超える、5重量%を超える、6重量%を超える、7重量%を超える、8重量%を超える、9重量%を超える、10重量%を超える、15重量%を超える、20重量%を超える、又は25重量%を超える可塑剤を含んでもよい。

【0180】

いくつかの実施形態において液体逆腸溶性コーティング組成物は（すなわち、エンローブ処理した胃内滞留剤形の面上で乾燥する前は、液体である）、0.1～5.0重量%、0.2～3.0重量%、0.3～1.0重量%の可塑剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において液体逆腸溶性コーティング組成物は、0.1重量%を超える、0.2重量%を超える、0.3重量%を超える、0.4重量%を超える、0.5重量%を超える、0.6重量%を超える、0.7重量%を超える、0.8重量%を超える、0.9重量%を超える、1.0重量%を超える、1.5重量%を超える、2.0重量%を超える、2.5重量%を超える、3.0重量%を超える、又は4.0重量%を超える可塑剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において液体逆腸溶性コーティング組成物は、5.0重量%未満、4.0重量%未満、3.5重量%未満、3.0重量%未満、2.5重量%未満、2.0重量%未満、1.5重量%未満、1.0重量%未満、0.9重量%未満、0.8重量%未満、0.7重量%未満、0.6重量%未満、0.5重量%未満、0.4重量%未満、0.3重量%未満、又は0.2重量%未満の可塑剤を含んでもよい。

【0181】

逆腸溶性コーティング配合物中の粘着防止剤は、加工及び貯蔵時にべたべたするのを防ぐのに役立つことができる。そのうえ、一定の粘着防止剤を用いるとエンローブ処理した胃内滞留剤形の潤滑能力を改善し、光沢があり、滑らかな表面仕上げを提供することができる。適した粘着防止剤は、原体一作用剤（タルクなど）及び表面作用剤（ステアリン酸マグネシウムなど）を含んでもよい。いくつかの実施形態においてステアリン酸マグネシウムは特に、コーティングされカプセル封入された胃内滞留システムの静止摩擦係数を低下させるのに役立つことができる。いくつかの実施形態においてステアリン酸マグネシウムを含むコーティングは、静止摩擦係数を0.1未満に、又は

【0182】

【数6】

コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数
コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数

【0183】

が0.4以下になるよう低下させることができてもよい。いくつかの実施形態においてエンローブ処理した胃内滞留剤形上の乾燥逆腸溶性コーティング組成物は、固体全体に対して1～40重量%、1～25重量%又は1～10重量%の粘着防止剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてエンローブ処理した胃内滞留剤形上の乾燥逆腸溶性コーティング組成物は、固体全体に対して40重量%未満、35重量%未満、30重量%未満、25重量%未満、20重量%未満、15重量%未満、10重量%未満、9重量%未満、8重量%未満、7重量%未満、6重量%未満、5重量%未満、4重量%未満、3重量%未満、又は2重量%未満の粘着防止剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてエンローブ処理した胃内滞留剤形上の乾燥逆腸溶性コーティング組成物は、固体全体に対して1重量%を超える、2重量%を超える、3重量%を超える、4重量%を超える、5重量%を超える、6重量%を超える、7重量%を超える、8重量%を超える、9重量%を超える、10重

量%を超える、15重量%を超える、20重量%を超える、25重量%を超える、30重量%を超える、又は35重量%を超える粘着防止剤を含んでもよい。

【0184】

いくつかの実施形態において液体逆腸溶性コーティング組成物は（すなわち、エンローブ処理した胃内滞留剤形の面上で乾燥する前は、液体である）、0.1～5.0重量%、0.2～3.0重量%、又は0.3～1.0重量%の粘着防止剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において液体逆腸溶性コーティング組成物は、0.1重量%を超える、0.2重量%を超える、0.3重量%を超える、0.4重量%を超える、0.5重量%を超える、0.6重量%を超える、0.7重量%を超える、0.8重量%を超える、0.9重量%を超える、1.0重量%を超える、1.5重量%を超える、2.0重量%を超える、2.5重量%を超える、3.0重量%を超える、又は4.0重量%を超える粘着防止剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において液体逆腸溶性コーティング組成物は、5.0重量%未満、4.0重量%未満、3.5重量%未満、3.0重量%未満、2.5重量%未満、2.0重量%未満、1.5重量%未満、1.0重量%未満、0.9重量%未満、0.8重量%未満、0.7重量%未満、0.6重量%未満、0.5重量%未満、0.4重量%未満、0.3重量%未満、又は0.2重量%未満の粘着防止剤を含んでもよい。

10

【0185】

本明細書中に提供する実施形態による逆腸溶性コーティング組成物は、水和補助剤を含んでもよい。水和補助剤は、水和を促進することにより胃の環境中でのエンローブ処理した胃内滞留剤形の溶解を速めるのに役立つことができる。適した水和補助剤は、コリドンPVP12、コリドンVA64、PEG1000、低粘度ヒドロキシプロピルメチルセルロース、及び結晶性マンニトールを含んでもよい。いくつかの実施形態においてエンローブ処理した胃内滞留剤形上の乾燥逆腸溶性コーティング組成物は、固体全体に対して2～50重量%、5～40重量%、又は10～30重量%の水和補助剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてエンローブ処理した胃内滞留剤形上の乾燥逆腸溶性コーティング組成物は、固体全体に対して50重量%未満、45重量%未満、40重量%未満、35重量%未満、30重量%未満、25重量%未満、20重量%未満、15重量%未満、10重量%未満、又は5重量%未満の水和補助剤を含んでもよい。いくつかの実施形態においてエンローブ処理した胃内滞留剤形上の乾燥逆腸溶性コーティング組成物は、固体全体に対して2重量%を超える、5重量%を超える、10重量%を超える、15重量%を超える、20重量%を超える、25重量%を超える、30重量%を超える、35重量%を超える、40重量%を超える、又は45重量%を超える水和補助剤を含んでもよい。

20

30

【0186】

いくつかの実施形態において液体逆腸溶性コーティング組成物は（すなわち、エンローブ処理した胃内滞留剤形の面上で乾燥する前は、液体である）、0.1～5.0重量%、0.2～3.0重量%、又は0.3～1.0重量%の水和補助剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において液体逆腸溶性コーティング組成物は、0.1重量%を超える、0.2重量%を超える、0.3重量%を超える、0.4重量%を超える、0.5重量%を超える、0.6重量%を超える、0.7重量%を超える、0.8重量%を超える、0.9重量%を超える、1.0重量%を超える、1.5重量%を超える、2.0重量%を超える、2.5重量%を超える、3.0重量%を超える、又は4.0重量%を超える水和補助剤を含んでもよい。いくつかの実施形態において液体逆腸溶性コーティング組成物は、5.0重量%未満、4.0重量%未満、3.5重量%未満、3.0重量%未満、2.5重量%未満、2.0重量%未満、1.5重量%未満、1.0重量%未満、0.9重量%未満、0.8重量%未満、0.7重量%未満、0.6重量%未満、0.5重量%未満、0.4重量%未満、0.3重量%未満、又は0.2重量%未満の水和補助剤を含んでもよい。

40

【0187】

本明細書中に提供する実施形態による逆腸溶性コーティング組成物は、多様な溶媒に可溶であってもよい。逆腸溶性コーティング組成物は例えば、水性溶媒及び／又は有機溶媒に可溶であってもよい。適した溶媒の例には、イソプロピルアルコール、アセトン、及び酢

50

酸エチルが含まれる。いくつかの実施形態において溶媒中の液体逆腸溶性コーティング組成物は、55～97重量%の溶媒を含んでもよい。いくつかの実施形態において溶媒中の液体逆腸溶性コーティング組成物は、55重量%を超える、60重量%を超える、65重量%を超える、70重量%を超える、75重量%を超える、80重量%を超える、85重量%を超える、90重量%を超える、又は95重量%を超える溶媒を含んでもよい。いくつかの実施形態において溶媒中の液体逆腸溶性コーティング組成物は、97重量%未満、95重量%未満、90重量%未満、85重量%未満、80重量%未満、75重量%未満、70重量%未満、65重量%未満、又は60重量%未満の溶媒を含んでもよい。

【0188】

本明細書中に提供する実施形態による逆腸溶性コーティング組成物は、すでに上述したもの以外の追加成分を含んでもよい。例えば、弱酸中で（すなわち、胃の環境で）逆腸溶性コーティングの溶解を促進するのに役立てるためにpH-変更緩衝液を使用してもよい。逆腸溶性コーティング組成物に含めることができる他の成分としては、着色剤、香料、乳白剤、及び防腐剤を挙げることができるが、これに限定されない。

【0189】

エンローブ処理工程及びコーティング工程

以下に、いくつかの実施形態によるエンローブ処理工程及びコーティング工程について論ずる。全ての適したエンローブ処理工程及び／又はコーティング工程を使用してもよく、提供する説明は、このような適した工程の例にすぎない。

【0190】

エンローブ処理工程

胃内滞留システムを、全ての適したエンローブ処理技術を用いてコーティング組成物でエンローブ処理してもよい。以下に、いくつかの実施形態によるコーティング組成物の調製及びエンローブ処理のための工程を提供する。

【0191】

図7は、いくつかの実施形態にしたがった、エンローブ処理した胃内滞留剤形の調製方法700を示す概略図を提供する。

【0192】

方法700は、胃内滞留システムを折り畳むこと、及びこの折り畳まれた胃内滞留システムを容器へと挿入することを含んでもよい。折り畳むことは、手動で又は機械的に実施してもよい。胃内滞留システムを折り畳むことは、胃内滞留システムを折り畳まれた形態に圧縮又は加圧することを含んでもよい。胃内滞留システムを容器へと挿入することは、圧縮された胃内滞留システムを適切な大きさの鞘、カプセル、又は別の容器へと挿入することを含んでもよい。

【0193】

いくつかの実施形態において、エンローブ処理した胃内滞留剤形の製造方法は、折り畳み可能な胃内滞留システムを展開した形状で受け取ることを含んでもよい。折り畳み可能な胃内滞留システムを例えば、振動式すり鉢状送り装置又はピックアンドプレイスコンベヤーで受け取ってもよい。いくつかの実施形態において、エンローブ処理した胃内滞留剤形の調製方法は、胃内滞留システムを折り畳む位置に方向づけることを含んでもよい。方法はまた、胃内滞留システムを折り畳まれた形態へと折り畳むことを含んでもよい。一旦胃内滞留剤形が折り畳まれた形態になると、折り畳まれた胃内滞留剤形を容器の開口に挿入することができる。胃内滞留システムをカプセル封入する工程は、国際出願PCT/US2018/051816号明細書中にさらに詳細に提供され、その全体を本明細書に援用される。

