



(19) 中華民國智慧財產局

(12) 發明說明書公告本

(11) 證書號數：TW I837082 B

(45) 公告日：中華民國 113 (2024) 年 04 月 01 日

(21) 申請案號：106140520

(22) 申請日：中華民國 106 (2017) 年 11 月 22 日

(51) Int. Cl. : A61K9/22 (2006.01)

A61M29/00 (2006.01)

A61M31/00 (2006.01)

(71) 申請人：美商萊恩卓治療公司 (美國) LYNDRA THERAPEUTICS, INC. (US)

美國

(72) 發明人：貝林格 安德魯 BELLINGER, ANDREW (US)；坎納斯提 蘿絲瑪莉 KANASTY, ROSEMARY (US)；葛蘭特 泰勒 GRANT, TYLER (US)；柏亥賽 紐樸拉 BHISE, NUPURA (IN)；迪班尼迪克斯 羅伯特 DEBENEDICTIS, ROBERT (US)；楊 正 薰 YANG, JUNG (KR)；札雷 史蒂芬 ZALE, STEPHEN (US)；克里爾 強恩 KLIER, JOHN (US)

(74) 代理人：陳長文

(56) 參考文獻：

CN 1049787A

CN 106573999A

US 4767627

US 6120802

審查人員：吳祖漢

申請專利範圍項數：54 項 圖式數：14 共 146 頁

(54) 名稱

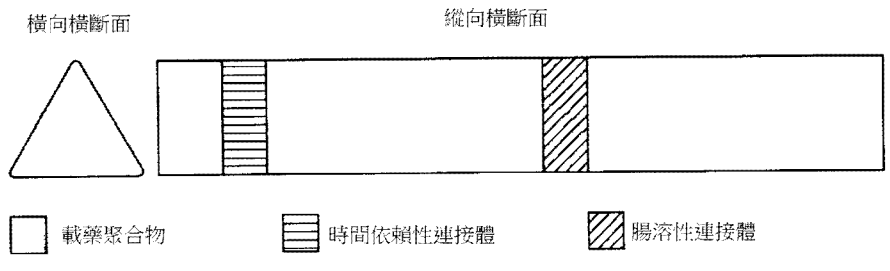
用於胃滯留系統之材料架構

(57) 摘要

本發明提供具有特別定製之架構之胃滯留系統及用於製造該等系統之方法。該等胃滯留系統之組件可藉由三維印刷或藉由共擠出製造。構築該等系統之精確架構之能力提供對該等系統之藥物釋放、活體內穩定性及滯留時間的優良控制。

The invention provides gastric residence systems with specifically tailored architectures and methods for making such systems. The components of the gastric residence systems can be manufactured by three-dimensional printing or by co-extrusion. The ability to construct precise architectures for the systems provides excellent control over drug release, in vivo stability, and residence time of the systems.

指定代表圖：



【圖 2C】



I837082

【發明摘要】

【中文發明名稱】

用於胃滯留系統之材料架構

【英文發明名稱】

MATERIALS ARCHITECTURE FOR GASTRIC RESIDENCE

SYSTEMS

【中文】

本發明提供具有特別定製之架構之胃滯留系統及用於製造該等系統之方法。該等胃滯留系統之組件可藉由三維印刷或藉由共擠出製造。構築該等系統之精確架構之能力提供對該等系統之藥物釋放、活體內穩定性及滯留時間的優良控制。

【英文】

The invention provides gastric residence systems with specifically tailored architectures and methods for making such systems. The components of the gastric residence systems can be manufactured by three-dimensional printing or by co-extrusion. The ability to construct precise architectures for the systems provides excellent control over drug release, in vivo stability, and residence time of the systems.

【指定代表圖】

圖2C

【代表圖之符號簡單說明】

無

【發明說明書】

【中文發明名稱】

用於胃滯留系統之材料架構

【英文發明名稱】

MATERIALS ARCHITECTURE FOR GASTRIC RESIDENCE
SYSTEMS

【技術領域】

本發明係關於留在胃中用於持續釋放醫藥達延長時段之系統及其使用方法。

【先前技術】

胃滯留系統係用於治療劑之遞送系統，其留在胃中達數天至數週，或甚至更長時段，在此期間，藥物或其他試劑可自系統溶析以在胃腸道中吸收。該等系統之實例闡述於國際專利申請案第WO 2015/191920號及第WO 2015/191925號中。

胃滯留系統經設計以通常於膠囊中經吞嚥投與患者之胃或藉由替代投與方法(例如，飼管或胃管)引入胃中。當膠囊在胃中溶解後，系統膨脹或打開至在期望滯留時段(例如3天、7天、2週等)內保留在胃中並抵抗通過幽門括約肌之大小。此需要在期望滯留時段內具有機械穩定性。在滯留時段內，系統釋放一或多種試劑，例如一或多種藥物，較佳具有最小的突釋，此需要仔細選擇試劑之載體材料以提供期望釋放曲線。在胃中滯留時，系統不應干擾食物或其他胃內容物之正常通過。系統在期望滯留時間結束時應自胃排出，並容易地自患者消除。若系統過早地自胃進入小腸，則其不應引起腸梗塞，且應再次容易地自患者消除。該等特徵需要仔細選

擇構築系統之材料以及系統之尺寸及配置。

本發明闡述胃滯留系統之設計及製造之進步，其允許精細定製在系統及系統架構中所使用之材料。

【發明內容】

本發明提供具有精確定製之材料架構之胃滯留系統。胃滯留系統可投與患者之胃用於持續釋放試劑或藥物。系統中所使用之材料之客製化架構容許關於系統性能(包括在胃中之藥物或試劑釋放、系統穩定性、系統安全性及在胃腸道中之滯留時間)之優良控制。亦提供製造及使用該等胃滯留系統之方法。

在一些實施例中，本發明涵蓋用於投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含彈性體組件及複數個附接至彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，其中複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；其中每一伸長部件之近端附接至彈性體組件且自彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至彈性體組件且位於距彈性體組件之徑向距離比近端大之位置處；其中每一伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；其中該等片段經由具有外表面之連接體區附接在一起；其中連接體區中之至少一者包含第一連接體材料及第二連接體材料，其中i) 第二連接體材料自至少一個連接體區之外表面延伸至至少一個連接體區之體中；或ii) 第二連接體材料自至少一個連接體區之外表面延伸穿過至少一個連接體區之體並重新出現於外表面上；或iii) 第二連接體材料之多個部分自至少一個連接體區之外表面延伸至至少一個連接體區之體中，且第二連接體材料之多個部分自至少一個連

接體區之外表面延伸穿過至少一個連接體區之體並重新出現於外表面上。

在一些實施例中，本發明涵蓋用於投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含彈性體組件及複數個附接至彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，其中其中複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；其中每一伸長部件之近端附接至彈性體組件且自彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至彈性體組件且位於距彈性體組件之徑向距離比近端大之位置處；其中每一伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；其中該等片段經由連接體區附接在一起；且其中至少一個片段進一步包含片段島材料，其中

- i) 片段島材料自至少一個載體聚合物-試劑片段之外表面延伸至至少一個載體聚合物-試劑片段之體中；或
- ii) 片段島材料自至少一個載體聚合物-試劑片段之外表面延伸穿過至少一個載體聚合物-試劑片段之體並重新出現於外表面上；或
- iii) 片段島材料之部分自至少一個載體聚合物-試劑片段之外表面延伸至至少一個載體聚合物-試劑片段之體中，且片段島材料之部分自至少一個載體聚合物-試劑片段之外表面延伸穿過至少一個載體聚合物-試劑片段之體並重新出現於外表面上。

在一些實施例中，本發明涵蓋用於投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含彈性體組件及複數個附接至彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，其中複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；其中每一伸長部件之近端附接至彈性體組件且自彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至彈性體組件且位於距彈性

體組件之徑向距離比近端大之位置處；其中每一伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；其中至少一個片段進一步包含加強材料，其中加強材料沿著至少一個片段之內部軸向延伸；且其中該等片段經由連接體區附接在一起。在一些實施例中，加強材料沿著至少一個片段之內部軸向延伸達片段之長度之至少約90%。在一些實施例中，加強材料具有圓柱狀、三稜柱、矩形稜柱或正方形稜柱構形。在一些實施例中，加強材料具有圓餅形構形(三角形之一側由圓圈之弧替代之構形)。在一些實施例中，加強材料具有I形樑構形或H形樑構形。在一些實施例中，加強材料具有桁架構形。

在一些實施例中，本發明涵蓋用於投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含彈性體組件及複數個附接至彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，其中複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；其中每一伸長部件之近端附接至彈性體組件且自彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至彈性體組件且位於距彈性體組件之徑向距離比近端大之位置處；其中每一伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；其中伸長部件中之一或多者在外表面上進一步包含開孔之塗層；且其中該等片段經由連接體區附接在一起。

在一些實施例中，本發明涵蓋用於投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含彈性體組件及複數個附接至彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，其中複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之

外表面之伸長部件；其中每一伸長部件之近端附接至彈性體組件且自彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至彈性體組件且位於距彈性體組件之徑向距離比近端大之位置處；其中每一伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；其中該等片段經由具有外表面之連接體區附接在一起；其中伸長部件之片段具有包含至少兩層之層狀構形。

在一些實施例中，本發明涵蓋用於投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含彈性體組件及複數個附接至彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，其中複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；其中每一伸長部件之近端附接至彈性體組件且自彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至彈性體組件且位於距彈性體組件之徑向距離比近端大之位置處；其中每一伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；其中該等片段經由具有外表面之連接體區附接在一起；其中連接體區之一部分延伸至片段中，或其中片段之一部分延伸至連接體區中，或連接體區之一部分延伸至片段中且片段之一部分延伸至連接體區中兩種情況。

在一些實施例中，本發明涵蓋製造用於胃滯留系統中之伸長部件之方法，其包含共擠出伸長部件。共擠出伸長部件可包含共擠出至少兩個包含載體聚合物-試劑摻合物之區，其中載體聚合物-試劑摻合物之每一區與載體聚合物-試劑摻合物之毗鄰區由連接體區分開。連接體區可包含選自由腸溶性連接體及時間依賴性連接體組成之群之材料。在一些實施例中，載體聚合物-試劑區與連接體區之間之至少一個接面共擠出成互鎖構形。

在一些實施例中，至少一個載體聚合物-試劑區共擠出成海中島構形。在一些實施例中，至少一個連接體區共擠出成海中島構形。在一些實施例中，海中島構形之島組件可包含至少一種選自由腸溶性聚合物及時間依賴性聚合物組成之群之材料。