【0194】

エンローブ処理した胃内滞留剤形の製造方法のステップ702においては、胃内滞留システムをコーティングでエンローブ処理してもよい。折り畳まれた胃内滞留システムを例えば、以下に論述するもののような、回転ダイカプセル封入工程を使用してコーティングでエンローブ処理してもよい。

【0195】

特にコーティング組成物を調製するには、ゼラチンを水に加え、溶解してゼラチン溶液を形成してもよい。次いでこのゼラチン溶液に可塑剤を加えてよい。任意で、少量の乳白剤、着色剤、香料、及び／又は防腐剤をまた、加えてもよい。コーティング組成物の各成分をやはり、上で開示した量で加えてもよい。

【0196】

この溶液を、温度60～100℃又は70～90℃で混合することができる。いくつかの実施形態において、この溶液を、60℃を超える、65℃を超える、70℃を超える、75℃を超える、80℃を超える、85℃を超える、90℃を超える、又は95℃を超える温度で混合してもよい。いくつかの実施形態において、この溶液を、100℃未満、95℃未満、90℃未満、85℃未満、80℃未満、75℃未満、70℃未満、又は65℃未満の温度で混合してもよい。

10

【0197】

一旦溶液を混合すると、冷却してもよい。いくつかの実施形態において、この溶液を40～70℃又は50～60℃で冷却してもよい。いくつかの実施形態において、この溶液を40℃を超える、45℃を超える、50℃を超える、55℃を超える、60℃を超える、又は65℃を超える温度で冷却してもよい。いくつかの実施形態において、この溶液を70℃未満、65℃未満、60℃未満、55℃未満、50℃未満、又は45℃未満の温度で冷却してもよい。

【0198】

一旦この溶液を冷却すると、リボン状に成形することができる。特に、冷却した溶液を回転ドラム上に伸ばすことにより、リボン状に成形してもよい。このリボンをさらに冷却すると、ローラー（例えば、油を塗ったローラー）の間を通過し、回転ダイエンローブ処理工程（以下に詳述する）へと供給することができる。

20

【0199】

一旦リボンを調製すると、折り畳まれた胃内滞留システムをエンローブ処理するために使用することができる。いくつかの実施形態において、ゼラチンを主材料とする配合物からなるリボンは（以下に記載するゼラチン－水－可塑剤溶液からなるリボンなど）、片方の回転ダイ上に供給してもよい。片方の回転ダイのキャビティは、エンローブ処理した製品の形状であってもよい。折り畳まれた形態の、胃内滞留システムを（鞘及び／又はカプセルの有無に関わらず）、ダイ上に位置するウェッジからエンローブ処理工程に供給してもよい。折り畳まれた胃内滞留システムをダイキャビティに供給すると、ダイは回転して折り畳まれた胃内滞留システムの周囲を包むゼラチンを形成する。いくつかの実施形態においては、2つのゼラチンリボンを（すなわち、各片方の回転ダイから1つ）を結合して折り畳まれた胃内滞留システムの周囲に気密性のシールを形成し、過剰なゼラチンを除去するために、回転ダイに圧力をかけそして加熱してもよい。エンローブ処理した胃内滞留システムを次いで、ダイの底部から落下させ、回転式乾燥機に供給してもよい。エンローブ処理した胃内滞留システムは、回転式乾燥機中に数分から数時間あってもよい。回転式乾燥機での乾燥後例えば、エンローブ処理した胃内滞留システムを数時間から数日間周囲の条件で乾燥してもよい。エンローブ処理した胃内滞留システムを例えば、所望のゼラチン硬度又は平衡水分含有量に達するまで周囲の条件で乾燥してもよい。一旦乾燥すると、ゼラチンの面を研磨してもよい。いくつかの実施形態において、ゼラチンの面を潤滑剤（例えば、レシチン）で研磨してもよい。

30

40

【0200】

いくつかの加工条件を、エンローブ処理工程中に特定してもよい。加工条件としては、少なくともリボン厚さ、ウェッジ温度、スプレッダーボックス温度、ダイの圧力、機械の速度、回転式乾燥機中での時間、乾燥機の温度、及び乾燥機の相対湿度がある。

【0201】

ゼラチンリボンの厚さは、胃内滞留システムの大きさ、所望のコーティングの厚さ、ダイキャビティの大きさなどに基づいて必要に応じて変化してよい。いくつかの実施形態にお

50

いて、リボンの厚さは、厚さ 0.01~0.03 インチ (0.0254~0.0762 cm)、又は 0.015~0.025 インチ (0.0381~0.0635 cm) であってよい。いくつかの実施形態において、リボンの厚さは、0.01 インチ (0.0254 cm) を超えて、0.0125 インチ (0.03175 cm) を超えて、0.015 インチ (0.0381 cm) を超えて、0.0175 インチ (0.04445 cm) を超えて、0.02 インチ (0.0508 cm) を超えて、0.0225 インチ (0.05715 cm) を超えて、0.025 インチ (0.0635 cm) を超えて、又は 0.0275 インチ (0.06985 cm) を超えてもよい。いくつかの実施形態において、リボンの厚さは、0.03 インチ (0.0762 cm) 未満、0.0275 インチ (0.06985 cm) 未満、0.025 インチ (0.0635 cm) 未満、0.0225 インチ (0.05715 cm) 未満、0.02 インチ (0.0508) 未満、0.0175 インチ (0.04445 cm) 未満、0.015 インチ (0.0381 cm) 未満、又は 0.125 インチ (0.3175 cm) 未満であってよい。

10

【0202】

ウェッジ温度は、華氏 85~100 度 (セ氏 29~38℃) であってよい。いくつかの実施形態において、ウェッジ温度は、華氏 85 度 (セ氏 29℃) を超えて、華氏 88 度 (セ氏 31℃) を超えて、華氏 90 度 (セ氏 32℃) を超えて、華氏 93 度 (セ氏 34℃) を超えて、華氏 95 度 (セ氏 35℃) を超えて、又は華氏 98 度 (セ氏 37℃) を超えてよい。いくつかの実施形態において、ウェッジ温度は、華氏 100 度 (セ氏 38℃) 未満、華氏 98 度 (セ氏 37℃) 未満、華氏 95 度 (セ氏 35℃) 未満、華氏 93 度 (セ氏 34℃) 未満、華氏 90 度 (セ氏 32℃) 未満、又は華氏 88 度 (セ氏 31℃) 未満であってよい。

20

【0203】

いくつかの実施形態において、スプレッダーボックスの温度は、華氏 120~150 度 (セ氏 49~66℃) であってよい。いくつかの実施形態において、スプレッダーボックスの温度は、華氏 120 度 (セ氏 49℃) を超えて、華氏 125 度 (セ氏 52℃) を超えて、華氏 130 度 (セ氏 54℃) を超えて、華氏 135 度 (セ氏 57℃) を超えて、華氏 140 度 (セ氏 60℃) を超えて、又は華氏 145 度 (セ氏 63℃) を超えてよい。いくつかの実施形態において、スプレッダーボックスの温度は、華氏 150 度 (セ氏 66℃) 未満、華氏 145 度 (セ氏 63℃) 未満、華氏 140 度 (セ氏 60℃) 未満、華氏 135 度 (セ氏 57℃) 未満、華氏 130 度 (セ氏 54℃) 未満、又は華氏 125 度 (セ氏 52℃) 未満であってよい。

30

【0204】

いくつかの実施形態において、回転ダイのダイ圧力は、60~100 pounds per square inch (psi) (4.1~6.9 MP) であってよい。いくつかの実施形態において、ダイ圧力は、60 psi (4.1 MP) を超えて、65 psi (4.2 MP) を超えて、70 psi (4.8 MP) を超えて、75 psi (5.2 MP) を超えて、80 psi (5.5 MP) を超えて、85 psi (5.9 MP) を超えて、90 psi (6.2 MP) を超えて、又は 95 psi (6.5 MP) を超えてよい。

【0205】

エンローブ機 (例えば、回転ダイカプセル封入機) の速さを最適化してもよい。いくつかの実施形態において、速さは、0.5~5.0 rpm 又は 1.0~4.0 rpm であってよい。いくつかの実施形態において、速さは 0.5 rpm を超えて、1.0 rpm を超えて、1.5 rpm を超えて、2.0 rpm を超えて、2.5 rpm を超えて、3.0 rpm を超えて、3.5 rpm を超えて、4.0 rpm を超えて、又は 4.5 rpm を超えてよい。いくつかの実施形態において、速さは 5.0 rpm 未満、4.5 rpm 未満、4.0 rpm 未満、3.5 rpm 未満、3.0 rpm 未満、2.5 rpm 未満、2.0 rpm 未満、1.5 rpm 未満、又は 1.0 rpm 未満であってよい。

40

【0206】

上で言及したとおり、エンローブ処理した胃内滞留システムは、コーティング配合物、コ

50

ーティング材料の量、エンローブ処理した胃内滞留剤形の大きさなどに依存することができる期間、回転式乾燥機中に留まってよい。いくつかの実施形態において、エンローブ処理した胃内滞留剤形は、5～60分又は10～30分回転式乾燥機中に留まってよい。いくつかの実施形態において、エンローブ処理した胃内滞留剤形は、5分を超えて、10分を超えて、15分を超えて、20分を超えて、25分を超えて、30分を超えて、40分を超えて、又は50分を超えて回転式乾燥機中に留まってよい。いくつかの実施形態において、エンローブ処理した胃内滞留剤形は、60分未満、50分未満、40分未満、30分未満、25分未満、20分未満、15分未満、又は10分未満回転式乾燥機中に留まってよい。

【0207】

乾燥機温度は、15℃～50℃であってよい。いくつかの実施形態において、乾燥機温度は、15℃を超えて、20℃を超えて、25℃を超えて、30℃を超えて、35℃を超えて、40℃を超えて、又は45℃を超えてよい。いくつかの実施形態において、乾燥機温度は、50℃未満、45℃未満、40℃未満、35℃未満、30℃未満、25℃未満、又は20℃未満であってよい。

【0208】

乾燥機の相対湿度は、5～40%又は10～30%であってよい。いくつかの実施形態において、乾燥機の相対湿度は、5%を超えて、10%を超えて、15%を超えて、20%を超えて、25%を超えて、30%を超えて、又は35%を超えてよい。いくつかの実施形態において、乾燥機の相対湿度は、40%未満、35%未満、30%未満、25%未満、20%未満、15%未満、又は10%未満であってよい。

【0209】

コーティング工程

いくつかの実施形態において、エンローブ処理した胃内滞留剤形を、胃内滞留システムの配置作用及びエンローブ処理した胃内滞留剤形の表面特性を修正するよう設計された逆腸溶性コーティングでコーティングすることができる。

【0210】

例えば、エンローブ処理した胃内滞留剤形をコーティングするために、パンーコーティング加工を使用してもよい。いくつかの実施形態において、カプセル封入された胃内滞留システムをコーティングするために、パンサイズが1.5LであるLDCS48098/Freund-Vectorパンコーターを、SCHLICK ABC LDCS-FPHCC-6869-3スプレーガン、及び過酸化物—硬化シリコンポンプ管類と共に使用してもよい。