在一些實施例中，本發明涵蓋製造用於胃滯留系統中之伸長部件之方法，其包含藉由積層製造(例如三維印刷)印刷伸長部件。藉由三維印刷來印刷伸長部件可包含印刷至少兩個包含載體聚合物-試劑摻合物之區，其中載體聚合物-試劑摻合物之每一區與載體聚合物-試劑摻合物之毗鄰區由連接體區分開。連接體區可包含選自由腸溶性連接體及時間依賴性連接體組成之群之材料。在一些實施例中，載體聚合物-試劑區與連接體區之間之至少一個接面可印刷成互鎖構形。在一些實施例中，至少一個載體聚合物-試劑區可印刷為海中島構形。在一些實施例中，至少一個連接體區可印刷為海中島構形。海中島構形之島組件可包含至少一種選自由腸溶性聚合物及時間依賴性聚合物組成之群之材料。

在本文揭示之共擠出或三維印刷之方法中之任一者中，載體聚合物-試劑摻合物之載體聚合物可選自由聚己內酯及聚二噁烷酮組成之群。

在本文揭示之共擠出或三維印刷之方法中之任一者中，載體聚合物-試劑摻合物之試劑可選自由以下組成之群：止痛藥；抗止痛藥；消炎藥；解熱藥；抗抑鬱藥；抗癲癇藥；抗精神病劑；神經保護劑；抗增殖劑；抗癌劑；抗組織胺藥；抗偏頭痛藥；激素；前列腺素；抗微生物劑；抗生素；抗真菌劑；抗病毒劑；抗寄生蟲藥；抗毒蕈鹼藥；抗焦慮藥；抑菌藥；免疫抑制劑；鎮靜劑；安眠藥；抗精神病藥；支氣管擴張劑；抗氣喘藥物；心血管藥物；麻醉劑；抗凝血藥；酶抑制劑；類固醇試劑；類固醇

或非類固醇消炎劑；皮質類固醇；多巴胺；電解質；胃腸藥物；肌肉鬆弛劑；營養劑；維生素；擬副交感神經劑；興奮劑；食欲減退劑；抗發作性睡眠藥；抗瘧疾藥；奎寧；苯芴醇(lumefantrine)；氯喹(chloroquine)；阿莫地喹(amodiaquine)；比利美胺(pyrimethamine)；氯胍(proguanil)；氯丙胍-胺苯磺(chlorproguanil-dapsone)；磺醯胺；磺胺多辛(sulfadoxine)；磺胺甲氧嗪(sulfamethoxyipyridazine)；甲氟喹(mefloquine)；阿托伐醌(atovaquone)；伯胺喹(primaquine)；鹵泛群(halofantrine)；去氧羥四環素(doxycycline)；克林達黴素(clindamycin)；青蒿素(artemisinin)；青蒿素衍生物；蒿甲醚(artemether)；二氫青蒿素；蒿乙醚(arteether)；及青蒿琥酯(artesunate)。

【圖式簡單說明】

圖1A顯示呈未壓縮狀態之胃滯留系統之星形設計。

圖1B顯示呈壓縮或摺疊狀態之胃滯留系統之星形設計。

圖1C顯示呈未壓縮狀態之胃滯留系統之環設計。

圖2A顯示呈三稜柱形狀之臂或臂片段之三角形橫斷面的尺寸。

圖2B顯示具有載體聚合物-試劑區**A**及連接體(偶聯聚合物)區**B**之臂(伸長部件)之構形。

圖2C顯示具有呈三稜柱形狀之三角形橫斷面之臂(伸長部件)的構形(在左側拍照片)。在右側對沿著臂之軸長度之縱向橫斷面拍照片。載體聚合物-試劑區(即，載藥之聚合物區)繪示為未標記之矩形，時間依賴性連接體區繪示為加橫條紋之矩形，且腸溶性連接體區繪示為畫有交叉影線之矩形。

圖2D顯示具有呈三稜柱形狀之三角形橫斷面之臂(伸長部件)的另一構形(在左側拍照片)。在右側對沿著臂之軸長度之縱向橫斷面拍照片。載體聚合物-試劑區(即，載藥之聚合物區)繪示為未標記之矩形，時間依賴性連接體區繪示為加橫條紋之矩形，且兩個單獨腸溶性連接體區繪示為畫有交叉影線之矩形。

圖2E顯示具有呈三稜柱形狀之三角形橫斷面之臂(伸長部件)的另一構形(在左側拍照片)。在右側對沿著臂之軸長度之縱向橫斷面拍照片。載體聚合物-試劑區(即，載藥之聚合物區)繪示為未標記之矩形，時間依賴性連接體區繪示為加橫條紋之矩形，且三個單獨腸溶性連接體區繪示為畫有交叉影線之矩形。

圖3A顯示具有連接體區中之材料之「海中島」配置之伸長部件的構形。

圖3B顯示具有連接體區中之材料之「海中島」配置之伸長部件的構形。

圖3C顯示圖3A之連接體區中之材料之「海中島」配置的展開圖。

圖3D顯示具有連接體區中之材料之「海中島」配置之伸長部件的構形，其中連接體區之「海」包含載體聚合物-試劑摻合物。

圖3E顯示具有連接體區中之材料之「海中島」配置之伸長部件的構形，其中連接體區之「海」包含載體聚合物-試劑摻合物，且其中「島」具有變化直徑。

圖4A顯示具有連接體區中之材料之「海中島」配置及連接體區與載體聚合物-試劑區之間之「鎖與鑰匙」設計的臂片段之構形。

圖4B顯示具有連接體區中之材料之「海中島」配置及連接體區與載

體聚合物-試劑區之間之「鎖與鑰匙」設計的臂片段之另一構形。

圖4C顯示具有連接體區與載體聚合物-試劑(載藥之聚合物)區之間之「鎖與鑰匙」設計之臂片段的另一構形。鎖與鑰匙連接體中之一者係時間依賴性連接體，而另一鎖與鑰匙連接體係腸溶性連接體。

圖4D顯示具有連接體區與載體聚合物-試劑(載藥之聚合物)區之間之「鎖與鑰匙」設計之臂片段的另一構形。鎖與鑰匙連接體中之一者係時間依賴性連接體，而另一鎖與鑰匙連接體係腸溶性連接體。

圖5A顯示具有連接體區中之材料之「海中島」配置及載體聚合物-試劑區中之材料之「海中島」配置的片段之構形。

圖5B顯示伸長部件之構形，其具有載體聚合物-試劑材料之「島」於結構聚合物之「海」中的「海中島」配置，其由時間依賴性連接體及腸溶性連接體接合在一起。

圖6A顯示用於胃滯留系統中之分支之片段的多層狀實施例。

圖6B顯示具有由時間依賴性連接體及腸溶性連接體接合之多層狀載體聚合物-試劑片段之伸長部件的多層狀實施例。

圖7A顯示具有I形樑型內部加強之片段之實施例。

圖7B顯示具有I形樑型內部加強之伸長部件之實施例。

圖8A顯示具有桁架型內部加強之片段之實施例。

圖8B顯示具有桁架型內部加強之伸長部件之實施例。

圖9A顯示具有開孔之(穿孔之)外部支撐件之片段的實施例。

圖9B顯示具有開孔之(穿孔之)外部支撐件之伸長部件的實施例。

圖9C顯示具有開孔之(穿孔之)外部支撐件之伸長部件的實施例。

圖10A顯示具有6個伸長臂之胃滯留系統之實施例的伸長臂之配置，

其中臂橫斷面係三角形。

圖10B顯示具有6個伸長臂之胃滯留系統之實施例的伸長臂之配置，其中臂橫斷面係楔形。

圖10C顯示具有尖端磨圓之伸長臂之呈壓縮狀態的胃滯留系統。

圖11A顯示外部加強之藥物臂之實例性架構(脊柱)的示意圖。

圖11B顯示外部加強之藥物臂之實例性架構(外骨骼)的示意圖。

圖11C顯示圖11B中所圖解說明之架構的照片。

圖11D顯示外部加強對藥物臂之機械強度的結果。

圖12A顯示本發明之共擠出製程之示意圖。

圖12B顯示本發明之另一共擠出製程之示意圖。

圖12C顯示藉由圖12A中圖解說明之本發明之共擠出製程製得的伸長部件。

圖12D顯示藉由圖12B中圖解說明之本發明之共擠出製程製得的伸長部件。

圖13顯示拉伸測試對共擠出之臂的結果。

圖14顯示各種調配物隨時間之他克莫司(tacrolimus)釋放曲線。

【實施方式】

定義

「載體聚合物」係適於與用於本發明中之試劑(例如藥物)摻和的聚合物。

「試劑」係意欲在患者、個體(individual)或個體(subject)中治療、診斷或營養使用之任何物質。試劑包括(但不限於)藥物、營養素、維生素及礦物質。

「分散劑」定義為有助於試劑粒徑之最小化及試劑粒子在載體聚合物基質中之分散的物質。亦即，分散劑有助於最小化或防止系統製作期間之粒子聚集或絮凝。因此，分散劑具有抗聚集活性及抗絮凝活性，且有助於維持試劑粒子均勻分佈於載體聚合物基質中。

「賦形劑」係添加至試劑之調配物中而非試劑自身之任何物質。賦形劑包括(但不限於)黏合劑、塗料、稀釋劑、崩解劑、乳化劑、矯味劑、助流劑、潤滑劑及防腐劑。分散劑之具體類別屬賦形劑之更一般類別。

「彈性聚合物」或「彈性體」(亦稱為「拉伸聚合物」)係能夠因施力自其初始形狀變形一段時間且一旦移除所施加力即隨後實質上恢復至其初始形狀的聚合物。

「偶聯聚合物」適於將任何其他聚合物偶聯在一起(例如將第一載體聚合物-試劑組件偶聯至第二載體聚合物-試劑組件)之聚合物。偶聯聚合物通常在其他組件之間形成連接體區。

「時間依賴性聚合物」或「時間依賴性偶聯聚合物」係當胃滯留系統佈署於胃中時以時間依賴性方式降解之聚合物。時間依賴性聚合物通常不受胃中之正常pH變化影響。

「實質上恆定之血漿含量」係指血漿含量保持於在胃滯留系統滯留於胃中之時段內量測之平均血漿含量之加或減25%內。

「親水治療劑」、「親水試劑」或「親水藥物」係易溶於水中之試劑。親水試劑定義為於水中之溶解度為1 mg/ml或更大之試劑。或者，親水試劑可定義為在1-辛醇/水系統中具有小於0.5之 $\log P_{oct}$ (\log 分配係數 P_{oct} ，其中 $P_{oct} = (\text{於1-辛醇中之濃度})/(\text{於H}_2\text{O中之濃度})$)的試劑。量測溶解度或 $\log P_{oct}$ 之pH係1.6，近似胃環境。