【0211】

いくつかの加工条件を、パンーコーティング工程中に特定してもよい。加工条件には、少なくとも注入口温度、排出口温度、コーター空気流、パン速度、ポンプ速度、噴霧圧力、パターン圧力、スプレー速度、乾燥パン速度、及びパン中での乾燥時間が含まれる。例えば注入口温度は、30～70℃、35～65℃、又は40～60℃であってよい。いくつかの実施形態において、注入口温度は、70℃未満、65℃未満、60℃未満、55℃未満、50℃未満、又は45℃未満であってよい。いくつかの実施形態において、注入口温度は、30℃を超えて、35℃を超えて、40℃を超えて、45℃を超えて、又は50℃を超えてよい。

【0212】

排出口温度は、20℃～60℃、25℃～50℃、又は30～40℃であってよい。いくつかの実施形態において、排出口温度は、60℃未満、50℃未満、40℃未満、又は30℃未満であってよい。いくつかの実施形態において、排出口温度は、20℃を超えて、30℃を超えて、40℃を超えて、又は50℃を超えてよい。

【0213】

コーター空気流は、20～80立方フィート毎分(cubic feet per minute)(CFM)(566～2266l/分)、30～70CFM(850～198

10

20

30

40

50

2 l / 分)、又は40~60 CFM (1133~1699 l / 分) であってよい。いくつかの実施形態において、コーター空気流は、80 CFM (2266 l / 分) 未満、70 CFM (1982 l / 分) 未満、60 CFM (1699 l / 分) 未満、50 CFM (1416 l / 分) 未満、又は40 CFM (1133 l / 分) 未満であってよい。いくつかの実施形態において、コーター空気流は、20 CFM (566 l / 分) を超えて、30 CFM (850 l / 分) を超えて、40 CFM (1133 l / 分) を超えて、50 CFM (1416 l / 分) を超えて、又は60 CFM (1699 l / 分) を超えてよい。

【0214】

パン速度は、10~50 rpm、15~40 rpm、又は20~30 rpmであってよい。いくつかの実施形態において、パン速度は、10 rpmを超えて、15 rpmを超えて、20 rpmを超えて、30 rpmを超えて、又は40 rpmを超えてよい。いくつかの実施形態において、パン速度は、50 rpm未満、40 rpm未満、30 rpm未満、20 rpm未満、又は15 rpmであってよい。

10

【0215】

ポンプ速度は、2~15 rpm、3~12 rpm、又は5~10 rpmであってよい。いくつかの実施形態において、ポンプ速度は、2 rpmを超えて、3 rpmを超えて、5 rpmを超えて、又は10 rpmを超えてよい。いくつかの実施形態において、ポンプ速度は、15 rpm未満、12 rpm未満、10 rpm未満、又は5 rpm未満であってよい。

【0216】

噴霧圧力は、10~40 pounds per square inch (psi) (0.69~2.76 MP)、15~35 psi (1.03~2.41 MP)、又は20~30 psi (1.38~2.07 MP) であってよい。いくつかの実施形態において、噴霧圧力は、10 psi (0.69 MP) を超えて、15 psi (1.03 MP) を超えて、20 psi (1.38 MP) を超えて、又は25 psi (1.72 MP) を超えてよい。いくつかの実施形態において、噴霧圧力は、40 psi (2.76 MP) 未満、35 psi (2.41 MP) 未満、30 psi (2.07 MP) 未満、25 psi (1.72 MP) 未満、又は20 psi (1.38 MP) 未満であってよい。

20

【0217】

パターン圧力は、10~40 psi (0.69~2.76 MP)、15~35 psi (1.03~2.41 MP)、又は20~30 psi (1.38~2.07 MP) であってよい。いくつかの実施形態において、パターン圧力は、10 psi (0.69 MP) を超えて、15 psi (1.03 MP) を超えて、20 psi (1.38 MP) を超えて、又は25 psi (1.72 MP) を超えてよい。いくつかの実施形態において、パターン圧力は、40 psi (2.76 MP) 未満、35 psi (2.41 MP) 未満、30 psi (2.07 MP) 未満、25 psi (1.72 MP) 未満、又は20 psi (1.38 MP) 未満であってよい。

30

【0218】

スプレー速度は、1~10 グラム毎秒 (g / min) 又は3~8 g / min であってよい。いくつかの実施形態において、スプレー速度は、1 g / min を超えて、2 g / min を超えて、3 g / min を超えて、4 g / min を超えて、又は5 g / min を超えてよい。いくつかの実施形態において、スプレー速度は、10 g / min 未満、8 g / min 未満、6 g / min 未満、5 g / min 未満、又は4 g / min であってよい。

40

【0219】

乾燥パン速度は、1~30 rpm、3~20 rpm、又は5~10 rpm であってよい。いくつかの実施形態において、乾燥パン速度は、1 rpm を超えて、2 rpm を超えて、3 rpm を超えて、4 rpm を超えて、5 rpm を超えて、8 rpm を超えて、10 rpm を超えて、又は15 rpm を超えてよい。いくつかの実施形態において、乾燥パン速度は、30 rpm 未満、25 rpm 未満、20 rpm 未満、15 rpm 未満、10 rpm 未満、8 rpm 未満、又は5 rpm であってよい。

50

【0220】

パン中での全乾燥時間は、15～120分未満、30～100分、又は45～80分であってよい。いくつかの実施形態において、パン中での全乾燥時間は、15分を超えて、30分を超えて、45分を超えて、60分を超えて、又は80分を超えてよい。いくつかの実施形態において、パン中での全乾燥時間は、120分未満、100分未満、80分未満、60分未満、又は45分未満であってよい。いくつかの実施形態において、乾燥時間は、連続的であってよい。いくつかの実施形態において、乾燥時間は、断続的であってよい。

【実施例】

【0221】

実施例1：各種タイプの鞘及びカプセルの配置時間を試験した。具体的なカプセル及び鞘を以下の表1に示す。データは、図8に表す。表に示す通り、鞘及びカプセルのタイプの4つの異なる組み合わせについて調べた。示されるように、グループA及びCはpH7で試験し、グループA、B、C、及びDはpH3で試験した。示すように、グループC及びDでは配置時間があまり一貫しなかった。したがって、カプセルを使用すると（例えば、グループA及びBのように）、配置時間が一貫するようにエンローブ処理したコーティング層の厚さを制御するのに役立つことができる。エンローブ処理したコーティング層が一貫すると、配置時間を予測可能にすることができる。

【0222】

グループB（Vcaps（登録商標）基本的な鞘及びVCaps（登録商標）基本的なカプセル）のエンローブ処理した胃内滞留システムを、パンコーティング工程を使用して逆腸溶性コーティングでコーティングした。コーティング配合物は、逆腸溶性ポリマーEudragit E（90.7%w/w）、セバシン酸ジブチル（4.65%w/w）及びステアリン酸マグネシウム（4.65%w/w）を含んだ。セバシン酸ジブチルは、可塑剤として添加し、ステアリン酸マグネシウムは、粘着防止剤として使用した。コーティング重量は、31.5～34.5mgだった。図9の概略図では、鞘つけ、カプセル封入、エンローブ処理及びコーティングの工程フローが説明される。

【0223】

コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留システムの配置時間を、pH7（食道での条件を模倣するため）及びpH3（弱酸性の胃での条件をシミュレートするため）で、以下に詳述する配置試験を使用して評価した。図10には、コーティングされていないカプセル及びコーティングされたカプセルの配置時間を示す。このデータから、コーティング配合物があると食道のpHでのカプセルの開口が遅れ、エンローブ処理した胃内滞留システムがpHに反応する。

【0224】

【表1】

表1. 試験したカプセル及び鞘の組み合わせ

グループ	A	B	C	D
カプセルのタイプ	O O E L V C a p s （登録商標） P r i m a r y	O O E L V C a p s （登録商標） P r i m a r y	カプセルなし	カプセルなし
鞘のタイプ	O E L V C a p s （登録商標） P l u s	O E L V C a p s （登録商標） P r i m a r y	O E L V C a p s （登録商標） P l u s	O E L V C a p s （登録商標） P r i m a r y

【0225】

そのうえ、水和したコラーゲン面での静止摩擦係数（C o F）分析を、コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留システム及びコーティングしたエンローブ処理した胃内滞留システムについて実行した。ゼラチンシェルが露出したコーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留システムのC o Fは、 0.7 ± 0.1 だったが、面にゼラチンが露出していないコーティングしたエンローブ処理した胃内滞留システムのC o Fは、 0.09 ± 0.02 だった。このデータから、Eudragit E及びセバシン酸ジブチルと合わせて、粘着防止剤としてステアリン酸マグネシウムを含有する配合物で胃内滞留システムをエンローブ処理したコーティングは、摩擦を低減するのに最適であってよい。

【0226】

実施例2：星状のものをエンローブ処理する2タイプのゼラチンシェル配合物を試験した。これらの2つの配合物の成分を以下の表2に提供する。これらの2つの配合物の主要な違いは、ブルーム強度及び低分子量の（3－6 kD）ゼラチン加水分解物の有無だった。低分子量のゼラチン加水分解物があると、水和を速めることができる。エンローブ処理する前に、胃内滞留システムを以下の表3に示す4つの異なるカプセル及び鞘配置で折り畳み／カプセル封入した。エンローブ処理は、両ゼラチン配合物について折り畳まれた形態の各々について実行した。

【0227】

【表2】

表2. 胃内滞留システムをエンローブ処理するための2つのゼラチンシェル配合物

試薬	配合物1（APP073119）	配合物2（APP072619）
150 Bloom Lim e Bone Gelati n	有	N/A
115 Bloom Lim e Bone Gelati n RXL R ²	N/A	有
ゼラチン加水分解物	有	N/A
グリセリン、USP	有	有
精製水	有	有
期待ブルーム（g）	150～170	92～138

【0228】

【表3】

表3. 折り畳まれた胃内滞留システムの配置。Sz 00EL V Caps Plusカプセル、Sz 0 V Caps Plus鞘。

サブロット	折り畳まれた胃内滞留システムの配置（カプセル封入）
A	1個の鞘（アーム側）、カプセル有
B	鞘無し、カプセル有
C	1個の鞘（アーム側）、カプセル無し
D	2個の鞘（アーム側及びコア側）、カプセル無し

【0229】

エンローブ処理した胃内滞留システムの外観、寸法、及びpH3（弱酸性の胃のpH条件

をシミュレートするため)での配置タイミングを評価した。図11に、両エンローブ処理配合物についてのコーティングされていない場合の配置時間を示す。概観及び寸法に関しては2つの配合物間に有意な差は観測されなかった。サブロットA及びBについてはpH3での配置時間に有意な差はなかった。しかしながら、サブロットC及びDのpH3での配置時間は、加水分解物がある配合物1は配合物2と比較して、ばらつきが大きい。サブロットCでエンローブ処理した胃内滞留システムは、両方の配合物について最も速い配置時間を示す。コーティングされていないエンローブ処理した星状のものは全て、配合物1ーサブロットDの1つを除いて、pH3では60分未満で配置された。サブロットDは、pH3で配置されるのに85分かかった。

【0230】

サブロットCのエンローブ処理した胃内滞留システムの配置時間をやはり、エンローブ処理配合物のpH応答性を評価するために、食道の環境をシミュレートするpH7でも評価した。両配合物について、pHは配置時間に大きく影響しなかった。

【0231】

両配合物でエンローブ処理した胃内滞留システムをついで、Eudragit E系のpH応答性コーティングでコーティングした。コーティングしてエンローブ処理した胃内滞留システムの加工可能性、外観及び配置時間を評価した(図12及び表4に示すとおり)。加水分解物を含有する配合物1でエンローブ処理した胃内滞留システムでは、パンーコーティング工程後にシェルにひびが見られた。配合物2をエンローブ処理した胃内滞留システムでは、ひび割れは見られず、コーティング重量増加がわずかに高く、コーティング接着性が良いことが示される。

【0232】

図12では、両エンローブ処理配合物についてのpH3及びpH7の両方での配置時間が示される。配合物1をエンローブ処理した胃内滞留システムでは、コーティング後のサブロットA、B及びCについてpH応答性の作用は見られない。しかしながら、配合物2を有するコーティングされてエンローブ処理した胃内滞留システムでは、全てのサブロットでpH応答性の作用が見られる。

【0233】

例えば、配合物2サブロットCの場合、平均配置時間はpH3で 36 ± 11 分、pH7で 87 ± 12 分だった。このことは、胃内滞留システムのこのグループについてpH3と比較して、pH7では配置時間に2倍の差があることを示す。コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留システムのこのようなpH応答性の作用があると、胃の環境で迅速に配置できる一方、食道のpHでの配置を十分遅らせることができる。

【0234】

【表4】

表4. エンローブ処理した胃内滞留システムのパンーコーティング加工可能性の観察

エンローブ処理する配合物	1 (APP07319)				2 (APP072619)			
	A	B	C	D	A	B	C	D
コーティング重量増加 (mg)	33.5	32.5	26.8	25.3	35.6	36.8	29.3	30
コーティング後の外観	良好	良好	シェルにひび	シェルにひび	良好	良好	良好	良好

【0235】

図13A～Cには、本試験のエンローブ処理した胃内滞留システムの各種画像を示す。具体的には、図13Aは、コーティング後にひびが入ったエンローブ処理した胃内滞留システムを示す。図13Bは、カプセルでカプセル封入されていないエンローブ処理した胃内滞留システムを示す。図13Cは、カプセルでカプセル封入したエンローブ処理した胃内

滞留システムを示す。

【0236】

実施例3：2個の異なる粘着防止剤、タルク及びステアリン酸マグネシウムの静止摩擦係数及び配置時間を試験した。固体全体に対して22重量%のタルクを使用し、固体全体に対して4.6重量%のステアリン酸マグネシウムを使用した。逆腸溶性の、静止摩擦係数が小さい試験したポリマーは、カプセルをコーティングするために使用するとき、剤形の滑りやすさを増加させるのに役立てることができる。剤形が滑りやすくなると、丸薬による食道炎の危険を最小化するのに役立てることができる。この試験は、以下にさらに詳述する技術にしたがって実施した。

【0237】

さらに、コーティングしていないVCaps Plus HPMCカプセルについての、2分での静止摩擦係数は 0.35 ± 0.04 だった。しかしながら、Eudragit E、セバシン酸ジブチル、及びステアリン酸マグネシウムを含有する配合物でコーティングしたVCaps（登録商標）Plus HPMCカプセルの静止摩擦係数は、 0.06 ± 0.01 だった。このデータから、ステアリン酸マグネシウム及びセバシン酸ジブチルの存在下におけるEudragit Eの逆腸溶性コーティングは、HPMCカプセルを嚥下する間の摩擦を低減するのに効果があることが示される。

【0238】

図14に示されるように、タルクコーティングを有する剤形及びステアリン酸マグネシウムコーティングを有する剤形の両者はともに、コーティングされていない剤形よりも静止摩擦係数が低く、タルク及びステアリン酸マグネシウムは共に剤形を嚥下しやすくするのに役立つことが示される。以下の表5において、これらの結果からタルク含有コーティング及びステアリン酸マグネシウム含有コーティングの両者はともに、弱酸性の胃の環境（すなわち、pH3.0）及び食道の環境（すなわち、pH7.0）の両方において、容認できる配置時間をもたらすことが示される。

【0239】

【表5】

表5. タルク又はステアリン酸マグネシウムのいずれかを含むコーティングされた胃内滞留剤形の配置時間

配置時間（分）	pH3.0	pH7.0
タルクコーティング（23mg）	20.5 ± 2.1 分	75 ± 11 分
ステアリン酸マグネシウムコーティング（13mg）	16.9 ± 2.6 分	58.7 ± 11.3 分

【0240】

実施例4：コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留システム及びコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留システムの静止摩擦係数を調べた。図15に示される通り、コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数及びコーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数の間にはかなりの差がある。両剤形には、本明細書中に記載される実施形態によるエンローブ処理した胃内滞留剤形が含まれる。しかしながら、コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形には、エンローブ処理した胃内滞留剤形を囲むコーティング層が含まれる。コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形のコーティング配合物は、Eudragit E（90.7%w/w）、セバシン酸ジブチル（4.65%w/w）及びステアリン酸マグネシウム（4.65%w/w）を含む。示されるように、このコーティングを使用すると、エンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数を85%以上低減することができる（すなわち、

【0241】

【数 7】

コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数
コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数

【0242】

は、0.15 以下である）。

【0243】

試験方法

配置試験：配置時間を測定するために、エンローブ処理した胃内滞留剤形を実験用揺動装置の特定の媒体 35 mL 中に配置することができる。具体的には、直径 80 mm、高さ 94 mm で、ポリテトラフルオロエチレンで内側を覆われた蓋を含む 450 mL のガラス広口瓶を使用した。一旦エンローブ処理した胃内滞留剤形を 35 mL の媒体を含むガラス広口瓶中に配置すると、このガラス広口瓶を密封し、逆さまにし、実験用揺動装置に直ちに配置した。この実験用揺動装置を毎分 30 サイクルに設定した。

【0244】

所望の試験条件に応じて、各種媒体を使用した。試験によっては、pH 7.0（ヒト食道の pH 条件を再現するために）又は pH 3.0（ヒト胃の弱酸性 pH 条件を再現するために）のいずれかでリン酸緩衝生理食塩水溶液を使用した。pH 7.0 溶液は、水に無水リン酸 2 水素カリウム 1.36 グラム及び塩化ナトリウム 8.41 グラムを溶解し、水酸化ナトリウムで pH 7.0 に調節し、水で最終容積 1.0 リットルまで希釈することにより調製した。pH 3.0 溶液は、水に無水リン酸 2 水素カリウム 1.36 グラム及び塩化ナトリウム 8.41 グラムを溶解し、塩酸で pH 3.0 に調節し、水で最終容積 1.0 リットルまで希釈することにより調製した。

【0245】

配置試験はまた、ヒト胃の強酸 pH 条件を再現するために、塩化ナトリウムを含む塩酸（pH 1.5）の媒体を使用して実施した。この溶液は、塩化ナトリウム 9.00 グラムを pH 1.5 塩酸溶液に溶解し、最終容積 1.0 リットルにすることにより調製した。

【0246】

摩擦試験：ソーセージの皮（LEM products の燻製した透明な食用のコラーゲンの皮）から約 3 インチ（約 7.62 cm）× 3 インチ（約 7.62 cm）の四角形を切り出し、脱イオン水に少なくとも 30 分間浸漬した。試験すべき各試料毎に 1 つの四角形を切り出した。図 16 A に示す、Instron 引張試験機器（型式 3342）を、静止摩擦係数治具（標準付加物）及び 10 N ロードセルと共に使用した。2 個のカプセルを皮の面と直接接触する平行方向に向けて保持するために、特別注文のスレッドを使用した。図 16 B 及び 16 C に特別注文のスレッドを示す。

【0247】

各カプセル試料について、水を含ませた四角い皮を試験面に置き、ゴム製のヘラで中心から各端にふき取って皮と試験面の間に位置する気泡及び過剰な液体を除去することにより、平らにした。2 個のカプセル試料を特別注文の機械加工されたスレッドのスロットに挿入した。スレッドをナイロンひもに取り付けた。このひもを、治具プーリーを通して Instron クロスヘッドに取り付けられた 10 N ロードセルのフックまで通した。スレッドを、2 個のカプセルのみが皮と接触し、カプセルに関して軸方向となる移動方向で、皮上に配置した。スレッドを特定の時間所定の位置に静止させた。スレッドを概して、各種嚥下時間を反映するよう、2 ～ 10 分間所定の位置に静止させた。

【0248】

保持時間の終わりに、クロスヘッドを速度 150 mm/分 で上方へ移動させ、スレッドを移動距離が 15 mm に達するまで試験面上を前方に引いた。スレッドを移動させるピーク

10

20

30

40

50

力を測定した。各ペアのカプセルについての静止摩擦係数を、ピーク力をスレッド及びカプセル上に重力によってもたらされる通常の力（スレッド及びカプセル上に重力によってもたらされる通常の力は、スレッド及びカプセルの重量に基づいて決定した）で割ることにより算出した。各カプセルグループについての静止摩擦係数を平均し、比較した。

【0249】

実施形態

本発明を以下の実施形態によりさらに説明する。実施形態の各々の特徴は、必要かつ実行可能ならば、他の実施形態のいずれかと組み合わせることができる。

【0250】

実施形態1 エンローブ処理した胃内滞留剤形であって、前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、折り畳まれた形態の胃内滞留システム、及び前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理するコーティングを備え、

10

前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、前記胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせるよう構成される、エンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0251】

実施形態2 前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングの厚さは、50～250 μm である、実施形態1に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0252】

20

実施形態3 前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに回転ダイカプセル封入工程を使用して適用される、実施形態1又は2に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0253】

実施形態4 前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、ソフトジェル型シェル材料を含む、実施形態1～3のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0254】

実施形態5 前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、気密性のシールを提供する、実施形態1～4のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

30

【0255】

実施形態6 前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、水、可塑剤、及びゲル化剤を含む、実施形態1～5のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0256】

実施形態7 前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、5～10重量%の水を含む、実施形態6に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0257】

40

実施形態8 前記可塑剤は、グリセリン又はソルビトールのうち1つ又は複数を含む、実施形態6又は7に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0258】