「疏水治療劑」、「疏水試劑」或「疏水性藥物」係不易溶於水中之試劑。疏水試劑定義為於水中之溶解度小於1 mg/ml之試劑。或者，疏水試劑可定義為於1-辛醇/水系統中具有大於1之 $\log P_{oct}$ (\log 分配係數)的試劑。或者，疏水治療劑可定義為於乙醇中之溶解度高於水中之溶解度的試劑。或者，疏水治療劑可定義為於40%乙醇/60%人工胃液中之溶解度高於100%人工胃液中之溶解度的試劑。

「生物相容」在用於闡述材料或系統時指示，材料或系統在與生物體(例如人類)接觸時不會引起不良反應，或僅引起最小、可耐受之不良反應。在胃滯留系統之上下文中，在胃腸道之環境中評價生物相容性。

「患者」、「個體(individual)」或「個體(subject)」係指哺乳動物，較佳人類或家畜(例如狗或貓)。在較佳實施例中，患者、個體(individual)或個體(subject)係人類。

如本文所用粒子之「直徑」係指粒子之最長尺寸。

利用本文揭示之系統及方法「治療」疾病或病症定義為在具有或無額外試劑之情況下向有需要之患者投與本文揭示之系統中之一或多者，以減輕或消除疾病或病症或疾病或病症之一或多種症狀，或延遲疾病或病症或疾病或病症之一或多種症狀之進展，或減輕疾病或病症或疾病或病症之一或多種症狀之嚴重程度。利用本文揭示之系統及方法「抑制」疾病或病症定義為在具有或無額外試劑之情況下向有需要之患者投與本文揭示之系統中之一或多者，以抑制疾病或病症之臨床表現，或抑制疾病或病症之不良症狀之表現。治療與抑制之間之區別在於治療係在疾病或病症之不良症狀在患者中表現後發生，而抑制係在疾病或病症之不良症狀在患者中表現之前發生。抑制可為部分、實質上全部或全部的。由於一些疾病或病症係

遺傳的，故可使用基因篩選來鑑別處於疾病或病症之風險之患者。隨後可使用本發明之系統及方法治療處於發生疾病或病症之臨床症狀之風險之無症狀患者，以抑制任何不良症狀之出現。

本文揭示之系統之「治療性使用」定義為使用本文揭示之系統中之一或多者以治療疾病或病症，如上文所定義。治療劑(例如藥物)之「治療有效量」係試劑在投與患者時足以減輕或消除疾病或病症或疾病或病症之一或多種症狀、或延遲疾病或病症或疾病或病症之一或多種症狀之進展、或減輕疾病或病症或疾病或病症之一或多種症狀之嚴重程度的量。治療有效量可以單一劑量形式投與患者，或可分開且以多個劑量形式投與。

本文揭示之系統之「預防性使用」定義為使用本文揭示之系統中之一或多者以抑制疾病或病症，如上文所定義。治療劑之「預防有效量」係試劑在投與患者時足以抑制疾病或病症之臨床表現或抑制疾病或病症之不良症狀之表現的量。預防有效量可以單一劑量形式投與患者，或可分開且以多個劑量形式投與。

除非另外指明或上下文另外明確指出，否則本文所用單數形式「一(a、an)」及「該」包括複數個指示物。

當在本文中使用的術語「約」或術語「大約」來表示數值時，應理解，包括指定之值以及相當接近所指定之值的值。舉例而言，說明「約50°C」或「大約50°C」包括50°C自身以及接近50°C之值之揭示內容。因此，片語「約X」或「大約X」包括值X自身之說明。若指示範圍，例如「大約50°C至60°C」或「約50°C至60°C」，則應理解，包括由終點指定之值，且對於每一終點或兩個終點而言，包括接近每一終點或兩個終點之值；亦即，「大約50°C至60°C」(或「約50°C至60°C」)等效於陳述「50

°C至60°C」及「大約50°C至大約60°C」(或「約50°C至60°C」)。

關於本說明中揭示之數值範圍，組分之任何揭示之上限可與該組分之任何揭示之下限組合以提供範圍(條件係上限大於欲與其組合之下限)。本文中明確設想所揭示上限及下限之該等組合中之每一者。舉例而言，若特定組分之量之範圍係以10%至30%、10%至12%及15%至20%之形式給出，則亦設想範圍10%至20%及15%至30%，而15%下限及12%上限之組合係不可能的且因此不可設想。

除非另外指明，否則組合物中成分之百分比表示為重量%或重量/重量%。應理解，在提及組合物中之相對重量百分比時，假設組合物中所有組分之組合總重量百分比總計為100。進一步理解，可向上或向下調節一或多種組分之相對重量百分比，使得組合物中組分之重量百分比組合至總計100，條件係任何特定組分之重量百分比不在針對該組分指定之範圍之限值之外。

本文所述之一些實施例關於其各種要素陳述為「包含(comprising)」或「包含(comprises)」。在替代實施例中，彼等要素可利用適於彼等要素之過渡性片語「基本上由……組成(consisting essentially of或consists essentially of)」進行陳述。在其他替代實施例中，彼等要素可利用適於彼等要素之過渡性術語「由……組成(consisting of或consists of)」進行陳述。因此，例如，若組合物或方法在本文中揭示為包含A及B，則「基本上由A及B組成」之該組合物或方法之替代實施例及「由A及B組成」之該組合物或方法之替代實施例亦被視為揭示於本文中。同樣，關於其各種要素陳述為「基本上由……組成」或「由……組成」之實施例亦可陳述為適於彼等要素之「包含」。最後，關於其各種要素陳述為「基本上由……組

成」之實施例亦可陳述為適於彼等要素之「由……組成」，且關於其各種要素陳述為「由……組成」之實施例亦可陳述適於彼等要素之「基本上由……組成」。

在組合物或系統闡述為「基本上由所列舉要素組成」時，組合物或系統含有明確列舉之要素，且可含有不會實質上影響所治療之病況(對於用於治療病況之組合物)或期望系統之性質(對於包含系統之組合物)的其他要素。然而，組合物或系統不含除明確列舉之彼等要素外之實質上影響所治療之病況之任何其他要素(對於用於治療系統之組合物)或不含實質上影響系統之性質之任何其他要素(對於包含系統之組合物)；或者，若組合物或系統不含除所列舉之可實質上影響所治療之病況或系統之性質之彼等要素外之額外要素，則組合物或系統不含足以實質上影響所治療之病況或系統之性質之濃度或量的額外要素。在方法闡述為「基本上由所列舉步驟組成」時，方法含有所列舉之步驟，且可含有不會實質上影響由該等方法治療之病況或藉由該方法產生之系統之性質的其他步驟，但該方法不含除明確列舉之彼等步驟外之實質上影響所治療之病況或所產生之系統的任何其他步驟。

本揭示內容提供若干實施例。若可能，預計任何實施例之任何特徵可與任何其他實施例之任何特徵組合。以此方式，所揭示特徵之雜合構形在本發明之範疇內。

除本文揭示之實施例及方法外，胃滯留系統之額外實施例及製備及使用該等系統之方法揭示於國際專利申請案第WO 2015/191920號、第WO 2015/191925號、第WO 2017/070612號及第PCT/US2016/065453號中，其全文以引用方式併入本文中。

總體系統構形

本發明尤其提供胃滯留系統之組件，其經設計以提供特定機械性質及滯留於胃中時之客製化藥物釋放速率。本文所述組件適用於各種胃滯留系統，包括但不限於星形胃滯留系統及環形胃滯留系統。

胃滯留系統之「星形」構形亦稱為「星」（或「星形物」）構形。星形系統**100**之實例示意性示於圖**1A**中。多個伸長部件或「臂」（為清楚起見，僅標記一個該臂**108**）附著至盤形中心彈性體**106**。圖**1A**中所繪示之伸長部件或臂包括片段**102**及**103**，該等片段由用作連接體區之偶聯聚合物或連接體區**104**接合（同樣，為清楚起見，僅標記一個臂中之組件）。此構形允許在中心彈性體處摺疊或壓縮系統。圖**1B**顯示圖**1A**之胃滯留系統之摺疊構形**190**（為清楚起見，圖**1B**中僅圖解說明兩個臂）。圖**1B**之片段**192**及**193**、連接體區**194**、彈性體**196**及臂**198**對應於分別圖**1A**之片段**102**及**103**、連接體區**104**、彈性體**106**及臂**108**。在經摺疊時，系統之總長度減小大約兩倍，且系統可便捷地放置於容器（例如膠囊或適於經口投與之其他容器）中。在膠囊到達胃時，膠囊溶解，從而釋放胃滯留系統。胃滯留系統隨後打開成其未壓縮狀態，其在胃中保留期望滯留時段。

在一些實施例中，星形系統可具有由僅一個片段組成之伸長部件或臂，該片段藉由連接體區附接至中心彈性體。此對應於圖**1A**，其中省略片段**103**。

圖**1C**顯示胃滯留系統之另一可能之總體構形**120**，其係環構形。片段**122**係由偶聯聚合物或連接體區**124**接合（為清楚起見，僅標記一個片段及一個偶聯鍵聯）。此設計中之偶聯聚合物/連接體區亦必須起彈性體之作用，以使得環扭曲成壓縮狀態以放置於容器（例如膠囊）中。

在星形構形之一個實施例中，片段**102**及**103**包含與試劑或藥物摻和之載體聚合物。在環構形之一個實施例中，片段**122**包含與試劑或藥物摻和之載體聚合物。

胃滯留系統中用作連接體區之偶聯聚合物經設計以在系統於胃中之滯留時段期間以受控方式逐漸分解。若胃滯留系統過早以完整形式進入小腸，則系統經設計以遠更快地分解以避免腸梗塞。此藉由使用腸溶性聚合物作為偶聯聚合物容易地完成。腸溶性聚合物對胃中遇到之酸性pH值具有相對抗性，但在十二指腸中發現之較高pH值下快速溶解。使用腸溶性偶聯聚合物作為安全元件防止完整胃滯留系統不期望地進入小腸中。使用腸溶性偶聯聚合物亦提供胃滯留系統在其經設計之滯留時間之間移除之方式；若期望移除系統，則患者可飲用輕度鹼性溶液(例如碳酸氫鈉溶液)，或服用抗酸製劑(例如水合氫氧化鎂(鎂乳)或碳酸鈣)，其將升高胃中之pH值並引起腸溶性偶聯聚合物快速降解。胃滯留系統隨後將分解並自患者消除。在圖1A中所示之系統中，至少用於偶聯之偶聯聚合物**104**係自該等腸溶性聚合物製得。