実施形態9 前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、20～60重量%の可塑剤を含む、実施形態6～8のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0259】

実施形態10 前記ゲル化剤は、ゼラチン、プルラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はジャガイモデンプンのうち1つ又は複数である、実施形態6～9のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

50

【0260】

実施形態11 前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、35～75重量%のゲル化剤を含む、実施形態6～10のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0261】

実施形態12 前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、ポリマーを含む、実施形態1～11のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0262】

実施形態13 前記ポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む、実施形態12に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0263】

実施形態14 前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティングは、10～50重量%のポリマーを含む、実施形態12又は13に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0264】

実施形態15 鞘を備え、前記鞘は、前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムの少なくとも一部を囲む、実施形態1～14のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0265】

実施形態16 前記鞘は、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも1つを含む、実施形態15に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0266】

実施形態17 前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをカプセル封入するカプセルを含む、実施形態1～16のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0267】

実施形態18 前記カプセルは、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも1つを含む、実施形態17に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0268】

実施形態19 前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティング上にコーティングを含む、実施形態1～18のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0269】

実施形態20 前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティング上の前記コーティングは、逆腸溶性ポリマーを含む、実施形態19に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0270】

実施形態21 前記逆腸溶性ポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む、実施形態20に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0271】

実施形態22 前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティング上の前記コーティングは、粘着防止剤を含む、実施形態19～21のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0272】

実施形態23 前記粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも1つを含む、実施形態19に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0273】

実施形態24 前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティング上の前記コ

10

20

30

40

50

ーティングは、可塑剤を含む、実施形態 19～23 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0274】

実施形態 25 前記可塑剤は、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ハロゲン化フェニル、又はポロキサマーのうち少なくとも 1 つを含む、実施形態 24 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0275】

実施形態 26 前記可塑剤は、トリアセチン又はセバシン酸ジブチルのうち少なくとも 1 つを含む、実施形態 24 又は 25 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0276】

実施形態 27 前記胃内滞留システムをエンローブ処理する前記コーティング上の前記コーティングは、水和補助剤を含む、実施形態 19～26 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0277】

実施形態 28 前記水和補助剤は、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体、ポリエチレングリコール、マンニトール、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのうち少なくとも 1 つを含む、実施形態 27 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0278】

実施形態 29 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 7.0 環境に暴露すると、少なくとも 20 分で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、実施形態 1～28 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0279】

実施形態 30 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 7.0 環境に暴露すると、少なくとも 30 分で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、実施形態 1～29 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0280】

実施形態 31 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 3.0 環境に暴露すると、20 分未満で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、実施形態 1～30 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0281】

実施形態 32 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 3.0 環境に暴露すると、15 分未満で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、実施形態 1～31 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0282】

実施形態 33 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、患者を治療するために使用される、実施形態 1～32 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0283】

実施形態 34 前記患者はヒトである、実施形態 33 に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0284】

実施形態 35 胃内滞留システムをエンローブ処理するためのコーティングであって、前記コーティングは、5～10 重量%の水、20～60 重量%の可塑剤、及び 35～75 重量%のゲル化剤を含む、コーティング。

【0285】

実施形態 36 前記コーティングは、折り畳まれた形態の胃内滞留システムをエンローブ処理してエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成するよう構成され、そして前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムを患者の胃の

10

20

30

40

50

中で放出し、前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、実施形態 35 に記載のコーティング。

【0286】

実施形態 37 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形の前記コーティングの厚さは、50～250 μm である、実施形態 36 に記載のコーティング。

【0287】

実施形態 38 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形の前記コーティングは、前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに回転ダイカプセル封入工程を使用して適用される、実施形態 36 又は 37 に記載のコーティング。

【0288】

実施形態 39 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形の前記コーティングは、ソフトジェル型シェル材料を含む、実施形態 36～38 のいずれか一項に記載のコーティング。

【0289】

実施形態 40 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形の前記コーティングは、気密性のシールを提供する、実施形態 36～39 のいずれか一項に記載のコーティング。

【0290】

実施形態 41 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 7.0 環境に暴露すると、少なくとも 20 分で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、実施形態 36～40 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0291】

実施形態 42 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 7.0 環境に暴露すると、少なくとも 30 分で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、実施形態 36～41 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0292】

実施形態 43 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 3.0 環境に暴露すると、20 分未満で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、実施形態 36～42 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0293】

実施形態 44 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性 pH 3.0 環境に暴露すると、15 分未満で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、実施形態 36～43 のいずれか一項に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0294】

実施形態 45 前記可塑剤は、グリセリン又はソルビトールのうち少なくとも 1 つを含む、実施形態 35～44 のいずれか一項に記載のコーティング。

【0295】

実施形態 46 前記ゲル化剤は、ゼラチン、プルラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はジャガイモデンプンのうち 1 つ又は複数である、実施形態 35～45 のいずれか一項に記載のコーティング。

【0296】

実施形態 47 ポリマーを含む、実施形態 35～46 のいずれか一項に記載のコーティング。

【0297】

実施形態 48 前記ポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む、実施形態 47 に記載のコーティング。

【0298】

実施形態 49 10～50 重量%のポリマーを含む、実施形態 47 又は 48 に記載のコーティング。

【0299】

実施形態 50 実施形態 35～47 のいずれか一項に記載の胃内滞留システムをエンローブ処理するためのコーティングを含むエンローブ処理した胃内滞留剤形であって、前記エ

10

20

30

40

50

ンローブ処理した胃内滞留剤形は、患者を治療するために使用される、エンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0300】

実施形態51 前記患者はヒトである、実施形態50に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0301】

実施形態52 折り畳まれた形態の胃内滞留システムをコーティングでエンローブ処理してエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成することを含む、エンローブ処理した胃内滞留剤形の製造方法。

【0302】

実施形態53 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムを患者の胃の中で放出し、前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、実施形態52に記載の方法。

【0303】

実施形態54 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形上の前記コーティングの厚さは、50～250μmである、実施形態52又は53に記載の方法。

【0304】

実施形態55 折り畳まれた形態の胃内滞留システムをコーティングでエンローブ処理してエンローブ処理した胃内滞留剤形を形成することは、回転ダイカプセル封入工程を含む、実施形態52～54のいずれか一項に記載の方法。

【0305】

実施形態56 前記コーティングは、ソフトジェル型シェル材料を含む、実施形態52～55のいずれか一項に記載の方法。

【0306】

実施形態57 前記コーティングは、気密性のシールを提供する、実施形態52～56のいずれか一項に記載の方法。

【0307】

実施形態58 エンローブ処理する前に前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムを鞘で拘束することを含む、実施形態52～57のいずれか一項に記載の方法。

【0308】

実施形態59 前記鞘は、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも1つを含む、実施形態58に記載の方法。

【0309】

実施形態60 エンローブ処理する前に前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムをカプセルでカプセル封入することを含む、実施形態52～59のいずれか一項に記載の方法。

【0310】

実施形態61 前記カプセルは、ゼラチン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はプルランのうち少なくとも1つを含む、実施形態60に記載の方法。

【0311】

実施形態62 前記コーティングは、水、可塑剤、及びゲル化剤を含む、実施形態52～61のいずれか一項に記載の方法。

【0312】

実施形態63 前記コーティングは、5～10重量%の水を含む、実施形態62に記載の方法。

【0313】

実施形態64 前記可塑剤は、グリセリン又はソルビトールのうち1つ又は複数を含む、実施形態62又は63に記載の方法。

【0314】

実施形態65 前記コーティングは、20～60重量%の可塑剤を含む、実施形態62～

10

20

30

40

50

64のいずれか一項に記載の方法。

【0315】

実施形態66 前記ゲル化剤は、ゼラチン、プルラン、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、又はジャガイモデンプンのうち1つ又は複数である、実施形態62～65のいずれか一項に記載の方法。

【0316】

実施形態67 前記コーティングは、35～75重量%ゲル化剤を含む、実施形態62～66のいずれか一項に記載の方法。

【0317】

実施形態68 前記コーティングは、ポリマーを含む、実施形態52～67のいずれか一項に記載の方法。

10

【0318】

実施形態69 前記ポリマーは、ポリメタクリレート系ポリマーを含む、実施形態68に記載の方法。

【0319】

実施形態70 前記コーティングは、10～50重量%のポリマーを含む、実施形態68～69に記載の方法。

【0320】

実施形態71 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形を逆腸溶性コーティングでコーティングすることを含む、実施形態52～70のいずれか一項に記載の方法。

20

【0321】

実施形態72 前記逆腸溶性コーティングは、逆腸溶性ポリマー、粘着防止剤、及び可塑剤を含む、実施形態71に記載の方法。

【0322】

実施形態73 前記粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも1つを含む、実施形態72に記載の方法。

【0323】

実施形態74 前記可塑剤は、フタル酸エステル、リン酸エステル、クエン酸エステル、酒石酸エステル、アジピン酸エステル、セバシン酸エステル、スルホンアミド、コハク酸エステル、グリコール酸エステル、グリセロール塩、安息香酸エステル、ミリスチン酸エステル、ハロゲン化フェニル、又はポロキサマーのうち少なくとも1つを含む、実施形態72又は73に記載の方法。

30

【0324】

実施形態75 前記可塑剤は、トリアセチン又はセバシン酸ジブチルのうち少なくとも1つを含む、実施形態72～74のいずれか一項に記載の方法。

【0325】

実施形態76 前記逆腸溶性コーティングは、水和補助剤を含む、実施形態72～75のいずれか一項に記載の方法。

【0326】

実施形態77 前記水和補助剤は、ポリビニルピロリドン、ビニルピロリドン-酢酸ビニル共重合体、ポリエチレングリコール、マンニトール、又はヒドロキシプロピルメチルセルロースのうち少なくとも1つを含む、実施形態76に記載の方法。

40

【0327】

実施形態78 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH7.0環境に暴露すると、少なくとも20分で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、実施形態53～77のいずれか一項に記載の方法。

【0328】

実施形態79 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH7.0環境に暴露すると、少なくとも30分で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、実施形態53～78のいずれか一項に記載の方法。

50

【0329】

実施形態80 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH3.0環境に暴露すると、20分未満で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、実施形態53～79のいずれか一項に記載の方法。

【0330】

実施形態81 前記エンローブ処理した胃内滞留剤形は、水性pH3.0環境に暴露すると、15分未満で前記折り畳まれた形態の前記胃内滞留システムに開いた形態をとらせる、実施形態53～80のいずれか一項に記載の方法。

【0331】

実施形態82 エンローブ処理した胃内滞留剤形は、患者を治療するために使用される、実施形態52～81のいずれか一項に記載の方法を使用して製造されたエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0332】

実施形態83 前記患者はヒトである、実施形態82に記載のエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0333】