在其他實施例中，可使用時間依賴性偶聯聚合物或連接體。該時間依賴性偶聯聚合物或連接體以可預測之時間依賴性方式降解。在一些實施例中，時間依賴性偶聯聚合物或連接體之降解可不受胃腸系統之變化pH影響。

在其他實施例中，胃滯留系統中可使用不同類型之連接體。亦即，可使用腸溶性連接體(或腸溶性偶聯聚合物)及時間依賴性連接體(或時間依賴性偶聯聚合物)二者。在一些實施例中，星形系統之單一伸長部件(臂)可在片段之間之一些連接體區使用腸溶性連接體，且在片段之間之其

他連接體區使用時間依賴性連接體。該伸長部件之實例示於圖2C中，其中在第一片段與第二片段之間使用時間依賴性連接體區，且在第二片段與第三片段之間使用腸溶性連接體。該伸長部件之另一實例示於圖2D中，其中在第一片段與第二片段之間使用時間依賴性連接體區，在第二片段與第三片段之間使用腸溶性連接體，且在第三片段與第四片段之間使用另一腸溶性連接體。該伸長部件之又一實例示於圖2E中，其中在第一片段與第二片段之間使用時間依賴性連接體區，在第二片段與第三片段之間使用腸溶性連接體，在第三片段與第四片段之間使用另一腸溶性連接體，且在第四片段與第五片段之間使用另一腸溶性連接體。在一些實施例中，星形系統之單一伸長部件(臂)可在片段之間之相同界面使用一或多種腸溶性連接體及一或多種時間依賴性連接體；亦即，兩個片段由兩個或更多個連接體區連接，其中至少一個連接體區係腸溶性性偶聯聚合物或連接體且至少一個連接體區係時間依賴性偶聯聚合物或連接體。在一些實施例中，星形系統之單一伸長部件(臂)可在片段之間之不同連接區僅使用一種類型之連接體(亦即，僅腸溶性連接體或僅時間依賴性連接體)，但星形系統可為至少一個臂僅具有腸溶性連接體及至少一個臂僅具有時間依賴性連接體。

使用多個連接體區允許胃滯留系統在期望滯留時間後分解成相對較小之片，以更易於通過胃腸道。本文所述製造方法(包括共擠出及三維印刷)提供添加額外連接體區之相對直接之方式，而不使會使胃滯留系統之製造複雜化。相比之下，較早方法需要單獨產生每一載體聚合物-試劑片段及每一連接體區，之後端對端組裝各區；在該等方法中，添加每一額外連接體區需要兩個額外步驟以將連接體區附接至由連接體區接合在一起之片段之末端。

連接體區之寬度通常係約100微米至約2毫米，例如約200 um至約2000 um、約300 um至約2000 um、約400 um至約2000 um、約500 um至約2000 um、約600 um至約2000 um、約700 um至約2000 um、約800 um至約2000 um、約900 um至約2000 um、約1000 um至約2000 um、約1100 um至約2000 um、約1200 um至約2000 um、約1300 um至約2000 um、約1400 um至約2000 um、約1500 um至約2000 um、約1600 um至約2000 um、約1700 um至約2000 um、約1800 um至約2000 um、約1900 um至約2000 um、約200 um至約1000 um、約300 um至約1000 um、約400 um至約1000 um、約500 um至約1000 um、約600 um至約1000 um、約700 um至約1000 um、約800 um至約1000 um、或約900 um至約1000 um；或約100 um至約900 um 約100 um至約800 um、約100 um至約700 um、約100 um至約600 um、約100 um至約500 um、約100 um至約400 um、約100 um至約300 um或約100 um至約200 um。連接體區可為約100 um、約200 um、約300 um、約400 um、約500 um、約600 um、約700 um、約800 um、約900 um、約1000 um寬、約1100 um寬、約1200 um寬、約1300 um寬、約1400 um寬、約1500 um寬、約1600 um寬、約1700 um寬、約1800 um寬、約1900 um寬或約2000 um寬，其中每一值可加或減50 um (± 50 um)。

星形系統之中心彈性體聚合物(例如圖1A之聚合物106)通常並非腸溶性聚合物；然而，若期望且實用，該中心彈性體聚合物亦可自該腸溶性聚合物製得。在環系統(例如圖1C中所示者)，至少一種且較佳全部偶聯聚合物124係自該等腸溶性聚合物製得。

中心彈性體應具有特定杜拉(durometer)及壓縮變形。杜拉係重要

的，此乃因其決定劑型之摺疊力且決定其是否保留於胃中；較佳範圍係約60A至約90A。壓縮變形應即可能地低以避免胃滯留系統在以其壓縮構形儲存於膠囊中時具有永久變形。較佳範圍係約10%至約20%範圍。符合該等要求之材料係來自Dow Corning之QP1範圍之液體聚矽氧橡膠。在一個實施例中，可使用QP1-270 (70A杜拉)。

系統臂及片段設計

片段形狀

星形胃遞送系統中所用之伸長部件或臂可具有多種形狀。適於星形構形之伸長部件通常亦可用於環構形。在一些實施例中，形成胃滯留系統之臂之片段係圓柱狀(亦即，其具有圓形橫斷面)。在一些實施例中，形成胃滯留系統之臂之片段係矩形稜柱(亦即，其具有矩形橫斷面)，例如正方形稜柱(具有正方形橫斷面)。在一些實施例中，形成胃滯留系統之臂之片段係三稜柱(亦即，其具有三角形橫斷面)。圖6A、圖6B、圖7A、圖7B、圖8A、圖8B、圖9A、圖9B及圖9C顯示係三稜柱之片段的實例。若期望且實用，可將形狀不同之臂組合於同一胃滯留系統中。若期望且實用，可將形狀不同之片段組合於胃滯留系統之同一臂中。在一個實施例中，單一胃滯留系統中之所有臂及所有臂片段具有相同形狀(例如，所有皆係圓柱狀；所有皆係三稜柱；所有皆係矩形稜柱)。三角形橫斷面示於圖10A中左側。具有6個伸長部件之胃滯留系統**1030**之伸長部件之三角形橫斷面的配置示於圖10A中右側；僅標記一個伸長部件(**1010**)。胃滯留系統包封於容器或膠囊**1020**中。在系統呈其壓縮形式時，由此形成之六邊形之頂角將對保留膠囊施加應力。

具有呈多邊形形狀之橫斷面之臂(例如具有三角形橫斷面、矩形橫斷

面或正方形橫斷面之臂)或具有銳邊之臂(例如具有圓餅形橫斷面之臂)可具有磨圓拐角及邊，以增強活體內安全性。亦即，使用弧自一個邊或平面過渡至另一邊或平面，而非在相交邊或平面之間尖銳過渡。因此，「三角形橫斷面」包括具有近似三角形(例如具有磨圓拐角之三角形)形狀之橫斷面。具有三角形橫斷面之臂包括邊經磨圓且臂末端之拐角經磨圓之臂。具有磨圓拐角之臂橫斷面之實例示於圖2A中；磨圓拐角由箭頭標記，標記為 R_1 、 R_2 及 R_3 。磨圓拐角及邊亦稱為圓角拐角、修圓拐角、圓角邊或修圓邊。具有矩形橫斷面之臂包括邊經磨圓且臂末端之拐角經磨圓之臂；具有磨圓拐角之矩形形狀有時稱作矩橢圓形(rectellipse)。具有正方形橫斷面之臂包括邊經磨圓且臂末端之拐角經磨圓之臂；具有磨圓拐角之正方形之形狀有時稱作方圓形(squircle)。因此，在本文所述系統中之任一者之較佳實施例中，臂、臂片段或伸長部件之所有銳邊或拐角皆經磨圓或修圓。

在較佳實施例中，星形胃遞送系統中所用之伸長部件或臂之橫斷面係圓形斷面，其中圓形斷面係由位於同一平面之圓筒之兩個半徑及與半徑相交之弧形成。兩個半徑之間之角度(弧之中心角度)較佳係約360度除以4、6或8，但可為約360度除以2與12之間之任一整數(包括2及12)。亦即，闡述為圓形斷面之橫斷面類似於一片圓餅，例如圖10B之左側繪示之橫斷面，且可稱作圓餅形。星形系統中伸長部件之該橫斷面允許胃滯留系統在經壓縮時具有近似圓柱狀，如圖10B之右側針對具有6個具有楔形橫斷面之伸長部件(標記一個伸長部件**1010**)之胃滯留系統**1030**所繪示。與圖10A中之配置相比，圖10B中之配置在系統呈其壓縮形式時減輕對容納膠囊**1020**之應力，且亦允許更多物質用於伸長部件中，此乃因膠囊中之空

間浪費較少。具有該橫斷面之伸長部件可經由具有該橫斷面之模具經由擠出來產生。對於主體構形中之多個區之共擠出，例如擠出之厚片或帶狀物，可使用壓縮模製或熱壓成形以自擠出之體構形形成具有該橫斷面之伸長部件。

在另一較佳實施例中，伸長部件之末端之尖端彎曲，如圖10C中所示，而非在尖端具有平坦表面。該構形容許系統更緊貼地裝配至膠囊中，此有助於製造及儲存，且亦有效地使用膠囊內之所有空間，以容許額外載體聚合物-試劑組合物在伸長部件之尖端。圖10C顯示彈性體**1002**、第一片段**1004**、第一連接體區**1006**、第二(或中間)片段**1008**、第二連接體區**1010**及第三(或最後)片段**1012**。最後片段**1012**之末端或尖端以所述方式彎曲以緊貼地裝配至膠囊中。

片段組合物：交替載體聚合物-試劑區及連接體區

圖2A顯示呈實心三稜柱形狀之臂之一個實施例的橫斷面。三角形橫斷面之特徵在於寬度 W_1 、 W_2 及 W_3 之邊、與具有相應數字之邊相對之相應角度 θ_1 、 θ_2 及 θ_3 及 R_1 、 R_2 及 R_3 之圓角半徑。臂具有高度 H_1 。圖2B顯示臂之此實施例之側視圖。標記為**A**之區包括載體聚合物-試劑，而標記為**B**之區包括連接體材料。每一區之長度獨立於每一另一區之長度，如由標記 L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 及 L_5 所指示；臂之總長度係 $(L_1 + L_2 + L_3 + L_4 + L_5)$ 。

此臂實施例可藉由自擠出機裝置軸向擠出材料來產生；亦即，觀察擠出之臂材料自其出現之擠出機裝置之末端，可以看到圖2A之橫斷面。擠出將需要擠出適當長度(例如，長度 L_1 、 L_3 及 L_5)之載體聚合物-試劑之區(A區)，之後擠出適當長度(例如，長度 L_2 、 L_4)之連接體之區(B區)。最後臂實施例可藉由以次序 L_1 、 L_2 、 L_3 、 L_4 、 L_5 黏著或偶聯片段來組裝。

或者，圖2A及圖2B之臂實施例可藉由在垂直於臂或伸長部件之縱向尺寸(最長尺寸)之方向上自擠出機裝置擠出材料來產生。亦即，觀察擠出之臂材料自其出現之擠出機裝置之面，可以看到圖2B之橫斷面。材料可擠出為矩形塊或矩形平行六面體—亦即厚片—具有 H_1 、 $(L_1 + L_2 + L_3 + L_4 + L_5)$ 及未指定長度之第三尺寸的尺寸；塊之擠出係在此第三尺寸之方向上，且因此，第三尺寸可與所期望一樣長，條件係向擠出裝置中進料足夠原材料以產生期望尺寸。隨後可以斜角切割矩形塊或厚片以產生實心三稜柱。(亦即，以與由 $(L_1 + L_2 + L_3 + L_4 + L_5)$ 邊形成之面傾斜的角及塊沿其擠出之第三尺寸切割矩形塊。)若期望臂之實心矩形稜柱形狀(未顯示)，則可以 90° 角而非斜角切割矩形塊。若期望圓餅形橫斷面，則可以傾斜角切割材料，之後在片上第二次切割以形成彎曲弧。或者，若期望圓餅形橫斷面，則可將材料切割成三稜柱、矩形稜柱或適當大小之其他形狀，且隨後壓縮模製或衝壓成期望形狀。下文參照實例2、圖12A、圖12B、圖12C、圖12D及圖13進一步闡述此共擠出方法。

片段組合物：「海中島」連接體區

一些臂實施例可製備為由「海中島」連接體區連接之載體聚合物-試劑片段。圖3A、圖3B及圖3C顯示該等連接體區之實例。在圖3A中，片段**304**及**308**由「海中島」連接體區**306**連結，而片段**302**及**304**由另一「海中島」連接體區(出現在線片段 L_2 上方，但未另外標記)連結。在連接體區之海中島構形中，第一連接體材料包含圖3C中由**324**指示之「海」。第二連接體材料之不同部分包含「島」(在圖3C中標記一個該島**322**)，其放置於第一連接體材料之「海」中。連接體區通常與臂之總體構形一致；亦即，若臂呈三稜柱形狀，則連接體區將亦呈三稜柱形狀。

形成第一連接體材料之海中島之第二連接體材料或連接體島材料可以各種構形放置於海中。在圖3A及圖3B中，島呈圓筒形式，其在橫向於臂之總體縱向(軸)方向之方向上穿透海。圖3A中之插圖顯示具有直徑 D_1 之島(標記為「C」)。島區可自連接體區表面上之一個位置進入連接體區，且穿透「連接體海」以自連接體區表面上之另一位置出現。此構形可藉由共擠出或藉由三維印刷製造。島可自連接體區表面上之一個位置進入連接體區，且終止於連接體區之內部部分中；此構形可藉由三維印刷製造。

「島」之直徑對於所有島皆均勻，或可在島之間變化，例如圖3E中所示之配置。連接體區中之島之直徑應不超過連接體區之寬度。在一個實施例中，島之直徑獨立地為約1 μm 至約100 μm ，例如約1 μm 至約90 μm 、約1 μm 至約80 μm 、約1 μm 至約70 μm 、約1 μm 至約60 μm 、約1 μm 至約50 μm 、約1 μm 至約40 μm 、約1 μm 至約30 μm 、約1 μm 至約20 μm 或約1 μm 至約10 μm ；或約10 μm 至約100 μm 、約20 μm 至約100 μm 、約30 μm 至約100 μm 、約40 μm 至約100 μm 、約50 μm 至約100 μm 、約60 μm 至約100 μm 、約70 μm 至約100 μm 、約80 μm 至約100 μm 或約90 μm 至約100 μm 。島之直徑可獨立地為約10 μm 、約20 μm 、約30 μm 、約40 μm 、約50 μm 、約60 μm 、約70 μm 、約80 μm 、約90 μm 或約100 μm ，其中每一值可加或減約5 μm ($\pm 5 \mu\text{m}$)。島之直徑可獨立地為約1 μm 、約2 μm 、約3 μm 、約4 μm 、約5 μm 、約6 μm 、約7 μm 、約8 μm 、約9 μm 或約10 μm 。

儘管島在圖中之橫斷面中繪示為圓形，但其可具有能夠藉由共擠出或藉由三維印刷製作之任何形狀。對於非圓形橫斷面而言，上文給出之直

徑之大小範圍係非圓形區之最長橫斷面尺寸（例如，在島橢圓地成型時之主軸）的大小範圍。

多種材料可用於第一連接體材料（「海」）。在一個實施例中，形成由連接體區連結之片段之相同載體聚合物-試劑摻合物亦可用作第一連接體材料。該配置示於圖3D中。此實施例具有簡化共擠出製造之優點，此乃因在片段之共擠出期間僅需要添加島。若此實施例係使用三維印刷製造，則使用載體聚合物-試劑摻合物材料作為第一連接體材料將最小化三維印刷機所需之不同聚合物輸入之數量。此亦可在胃中之滯留時段期間提供相對強之連接體區。

在一個實施例中，無試劑之載體聚合物可用作第一連接體材料，其可幫助促進載體聚合物-摻合物片段與連接體區之間之黏合。

聚己內酯(PCL)係用作「海」材料之較佳材料。在另一實施例中，聚二噁烷酮用作「海」材料。在其他實施例中，「海」材料可包含親水纖維素衍生物(例如羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉)、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚(乙烷基吡咯啉酮)、乙烯/乙烯醇共聚物、聚(乙烯醇)、羧基乙烷基聚合物(卡波姆(carbomer))、卡波普®(Carbopol®)酸性羧基聚合物、聚卡波非(polycarbophil)、聚(環氧乙烷) (Polyox WSR)、多醣及其衍生物、聚環氧烷、聚乙二醇、幾丁聚醣、海藻酸鹽、果膠、阿拉伯樹膠、黃耆膠、瓜爾膠、刺槐豆膠、乙烷基吡咯啉酮乙酸乙烯酯共聚物、聚葡萄糖、天然膠、瓊脂、瓊脂醣、海藻酸鈉、鹿角菜膠、墨角藻聚醣、帚叉藻聚醣、昆布糖、沙菜、麒麟菜、阿拉伯樹膠、印度樹膠、刺梧桐膠、阿拉伯半乳聚糖、支鏈澱粉、明膠、結冷膠、玻尿酸、聚三葡萄糖、硬葡聚醣、黃原

膠、木葡聚糖、馬來酸酐共聚物、乙烯馬來酸酐共聚物、聚(甲基丙烯酸經乙基酯)、甲基丙烯酸銨共聚物(例如Eudragit RL或Eudragit RS)、聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯)(Eudragit NE)、Eudragit E(基於甲基丙烯酸二甲基胺基乙基酯及天然甲基丙烯酸酯之陽離子共聚物)、聚(丙烯酸)、聚甲基丙烯酸酯/聚乙基丙烯酸酯(例如聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸乙酯)、聚內酯(例如聚(己內酯))、聚酸酐(例如聚[雙-(對-羧基苯氧基)-丙烷酸酐]、聚(對苯二甲酸酐))、多肽(例如聚離胺酸、聚麩胺酸)、聚(原酸酯)(例如DETOSU與二醇之共聚物，該等二醇係例如己二醇、癸二醇、環己烷二甲醇、乙二醇、聚乙二醇，及美國專利第4,304,767號中所述及揭示之以引用方式併入本文中之彼等聚(原酸)酯)、澱粉(具體而言預糊化澱粉及基於澱粉之聚合物)、卡波姆、麥芽糊精、澱粉麥芽糊精、聚葡萄糖、聚(2-乙基-2-噁唑啉)、聚(次乙亞胺)、聚胺基甲酸酯、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、聚羥基烷酸酯、聚羥基丁酸酯及其共聚物、混合物、摻合物及組合。

倘若使用載體聚合物(具有或無試劑)會產生不容許系統在期望滯留時間後分解之連接體區，則可使用單獨聚合物作為第一連接體材料。在一個實施例中，可使用腸溶性聚合物作為第一連接體材料。在一個實施例中，可使用時間依賴性聚合物作為第一連接體材料。在一個實施例中，使用低分子量聚己內酯。在一個實施例中，混合弱化劑與載體聚合物以形成第一連接體材料；例如，可將巴西棕櫚蠟、石蠟或RH40在載體聚合物(例如聚己內酯)中與其混合以產生用於連接體區中之較弱聚合物。

多種材料亦可用作第二連接體材料(「島」)。在一個實施例中，可使用腸溶性聚合物作為第二連接體材料。在一個實施例中，可使用時間依賴

性聚合物作為第二連接體材料。「島」材料可包含以下中之一或多者：琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素(HPMC-AS)、鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、琥珀酸乙酸纖維素、鄰苯二甲酸甲基纖維素、鄰苯二甲酸乙基羥基纖維素、聚鄰苯二甲酸乙酸乙酯、聚丁酸乙酸乙酯、乙酸乙酯-馬來酸酐共聚物、苯乙烯-馬來酸單酯共聚物、甲基丙烯酸甲酯-丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物、甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸-丙烯酸辛酯共聚物、蟲膠、聚(甲基乙基醚/馬來酸)單乙基酯、聚(甲基乙基醚/馬來酸)正丁基酯及其共聚物、混合物、摻合物及組合。