実施形態84 コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形であって、前記コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形は、
エンローブ処理した胃内滞留システム、及び
前記エンローブ処理した胃内滞留システムをコーティングする逆腸溶性ポリマーを含むコーティングを備え、

【数8】

$$\frac{\text{コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}} \leq 0.8$$

である、

コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0334】

実施形態85 前記コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数は、0.3未満である、実施形態84に記載のコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0335】

実施形態86 前記コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の前記静止摩擦係数は、0.2未満である、実施形態84又は85に記載のコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0336】

実施形態87 前記コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の前記静止摩擦係数は、0.1未満である、実施形態84～86のいずれか一項に記載のコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0337】

実施形態88

【0338】

【数9】

$$\frac{\text{コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}}{\text{コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数}} \leq 0.5$$

10

20

30

40

50

【0339】

である、

実施形態84～87のいずれか一項に記載のコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0340】

実施形態89 前記コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の前記静止摩擦係数は、コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数より少なくとも0.08小さい、実施形態84～88のいずれか一項に記載のコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0341】

実施形態90 前記コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の前記静止摩擦係数は、コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数より少なくとも0.15小さい、実施形態84～89のいずれか一項に記載のコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0342】

実施形態91 前記コーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形の前記静止摩擦係数は、コーティングされていないエンローブ処理した胃内滞留剤形の静止摩擦係数より少なくとも0.2小さい、実施形態84～90のいずれか一項に記載のコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0343】

実施形態92 前記逆腸溶性ポリマーは、ポリメタクリレートを含む、実施形態84～91のいずれか一項に記載のコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0344】

実施形態93 10～50重量%の逆腸溶性ポリマーを含む、実施形態84～92のいずれか一項に記載のコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0345】

実施形態94 前記コーティングは、粘着防止剤を含む、実施形態84～93のいずれか一項に記載のコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0346】

実施形態95 前記粘着防止剤は、タルク又はステアリン酸マグネシウムのうち少なくとも1つを含む、実施形態84～94のいずれか一項に記載のコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0347】

実施形態96 5～30重量%の粘着防止剤を含む、実施形態94又は95に記載のコーティングされたエンローブ処理した胃内滞留剤形。

【0348】

別段の規定がない限り、本明細書中に使用される全ての専門用語、表記及び他の技術的及び学術用語又は専門用語集は、主張する主題が属する技術分野の当業者によって共通に理解されるものと同一の意味を有することを意図する。場合によっては、共通に理解される意味を有する用語を、明快さ及び／又は迅速な参照のために本明細書中において定義し、本明細書中のこのような定義の包含は、当技術分野において一般的に理解されるものを超える事実上の差を意味するとは必ずしも解釈されるべきではない。

【0349】

本明細書中における「約」値又はパラメータに対する言及には、その値又はパラメータそれ自体を対象とする変形が含まれる（そして記述される）。例えば、「約X」に関する記述には、「X」の記述が含まれる。

【0350】

本明細書中で使用するとき、単数形の「a」、「an」、及び「the」は、文脈がそうではないことを明確に規定しない限り、複数形も含まれることを意図する。本明細書中で使用するとき、用語「及び／又は（and／or）」はまた、関連する列挙された項目の

10

20

30

40

50

うち1つ又は複数の任意の及び全ての可能な組み合わせを指すものとし、含むものとする
と理解される。さらに本明細書中で使用するとき、用語「includes」、「including」、「comprises」及び／又は「comprising」は、記述され
た特徴、整数、ステップ、操作、成分、要素、及び／又は単位の存在を明記するが、1
つ又は複数の他の特徴、整数、ステップ、操作、成分、要素、単位及び／又はこれらの群
の存在又は追加を排除しないものとする。

【0351】

本願では、いくつかの数値範囲を文字及び数字で開示する。本開示は開示される数値範囲
により実践することができるので、開示される数値範囲は、明細書中では正確な範囲の限
定を逐語的に記述しなくても、終点を含む、開示される数値範囲内の任意の範囲又は値を
本質的に支持する。

【0352】

前述の記載は、説明の目的のため、具体的な実施形態を参照して説明してきた。しかしな
がら、上述の例示的な論考が徹底的であり、本発明をまさに開示された形状に限定するこ
とを意図するものではない。上述の教義の観点で多くの修正及び変化が可能である。実施
形態は、技術の原理及びこれらの実践的応答を最も良く説明するために選択され記述され
た。他の当業者はそれにより、技術及び特定の予測される使用に適合するよう各種修正を
加えた各種実施形態を最良に利用することが可能となる。

【0353】

本開示及び実施例を添付の図面を参照して十分に説明してきたが、当業者にとって各種変
化及び修正が明白になることは留意すべきである。このような変化及び修正は、請求項に
よって定義されるとおり本開示及び実施例の範囲内に含まれると理解されるべきである。