對於疏水結構聚合物中配置為島或通道之腸溶性或時間依賴性聚合物而言，降解或分解時間依賴性或腸溶性連接體材料所需之時間取決於水滲透至聚合物基質中之速率。水至聚合物島中之擴散時間可近似表示為 $t \sim L^2/2D$ ，其中L係水滲透之距離且D係水在聚合物中之擴散率。對於給定幾何學而言，水之擴散時間可藉由改變材料之擴散率來調整。聚合物之擴散率可藉由與填充劑或其他聚合物摻和來調整。舉例而言，水經由聚甲基丙烯酸甲酯毛細管滲透至調配物之中心(對於PMMA中之水而言，距離L = 1.5 mm且D為約 $3.35e-8 \text{ cm}^2/\text{s}$)將需要約3.9天。為達成在8天內水滲透至基質中達1.5 mm，水在聚合物中之擴散率將以 $1.6e-8 \text{ cm}^2/\text{s}$ 為目標。

片段組合物：載體聚合物-試劑與連接體區之間之互鎖連結(「鎖與鑰匙」
界面)

臂中所用之連接體區沿其長度可為均勻尺寸，例如在圖2B中之臂圖片之區B中所示之實施例中。或者，連接體區可沿其長度具有可變尺寸，如圖4A、圖4B、圖4C及圖4D中所繪示。圖4A、圖4B、圖4C及圖4D中之

連接體區具有以互鎖或「鎖與鑰匙」構形自連接體區之體延伸至包括載體聚合物-試劑材料之片段的部分。在一些實施例中，包括載體聚合物-試劑材料之一或多個片段之一部分再次以互鎖或「鎖與鑰匙」構形自載體聚合物-試劑片段之體延伸至連接體區中。在一些實施例中，一或多個連接體區之一部分自連接體區之體延伸至載體聚合物-試劑片段中，且包括載體聚合物-試劑材料之一或多個片段之一部分自載體聚合物-試劑片段之體延伸至連接體區中。

藉由將連接體區中之凸部與載體聚合物-試劑材料中之凹部裝配在一起(例如示於圖4A、圖4B、圖4C及圖4D中)、或藉由將載體聚合物-試劑材料中之凸部與連接體區中之凹部裝配在一起、或藉由將連接體區中之凸部與載體聚合物-試劑材料中之凹部裝配在一起以及藉由將載體聚合物-試劑材料中之凸部與連接體區中之凹部裝配在一起，載體聚合物-試劑材料及連接體區形成互鎖連結。該等互鎖連結提供連接體區與包含載體聚合物-試劑材料之片段之間之增強黏合。

互鎖連結構形中之連接體區可另外包含海中島聚合物，如圖4A或圖4B中所示。圖4C及圖4D顯示無海中島聚合物之互鎖連接體。在圖4C及圖4D中，一個互鎖連接體區係時間依賴性連接體，而另一互鎖連接體區係腸溶性連接體。

在一個實施例中，如上文所述之互鎖片段係藉由三維印刷產生。在一個實施例中，如上文所述之互鎖片段係藉由共擠出產生。

片段組合物：「海中島」載體聚合物-試劑區

可製備包含呈「海中島」構形之載體聚合物-試劑片段的一些臂實施例。在此實施例中，可使用一或多種片段島材料生成「海中島」構形，其

中載體聚合物-試劑摻合物包含片段海材料。圖5A顯示該構形，其中載體聚合物-試劑片段及連接體區二者皆具有海中島構形。然而，海中島構形可用於載體聚合物-試劑片段而不使用亦具有海中島構形之連接體區。亦即，海中島構形可用於載體聚合物-試劑片段，同時使用均勻連接體區或僅具有單一連接體材料之連接體區。此允許進一步調節胃滯留系統之性質。舉例而言，可使用相對滲透材料之通道作為片段島材料，從而容許液體、具體而言水或胃液接觸較僅片段之外表面更大量之載體聚合物-試劑片段海材料之表面積。或者，可使用一或多種額外試劑作為片段島材料用於組合投與。倘若在胃滯留系統進入胃中後期望額外試劑之濃注劑量，則具有一或多種額外試劑之片段島材料可相對快速溶析或快速溶解，或一或多種試劑可自片段島材料緩慢溶析，用於額外試劑與包含於片段海材料中之載體聚合物-試劑摻合物中之試劑的逐漸共遞送。

圖5B顯示具有連接體區之間之片段中之海中島構形之伸長部件的另一實施例。在此實施例中，載體聚合物-試劑摻合物用作結構聚合物之海中島，此顯著放鬆載體聚合物-試劑摻合物之機械完整性及穩定性之需求。軟的聚合物及蠟可用作載體材料，例如Kolliphor RH40、巴西棕櫚蠟、P407。可降解聚合物(例如聚酸酐、聚磷氮烯及聚丙烯酸氰基酯)亦可用作載體聚合物。此構形中使用之結構聚合物應具有高楊氏模數、抗拉強度及壓縮強度，且亦需要與載體聚合物-試劑摻合物充分界接(亦即，結構聚合物及載體聚合物應化學相容且具有相似熔融溫度)。可用於此構形中之結構聚合物之實例係聚乳酸、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚乙烯及聚丙烯。

片段組合物：多層狀片段

在一個實施例中，胃滯留系統利用多層狀片段。多層狀片段之實施

方案之實例示於圖6A中。片段包含載體聚合物-試劑摻合物之兩個或更多個層。此分層容許不同濃度之試劑或藥物。可跨層生成試劑或藥物之濃度梯度以提供自片段及/或自總體系統之任何期望釋放速率。

在一個實施例中，多層狀片段包括包含載體聚合物-試劑摻合物之兩個或更多個層，其中每一層中之試劑或藥物之濃度不同於片段之一或多個毗鄰層之濃度。在一個實施例中，多層狀片段包括包含載體聚合物-試劑摻合物之兩個或更多個層，其中每一層中之試劑或藥物之濃度隨著距片段之中心之直徑(或距離)增加而減小。在一個實施例中，多層狀片段包括包含載體聚合物-試劑摻合物之兩個或更多個層，其中每一層中之試劑或藥物之濃度隨著距片段之中心之直徑(或距離)增加而增加。

舉例而言，製備載體聚合物-試劑摻合物之圓柱狀片段，其具有三層，其中第一層包含直徑為1 mm之核圓筒。第二層基本上係具有環形橫斷面之圓柱狀管，具有1 mm之內徑及2 mm之外徑，且因此具有1 mm之層厚度。第三(外)層亦係具有環形橫斷面之圓柱狀管，具有2 mm之內徑及3 mm之外徑，且亦具有1 mm之層厚度。對於長度為10 mm之片段而言，第一(核)層之總體積將為約31.42立方毫米，第二層之體積將為約94.3 mm³，且第二層之體積將為約157 mm³。第二及第三層之體積係藉由計算具有其外徑之圓筒之體積及減去具有其內徑之圓柱體之體積來獲得，例如對於第三層， $V = [\pi \times (3 \text{ mm})^2 \times 10 \text{ mm}] - [\pi \times (2 \text{ mm})^2 \times 10 \text{ mm}]$ 。因此，第二層之體積係第三層之三倍，且第三層之體積係第一層之五倍。可調節片段層中試劑或藥物之濃度，以使每一層含有大略相等量之試劑或藥物。若體積最大之第三層中之濃度係C，則第二層中所用之試劑或藥物之濃度可為1.67倍C，且第一層中所用之試劑或藥物之濃度可為5倍C。可調

節所用試劑或藥物之層狀濃度以提供試劑或藥物之任何期望溶析速率；在前述實例中，可期望在第三(外)層中使用1C之濃度，在第二層中使用3 C之濃度，且在第一層中使用15C之濃度，以隨時間增加溶析。或者，例如藉由在第三層中使用1C之濃度、在第二層中使用1/2 C之濃度及在第一層中使用1/4 C之濃度，試劑或藥物之溶析可隨時間漸減。

在其他實施例中，多層狀片段之不同載體聚合物-試劑摻合物層中可使用一種以上試劑或藥物。在一個實施例中，第一試劑或藥物存在於片段中之兩個或更多個層之至少一個層中，且第二試劑或藥物亦存在於片段中之兩個或更多個層之至少一個層中。在一個實施例中，第一試劑或藥物存在於片段中之兩個或更多個層之至少一個層中，且一或多種額外試劑或藥物(亦即，第二試劑或藥物、第三試劑或藥物等)亦存在於兩個或更多個層之至少一個層中。在一個實施例中，僅一種試劑存在於每一層中(亦即，每一層僅含有一種試劑)。在一個實施例中，兩種或更多種試劑存在於至少一個層中(亦即，一或多個層可含有兩種或更多種試劑)。

圖6B顯示具有多個載體聚合物-試劑層(在圖中標記為藥物-聚合物調配物)之伸長部件之實施例。為補償在藥物自劑型表面釋放時之質量轉移區域的減小，可分層具有不同釋放速率之調配物，從而形成圖6B中所繪示之層狀結構。載體聚合物-試劑(藥物-聚合物)調配物1將為相對緩慢釋放之調配物，而調配物4將為快速釋放之調配物；調配物之釋放速率之次序係調配物1 < 調配物2 < 調配物3 < 調配物4。可調整自每一層之釋放速率及層厚度以達成自劑型之線性總體釋放速率。調配物1-4之試劑或藥物濃度可變(例如，試劑或藥物負荷：調配物4 > 調配物3 > 調配物2 > 調配物1)或賦形劑濃度可變。

片段組合物：內部加強之片段

片段之強度可藉由將加強材料沈積至片段之內部部分中、通常於片段之中心區中來改良。加強材料顯著放鬆載體聚合物-試劑材料之機械需求，此乃因其為片段提供主要機械支撐。加強材料沿著片段軸向延伸。多種形狀及構形可用於加強材料。I形樑設計(例如圖7A及圖7B中所示)提供優良扭轉及彎曲強度，並改良載體聚合物-試劑摻合物與加強材料之間之界面。加強材料之桁架構形(例如圖8A及圖8B中所示)使所需之加強材料之量最小化，同時仍提供優良強度。加強材料可具有I形樑構形。加強材料可具有H形樑構形(其中H形樑類似於I形樑，但具有更寬之凸緣)。加強材料可具有桁架構形。加強材料可具有圓柱狀構形。加強材料可具有三稜柱構形(亦即，具有三角形橫斷面之柱之構形)。加強材料可具有「圓餅形」構形(亦即，具有「圓餅形」橫斷面之柱之構形，其中「圓餅形」係由三角形表示，其中三角形之一個邊經圓弧替代；圖10B中所示之臂之橫斷面係圓餅形橫斷面之實例)。加強材料可具有矩形稜柱構形或正方形稜柱構形(亦即，具有矩形或正方形橫斷面之柱之構形)。若內部加強材料呈多邊形(例如三角形或正方形)形狀，則任何或所有尖拐角及邊可經磨圓或修圓。加強材料可包含純載體聚合物，例如聚己內酯或聚二噁烷酮。加強材料可基本上由純載體聚合物(例如聚己內酯或聚二噁烷酮)組成或由其組成。加強材料可包含添加其他組分之載體聚合物。加強材料可包含具有低試劑或藥物濃度之載體聚合物(亦即，內部載體聚合物加強材料係試劑濃度低於周圍載體聚合物-試劑材料之載體聚合物-試劑摻合物)。加強材料可包含無試劑或藥物之載體聚合物。加強材料可包含另一聚合物(亦即，不同於載體聚合物之聚合物)，例如聚乳酸、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚乙

烯或聚丙烯。加強材料可為非聚合材料。

加強材料可實質上沿著片段之整個長度軸向延伸。或者，加強材料可沿著片段之整個長度之約50%、沿著至少約50%、沿著約60%、沿著至少約60%、沿著約70%、沿著至少約70%、沿著約80%、沿著至少約80%、沿著約90%、沿著至少約90%、沿著約95%或沿著至少約95%軸向延伸。

加強材料通常係沿著片段之內部之一個連續片。然而，可使用呈一個、兩個或更多個片之加強材料，每一片沿著片段之內部之一部分軸向延伸。

內部加強之片段可用於遞送疏水治療劑或其鹽之胃滯留系統。由於疏水試劑或鹽之溶解度較低，必須摻和高比例之試劑或鹽與所使用之載體聚合物及任何其他賦形劑。然而，此高比例之試劑或鹽可顯著降低片段之機械強度。使用內部加強可增加片段之機械強度。另外，由於片段之最內區係水或胃液最難以穿透之區，故用加強材料替代載體聚合物-治療劑之內部部分對藥物遞送特徵將具有相對較小效應。實例4及圖14中之結果顯示內部加強之片段與疏水性藥物他克莫司之使用，其中將聚己內酯臂浸於含有他克莫司及聚乙烯/乙酸乙烯酯之溶液中。

在一個實施例中，本發明提供投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含彈性體組件及複數個附接至彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，其中複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；其中每一伸長部件之近端附接至彈性體組件且自彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至彈性體組件且位於距彈性體組

件之徑向距離比近端大之位置處；其中至少一個片段進一步包含加強材料，其中加強材料沿著至少一個片段之內部軸向延伸；且其中載體聚合物-試劑組件包含疏水治療劑。在其他實施例中，伸長部件經由連接體區附接至彈性體組件；或伸長部件包含兩個或更多個片段，其中片段由連接體區連結；或其中伸長部件經由連接體區附接至彈性體組件且伸長部件包含兩個或更多個片段，其中片段由連接體區連結。每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面。在一個實施例中，疏水治療劑於水中之溶解度低於約 1 mg/ml。在一個實施例中，疏水治療劑於水中之溶解度低於約 500 微克/ml。在一個實施例中，疏水治療劑於水中之溶解度低於約 250 微克/ml。在一個實施例中，疏水治療劑於水中之溶解度低於約 100 微克/ml。在一個實施例中，疏水治療劑於水中之溶解度低於約 50 微克/ml。在一個實施例中，疏水治療劑於水中之溶解度低於約 25 微克/ml。在一個實施例中，疏水治療劑於水中之溶解度低於約 10 微克/ml。在一個實施例中，疏水治療劑於水中之溶解度低於約 5 微克/ml。在一個實施例中，疏水治療劑於水中之溶解度低於約 1 微克/ml。在一個實施例中，疏水治療劑於水中之溶解度為約 1 微克/ml 至約 1 mg/ml、約 1 微克/ml 至約 500 微克/ml、約 1 微克/ml 至約 250 微克/ml、約 1 微克/ml 至約 100 微克/ml、約 1 微克/ml 至約 50 微克/ml、約 1 微克/ml 至約 25 微克/ml、約 1 微克/ml 至約 10 微克/ml 或約 1 微克/ml 至約 5 微克/ml。

具有加強材料之片段可藉由任何適宜方法(例如浸塗(實例4中所用)、共擠出或三維印刷)來製備。

由於伸長部件或片段之機械強度主要來自於加強材料而非載體聚合物，故在維持伸長部件之適宜機械強度的同時，載體聚合物-試劑混合物

中可使用比可在不存在加強材料下所使用顯著更多之試劑。因此，載體聚合物-試劑混合物中試劑之量之範圍可高達約60重量%、高達約50重量%或高達約40重量%，而無加強材料，該等高百分比可能係不可達到的。因此，在一個實施例中，試劑之量可佔載體聚合物-試劑混合物之約1重量%至約60重量%、約10重量%至約60重量%、約20重量%至約60重量%、約30重量%至約60重量%、約40重量%至約60重量%、約50重量%至約60重量%、約1重量%至約50重量%、約1重量%至約40重量%、約1重量%至約30重量%、約1重量%至約20重量%或約1重量%至約10重量%之範圍。

此外，由於加強材料提供伸長部件或片段之機械強度，故可使用額外聚合物作為載體聚合物，在不存在加強材料下，其可能不適用。在使用加強材料時，可使用聚乙烯乙酸乙烯酯作為載體聚合物。亦可使用泊洛沙姆 (Poloxamer) 407、普流尼克 (Pluronic) P407、羥丙甲纖維素、Kolliphor RH40、聚乙烷基己內醯胺、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、聚乙烷基吡咯啉酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇(PEG)、Soluplus (可自BASF獲得；聚乙烷基己內醯胺、聚乙酸乙烯酯及聚乙二醇之共聚物)、共聚維酮(Copovidone)、Eudragits (E、EPO、RS、RL)、甲基丙烯酸甲酯、巴西棕櫚蠟、聚(甲基乙基醚-alt-馬來酸酐)、聚氧乙烷烷基醚、聚山梨醇酯、聚氧乙烷硬脂酸酯、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、海藻酸鹽、聚右旋糖、聚二噁烷酮、聚甲基丙烯酸丁酯、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-共-乙醇酸) (PLGA)及其混合物作為與加強材料配合之載體聚合物。或者，列舉為可用作無加強材料之載體聚合物之載體聚合物的聚合物亦可用作具有加強材料之載體聚合物；彼等聚合物(包括聚己內酯及聚二噁烷酮)列舉於本文中之部分「載體聚合物-試劑組件之載體聚合物」中。

片段組合物：作為外部支撐件之開孔之或多孔塗層

可藉由使用開孔之(穿孔之)塗層或層(其用作外部支撐件，例如圖9A中所圖解說明者)改良片段之強度。塗層或外部支撐件顯著放鬆載體聚合物-試劑材料之機械需求，此乃因其為片段提供主要機械支撐。快速降解足以達成線性藥物釋放之聚合物往往係較差結構聚合物(例如聚酸酐)。使用結構聚合物殼以加強該等相對較差之結構載體聚合物由此排除使用該等載體聚合物中之問題。

可調節開孔之大小、數量及位置以提供胃液之期望進入，以及由胃液自載體聚合物-試劑摻合物溶析出之試劑或藥物的期望流出。

圖9B顯示具有開孔之塗層或層之伸長部件之實施例的橫向橫斷面及縱向視圖。內部可完全或主要為載體聚合物-試劑摻合物，而外部結構聚合物提供支撐。時間依賴性連接體或腸溶性連接體可用於伸長部件中。

圖9C顯示具有開孔之塗層或層之伸長部件之另一實施例。此實施例在其內部具有較圖9B中所示之實施例少之載體聚合物-藥物試劑。孔之橫斷面面積長結構之中心增加。在材料自孔溶解出時，藥物溶解之表面積隨時間增加。

可經由三維印刷生成多孔殼。可使用海中島方法以在可緩慢降解之結構聚合物殼(例如，PCL、PLA)內印刷高度可降解之聚合物(例如Eudragit E、普流尼克P407)。胃液將快速降解及/或溶解島，留下其中可放置載體聚合物-試劑摻合物之多孔結構。該等島(及島溶解後所得之孔)之大小可為約10 μm 至約100 μm 。

開孔之層可包含強至足以提供結構支撐之任何材料，例如無治療劑之載體聚合物之厚層。開孔之層可包含純載體聚合物，例如聚己內酯或聚

二噁烷酮。開孔之層可基本上由純載體聚合物(例如聚己內酯或聚二噁烷酮)組成或由其組成。開孔之層可包含添加其他組分之載體聚合物。開孔之層可包含具有低試劑或藥物濃度之載體聚合物(亦即，內部載體聚合物開孔之層係具有比周圍載體聚合物-試劑材料低之試劑濃度之載體聚合物-試劑摻合物)。開孔之層可包含無試劑或藥物之載體聚合物。開孔之層可包含另一聚合物(亦即，不同於載體聚合物之聚合物)，例如聚乳酸、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚乙烯或聚丙烯。開孔之層可為非聚合材料。

在一些實施例中，開孔之層之厚度可為約100微米至約1,000微米，例如厚度為約200微米至900微米、約300微米至約800微米、約400微米至約700微米、約400微米至約600微米或約500微米。在一些實施例中，開孔之層之厚度可為約100微米至約900微米、約100微米至約800微米、約100微米至約700微米、約100微米至約600微米、約100微米至約500微米、約100微米至約400微米、約100微米至約300微米、約100微米至約250微米、約100微米至約200微米、約100微米至約150微米；或約200微米至約1,000微米、約300微米至約1,000微米、約400微米至約1,000微米、約500微米至約1,000微米、約600微米至約1,000微米、約700微米至約1,000微米、約800微米至約1,000微米或約900微米至約1,000微米。在一些實施例中，開孔之層之厚度可為約200微米、約300微米、約400微米、約500微米、約600微米、約700微米、約800微米或約900微米。

片段組合物：作為外部支撐件之外部加強層或外骨骼

亦可藉由使用「外骨骼」或外部加強層(其用作外部支撐件)來改良片段之強度。此外部加強層類似於開孔之塗層，但不完全圍繞片段之外表面。由於外部加強層不完全圍繞片段之外表面，故無需具有開孔，但若期

望，外部加強層可視情況具有開孔。因此，在一個實施例中，外部加強層無開孔；且在另一實施例中，外部加強層具有開孔。與開孔之塗層一樣，外部加強層藉由為片段提供主要機械支撐顯著放鬆載體聚合物-試劑材料之機械需求。具有外部加強層之片段闡述於實例1、圖11A、圖11B、圖11C及圖11D中。