【図面】

【図1A】

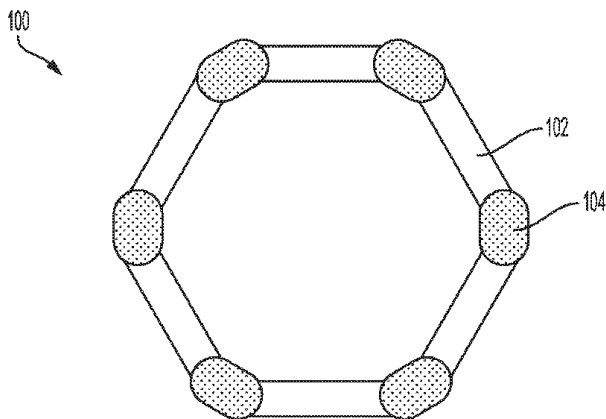


FIG. 1A

【図1B】

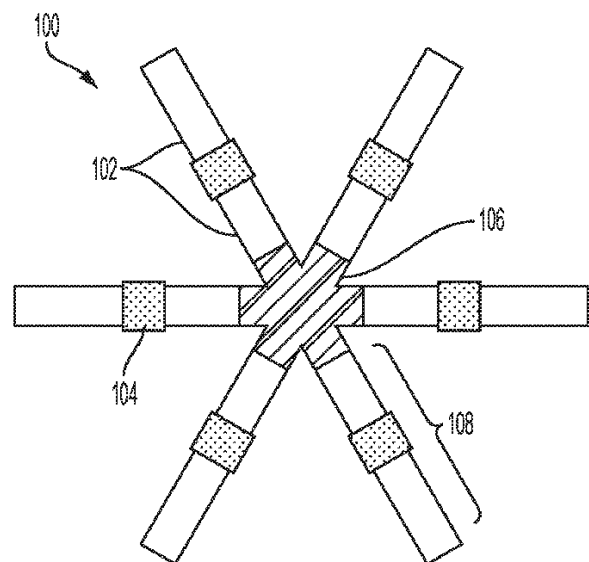


FIG. 1B

10

20

30

40

50

【図 1 C】

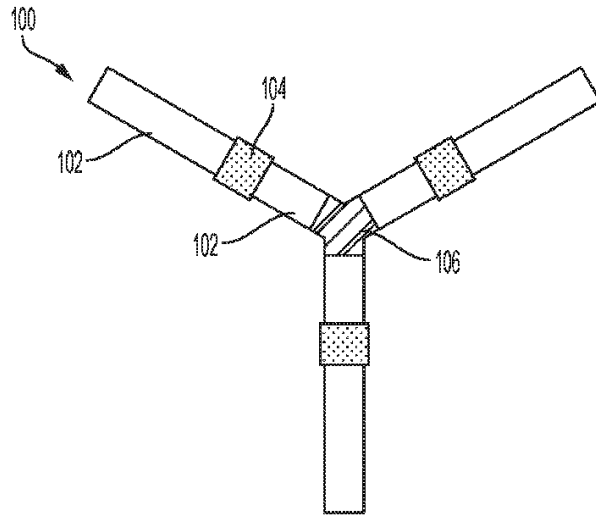


FIG. 1C

【図 2】

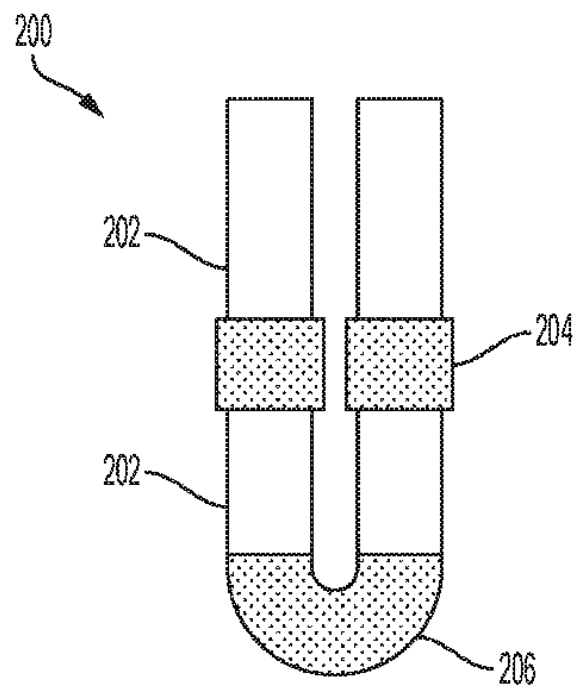


FIG. 2

【図 3 A】

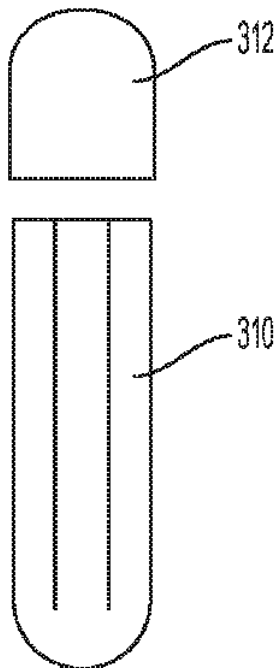


FIG. 3A

【図 3 B】

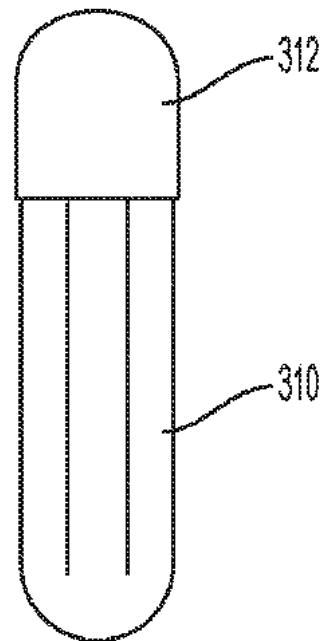


FIG. 3B

10

20

30

40

50

【図 3 C】

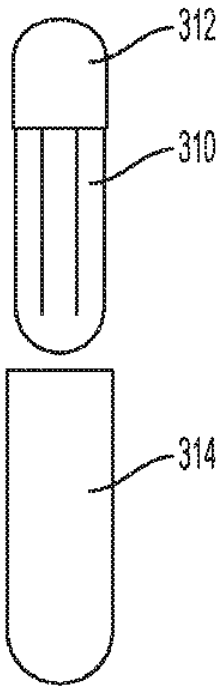


FIG. 3C

【図 3 D】

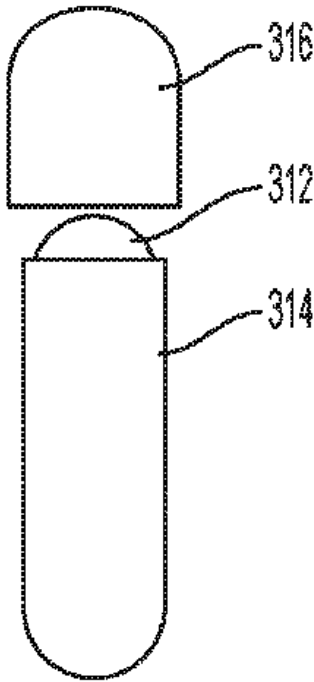


FIG. 3D

【図 4 A】

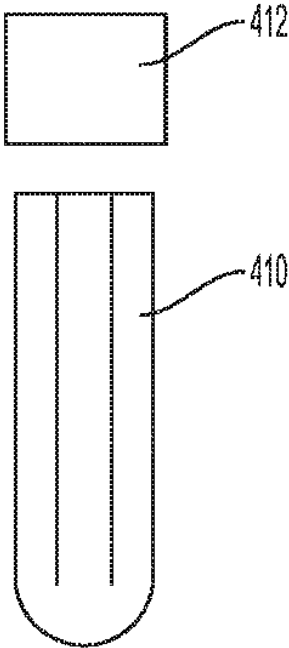


FIG. 4A

【図 4 B】

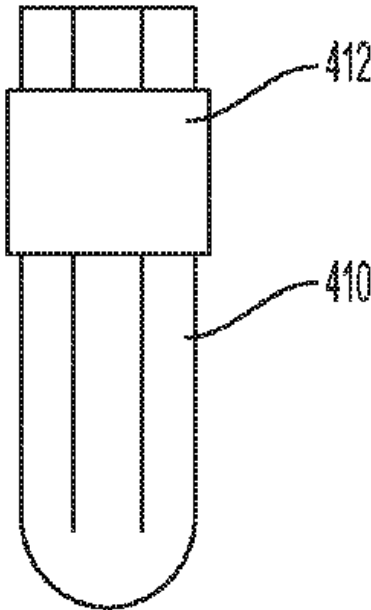


FIG. 4B

10

20

30

40

50

【図 4 C】

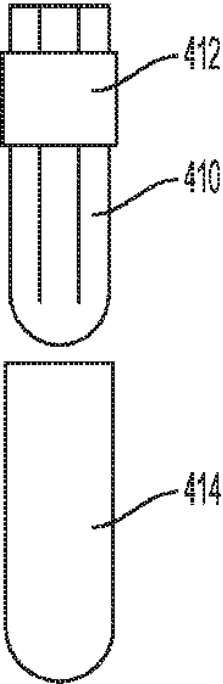


FIG. 4C

【図 4 D】

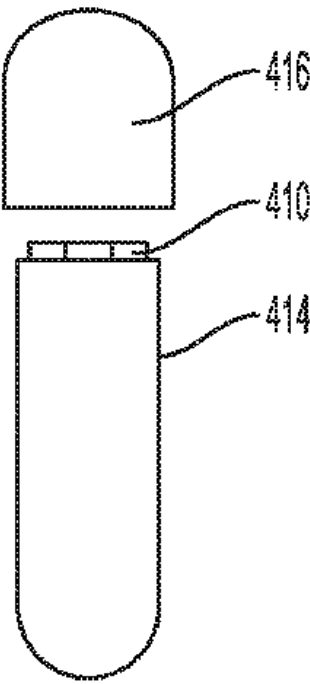


FIG. 4D

【図 5 A】

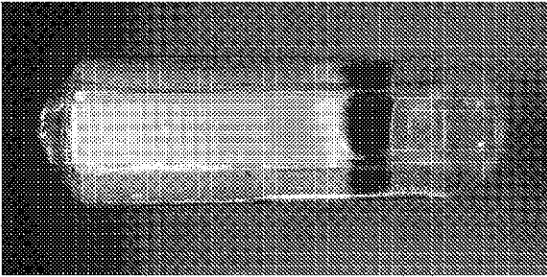


FIG. 5A

【図 5 B】

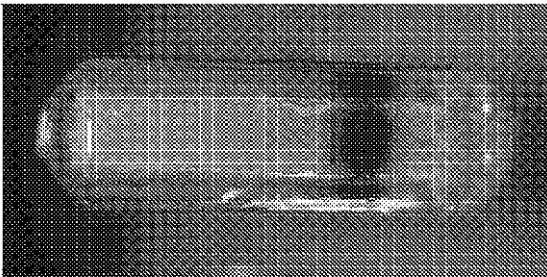


FIG. 5B

【図 5 C】

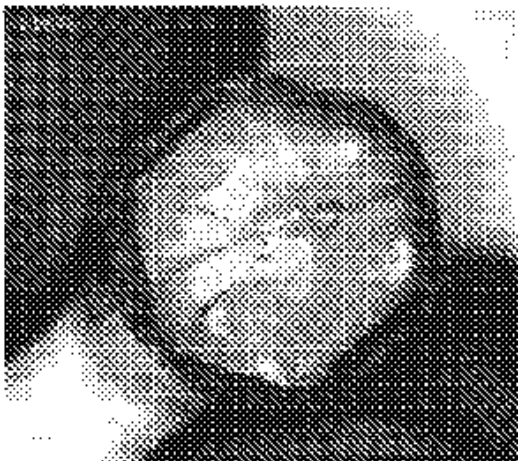


FIG. 5C

【図 6 A】

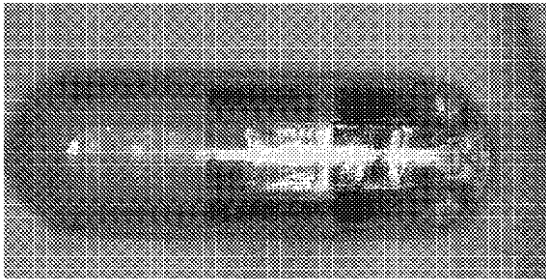


FIG. 6A

10

【図 6 B】

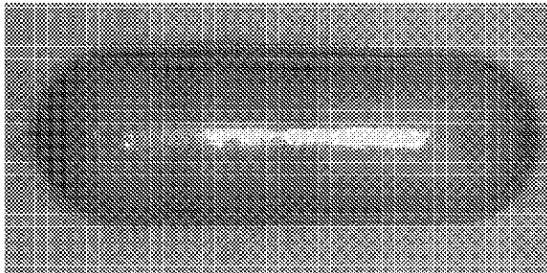


FIG. 6B

20

【図 6 C】

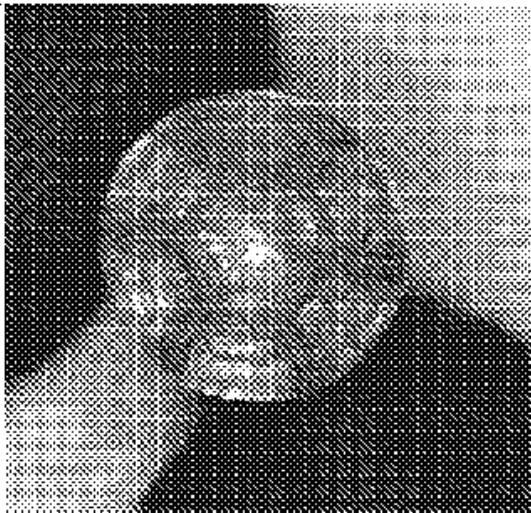


FIG. 6C

30

40

50

【図 7】

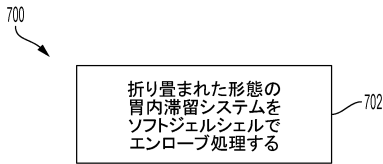


FIG. 7

【図 8】

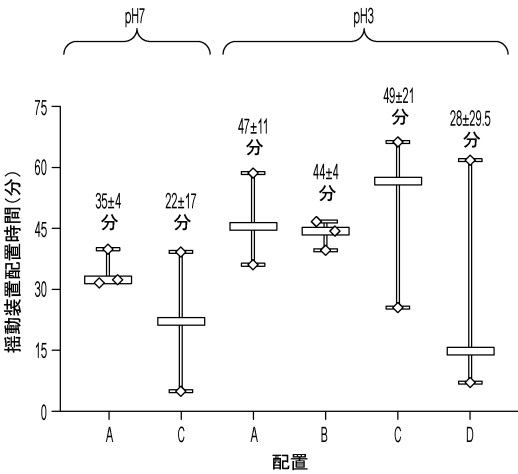


FIG. 8

【図 9】

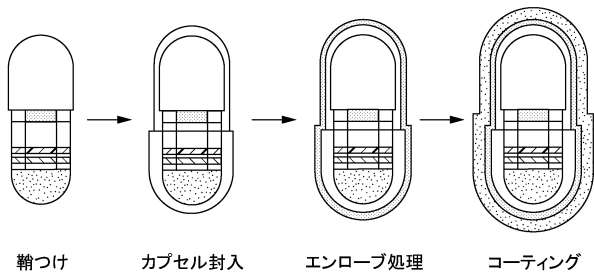


FIG. 9

【図 10】

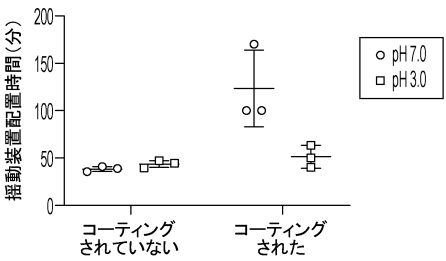


FIG. 10

10

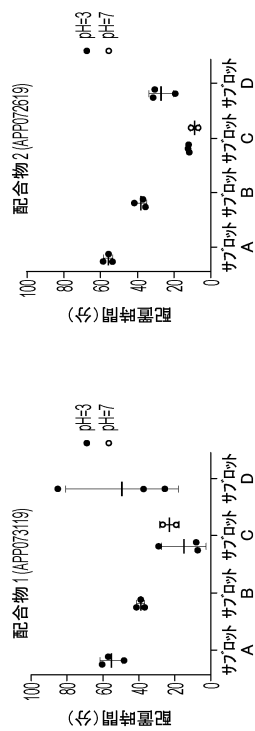
20

30

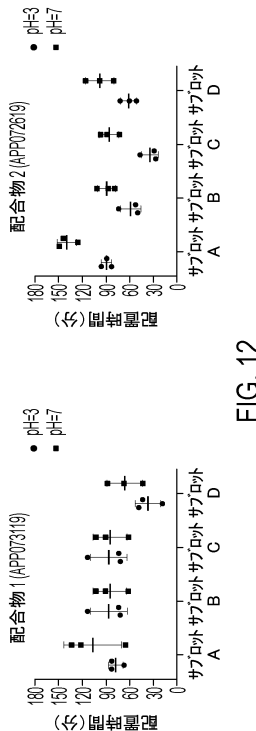
40

50

【 図 1 1 】



【 図 1 2 】



【 図 1 3 A 】

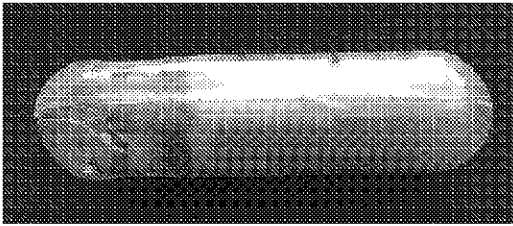


FIG. 13A

【 図 1 3 B 】

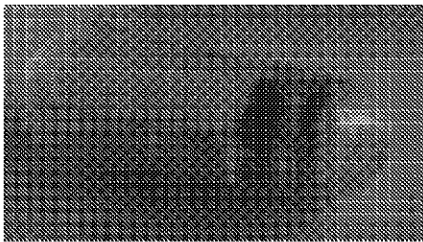


FIG. 13B

10

20

30

40

50

【図 1 3 C】

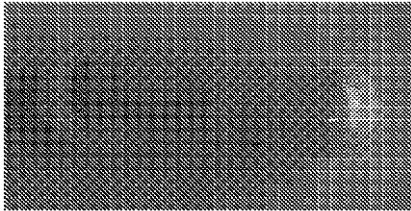


FIG. 13C

【図 1 4】

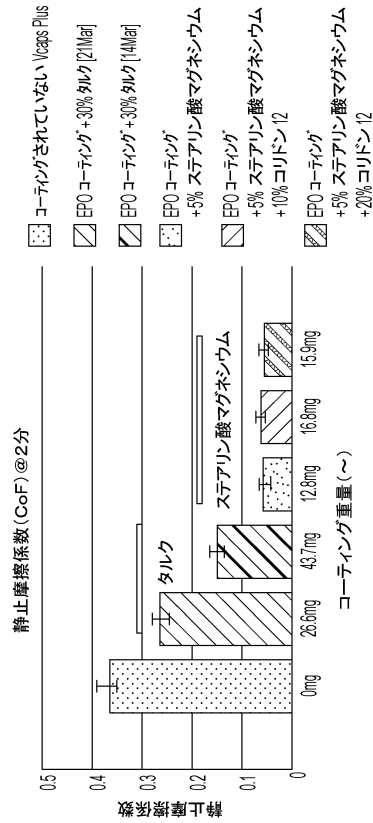


FIG. 14

【図 1 5】

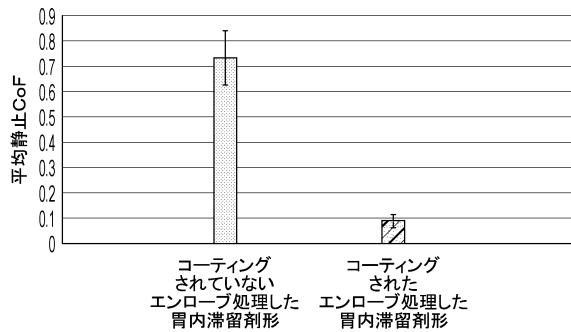


FIG. 15

【図 1 6 A】

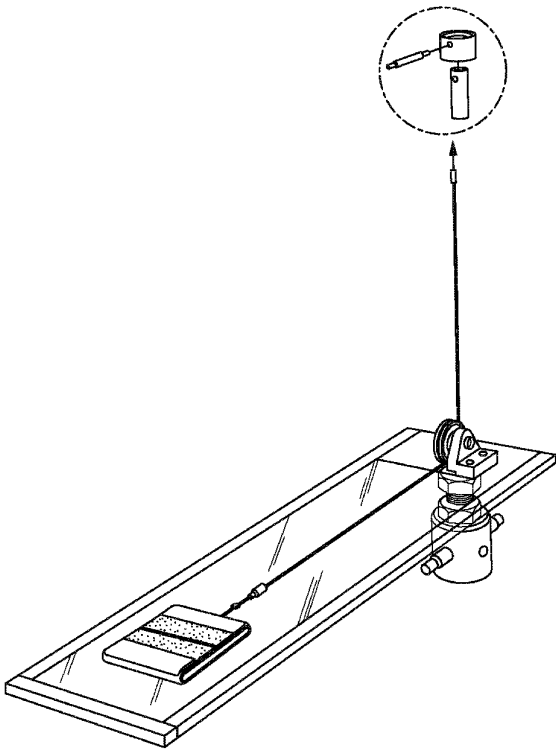


FIG. 16A

【図 16 B】

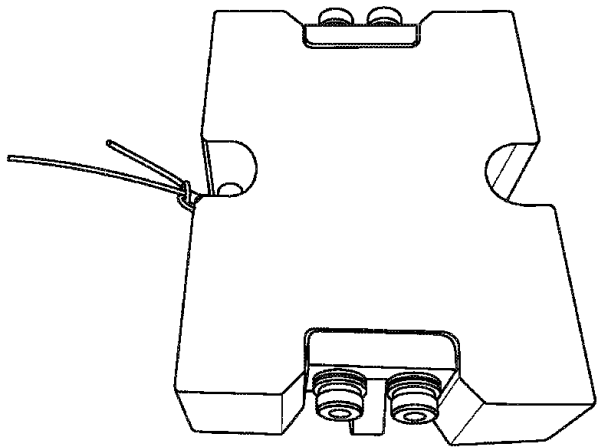


FIG. 16B

【図 16 C】

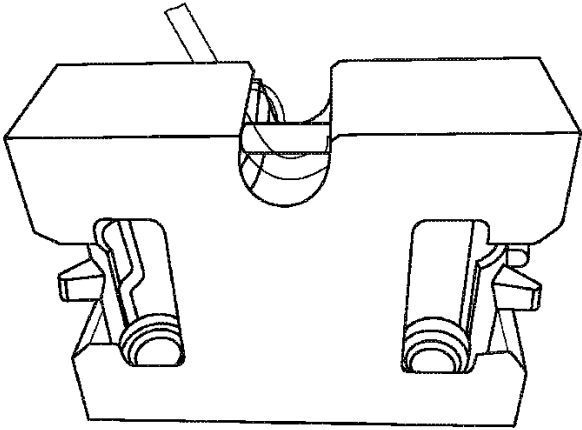


FIG. 16C

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/US2020/023710
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC(8) - A61K 9/48; A61J 3/07; A61K 47/12 (2020.01) CPC - A61K 9/0065; A61J 3/07; A61K 9/4808; A61K 9/4891; A61K 47/12 (2020.05)		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED		
Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) See Search History document		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched USPC - 424/452; 424/463; 424/474 (keyword delimited)		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) See Search History document		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X ---	US 6,200,603 B1 (ROWE et al) 13 March 2001 (13.03.2001) entire document	35, 36
Y		37, 38
X ---	US 2011/0091542 A1 (NAVON et al) 21 April 2011 (21.04.2011) entire document	1, 52, 53
Y		2, 3, 37, 54, 84-86
Y	US 2005/0064027 A1 (JACOB et al) 24 March 2005 (24.03.2005) entire document	2, 54
Y	US 2006/0257484 A1 (HWANG et al) 16 November 2006 (16.11.2006) entire document	3, 38
Y	US 9,737,905 B2 (CARDIAC PACEMAKERS INC) 22 August 2017 (22.08.2017) entire document	84-86
Y	US 9,827,203 B2 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 28 November 2017 (28.11.2017) entire document	85, 86
☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 04 May 2020		Date of mailing of the international search report 03 JUN 2020
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, VA 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300		Authorized officer Blaine R. Copenheaver PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/US2020/023710

Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☒ Claims Nos.: 4-34, 39-51, 55-83, 87-96
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.
- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

テーマコード (参考)

A 6 1 K	47/32	(2006.01)	A 6 1 K	47/32
A 6 1 K	47/04	(2006.01)	A 6 1 K	47/04
A 6 1 K	47/12	(2006.01)	A 6 1 K	47/12
A 6 1 K	47/14	(2006.01)	A 6 1 K	47/14
A 6 1 K	47/24	(2006.01)	A 6 1 K	47/24
A 6 1 K	47/20	(2006.01)	A 6 1 K	47/20
A 6 1 K	47/06	(2006.01)	A 6 1 K	47/06
A 6 1 K	47/34	(2017.01)	A 6 1 K	47/34
A 6 1 K	47/26	(2006.01)	A 6 1 K	47/26

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

弁理士 池田 達則

(74)代理人

100134784

弁理士 中村 和美

(72)発明者

ローズマリー カナスティー

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 4 7 2, ウォータータウン, グローブ ストリート 6 5
, スイート 3 0 1, シー/オー リンドラ セラピューティクス, インコーポレイティド

(72)発明者

タイラー グラント

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 4 7 2, ウォータータウン, グローブ ストリート 6 5
, スイート 3 0 1, シー/オー リンドラ セラピューティクス, インコーポレイティド

(72)発明者

エリック ピーク

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 4 7 2, ウォータータウン, グローブ ストリート 6 5
, スイート 3 0 1, シー/オー リンドラ セラピューティクス, インコーポレイティド

(72)発明者

ヌブラ ビース

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 4 7 2, ウォータータウン, グローブ ストリート 6 5
, スイート 3 0 1, シー/オー リンドラ セラピューティクス, インコーポレイティド

(72)発明者

デイビッド オルトルーター

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 4 7 2, ウォータータウン, グローブ ストリート 6 5
, スイート 3 0 1, シー/オー リンドラ セラピューティクス, インコーポレイティド

(72)発明者

ソニア ホラー

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 4 7 2, ウォータータウン, グローブ ストリート 6 5
, スイート 3 0 1, シー/オー リンドラ セラピューティクス, インコーポレイティド

(72)発明者

マーリーン シュワルツ

アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0 2 4 7 2, ウォータータウン, グローブ ストリート 6 5
, スイート 3 0 1, シー/オー リンドラ セラピューティクス, インコーポレイティド

F ターム (参考)

4C076 AA56 AA58 AA60 BB04 CC16 DD28 DD35 DD38 DD38F DD41
DD45 DD46 DD47 DD55 DD63 EE06F EE11 EE16F EE23 EE23F EE30P
EE32F EE32P EE38P EE42P EE48F FF35 GG16 GG37