可將外部加強層施加至片段表面之一部分，使得其覆蓋片段之約10%、約20%、約25%、約30%、約33%、約40%、約50%、約60%、約67%、約70%、約75%、約80%或約90%。注意，若外部加強層覆蓋片段之100%，則需要具有開孔以允許治療劑之溶析，且因此變為前文所述之開孔之殼。外部加強層應沿著片段之大部分長度延伸以提供足夠加強；例如，其應延伸片段之長度之至少約75%、至少約80%、至少約90%或較佳至少約95%。

外部加強層可適應其加強之片段或伸長部件的形狀。舉例而言，對於具有三角形橫斷面(即，伸長部件係三稜柱)(例如圖2A左側所示之橫斷面)之伸長部件或「臂」而言，可將外部加強層施加至伸長部件之一側，其隨後將覆蓋伸長部件表面之約1/3或約33%。覆蓋三稜柱之一側之外部加強層之寬度將等於伸長部件之長度，且高度等於其所施加至之三角形之側之寬度；該外部加強層將呈矩形形狀，其中矩形係構成伸長部件之一側之平行四邊形。舉例而言，對於2B中圖解說明之臂，施加至圖2A中所圖解說明之臂橫斷面之最左側的加強層的長度將等於 $(L_1 + L_2 + L_3 + L_4 + L_5)$ ，且高度等於 W_2 。可施加加強層以覆蓋伸長部件之量測，從而覆蓋伸長部件表面之約2/3或67%。對於具有正方形或矩形橫斷面之伸長部件而言，可向伸長部件之一側、兩側或三側添加矩形加強層。一般而言，對於

呈稜柱形狀之伸長部件而言，可將呈平行四邊形形狀(包含伸長部件之側)之加強層施加至伸長部件。不同形狀可用於具有不同表面構形之伸長部件；例如，可使用彎曲加強層以覆蓋圖10B中左側所示之橫斷面表面的彎曲形狀之部分。

加強材料可包含強至足以提供結構支撐之任何材料，例如無治療劑之載體聚合物之厚層。加強材料可包含純載體聚合物，例如聚己內酯或聚二噁烷酮。加強材料可基本上由純載體聚合物(例如聚己內酯或聚二噁烷酮)組成或由其組成。加強材料可包含添加其他組分之載體聚合物。加強材料可包含具有低試劑或藥物濃度之載體聚合物(亦即，內部載體聚合物加強材料係試劑濃度低於周圍載體聚合物-試劑材料之載體聚合物-試劑摻合物)。加強材料可包含無試劑或藥物之載體聚合物。加強材料可包含另一聚合物(亦即，不同於載體聚合物之聚合物)，例如聚乳酸、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚乙烯或聚丙烯。加強材料可為非聚合材料。

在一些實施例中，加強材料之厚度可為約100微米至約1,000微米，例如厚度為約200微米至900微米、約300微米至約800微米、約400微米至約700微米、約400微米至約600微米或約500微米。在一些實施例中，加強材料之厚度可為約100微米至約900微米、約100微米至約800微米、約100微米至約700微米、約100微米至約600微米、約100微米至約500微米、約100微米至約400微米、約100微米至約300微米、約100微米至約250微米、約100微米至約200微米、約100微米至約150微米；或約200微米至約1,000微米、約300微米至約1,000微米、約400微米至約1,000微米、約500微米至約1,000微米、約600微米至約1,000微米、約700微米至約1,000微米、約800微米至約1,000微米或約900微米至約1,000微米。在

一些實施例中，加強材料之厚度可為約200微米、約300微米、約400微米、約500微米、約600微米、約700微米、約800微米或約900微米。

系統尺寸

系統必須能夠採取具有能夠使患者吞嚥系統之尺寸的壓縮狀態(或者用於藉由替代方法(例如飼管或胃造口管)將系統引入胃中)。通常，系統藉由諸如膠囊等容器保持在壓縮狀態。當進入胃時，系統隨後自容器釋放並採取未壓縮狀態，亦即具有防止系統通過幽門括約肌之尺寸的膨脹構形，由此允許系統保留在胃中。

因此，系統應該能夠放置於藥房中常用類型之標準大小的膠囊內。在美國使用之標準膠囊大小提供於表1中(參見「Draft Guidance for Industry on Size, Shape, and Other Physical Attributes of Generic Tablets and Capsules」，於URL www.regulations.gov/#!documentDetail;D=FDA-2013-N-1434-0002)。由於該等尺寸係膠囊之外部尺寸，並且由於尺寸在膠囊製造商之間會稍有不同，故系統應該能夠採用比所示外徑小約0.5 mm至1 mm且比表1中所示之長度短約1 mm至2 mm的構形。

表1

膠囊大小	外徑(mm)	長度(mm)
000	9.9	26.1
00	8.5	23.3
0	7.6	21.7
1	6.9	19.4
2	6.3	18.0
3	5.8	15.9
4	5.3	14.3
5	4.9	11.1

膠囊可由業內熟知之材料(例如明膠或羥丙基甲基纖維素)製得。在一個實施例中，膠囊係由在胃環境中溶解但在口腔或食道環境中不溶解之材料製得，此防止系統在到達胃之前過早釋放。

在一個實施例中，系統將被摺疊或壓縮成壓縮狀態以裝配至膠囊中。一旦膠囊在胃中溶解，則系統將採取適於胃保留之構形。較佳之膠囊大小係00及00e1 (00e1-大小之膠囊具有000膠囊之近似長度及00膠囊之近似寬度)，其隨後對摺疊系統之長度及直徑施加約束。

一旦自容器釋放，系統採取具有適於防止胃滯留系統通過幽門括約肌之尺寸的未壓縮狀態。在一個實施例中，系統具有至少兩個垂直尺寸，每一者之長度為至少2 cm；亦即，胃滯留系統在至少兩個垂直方向上量測至少約2 cm之長度。在一個實施例中，呈未壓縮狀態之系統之周邊在投影至平面上時具有兩個垂直尺寸，每一者之長度為至少2 cm。兩個垂直尺寸可獨立地具有約2 cm至約7 cm、約2 cm至約6 cm、約2 cm至約5 cm、約2 cm至約4 cm、約2 cm至約3 cm、約3 cm至約7 cm、約3 cm至約6 cm、約3 cm至約5 cm、約3 cm至約4 cm、約4 cm至約7 cm、約4 cm至約6 cm、約4 cm至約5 cm或約4 cm至約4 cm之長度。該等尺寸防止胃滯留系統通過幽門括約肌。

對於具有N個臂之星狀聚合物系統(其中N大於或等於3)，臂之尺寸可使得系統具有至少兩個垂直尺寸，每一者之長度如上文所述。如上文所述選擇該兩個垂直尺寸以促進胃滯留系統之保留。星狀(星形)胃滯留系統中臂之數目應至少為3。臂之數目可為3、4、5、6、7、8、9或10。臂之數目可為4、5、6、7或8。星形胃滯留系統之臂(伸長部件)之較佳數目係6。

該系統經設計以在期望滯留時間結束時最終在胃中分解。一旦偶聯

聚合物分解，系統之其餘組件之尺寸允許系統通過幽門括約肌、小腸及大腸。最後，系統藉由排便、或藉由系統最終在小腸及大腸中完全溶解自體內消除。

系統聚合組合物

載體聚合物、偶聯聚合物及彈性體之個別聚合物之選擇影響系統之許多性質，例如治療劑溶析速率(取決於載體聚合物以及其他因素)、系統之滯留時間(取決於任何聚合物、主要為偶聯聚合物之降解)、系統之未偶聯時間(條件係系統進入腸中)(主要取決於偶聯聚合物之腸降解速率，如本文所論述)以及系統呈其壓縮形式之儲放壽命(主要取決於彈性體之性質)。由於系統將投與胃腸道，故所有系統組件皆應與胃腸環境生物相容。

治療劑自載體聚合物-試劑組件之溶析速率受多種因素影響，該等因素包括載體聚合物之組成及性質，該載體聚合物可自身為若干聚合及非聚合組分之混合物；治療劑之性質，例如親水性/疏水性、電荷狀態、 pK_a 及氫鍵結能力；及胃環境之性質。在胃之水性環境中，避免治療劑之突釋(其中突釋係指在系統初始佈署於胃中時活性藥物成分的高初始遞送)，特別是親水試劑，且維持試劑在數天至數週之時間段內持續釋放係具有挑戰性的。

藉由用於連接體區中之偶聯聚合物的選擇來調節系統在胃中之滯留時間。儘管使用腸溶性偶聯聚合物，但系統最終會在胃中分解，此乃因胃之機械作用及波動之 pH 將最終弱化腸溶性偶聯聚合物。亦可使用以時間依賴性方式在胃中降解之偶聯聚合物以調節直至系統分解之時間，且因此調節滯留時間。一旦系統分解，其將進入腸且隨後被消除。

系統中使用之彈性體對於系統之儲放壽命係重要的。當系統經壓縮時，彈性體受到機械應力。反過來，應力可導致聚合物蠕變，其若足夠大則可防止系統在自膠囊或其他容器釋放時恢復至其未壓縮構形；此反過來會導致系統自胃中過早通過。聚合物蠕變亦可取決於溫度，且因此當選擇彈性體及其他聚合物組分時，亦需要考慮系統之預期儲存條件。

系統組件及聚合物不應在胃環境中膨脹或者應具有最小之膨脹。組件在胃環境中滯留時段內時，應膨脹不超過約20%、不超過約10%或較佳不超過約5%。

用於載體聚合物-試劑組件之載體聚合物

載體聚合物-試劑組件含有在胃環境中欲自胃滯留系統溶析之治療劑(或治療劑之鹽)。將治療劑摻和至載體聚合物中以形成載體聚合物-試劑混合物。此混合物可形成期望之一或多種形狀，用作系統中之載體聚合物-試劑組件。

較佳地，載體聚合物具有以下特徵。其應具有熱塑性，以容許使用熱熔融擠出或3D印刷技術進行擠出。其亦應具有足夠高之熔體強度及黏度，以使得能夠擠出成期望幾何形狀。其應具有低熔融溫度(例如，低於約120°C)，以避免試劑或藥物在製造期間暴露於高溫。其應具有足夠機械強度(楊氏模數、壓縮強度、抗拉強度)，以避免在期望滯留時段期間在胃中分解。其應該能夠與試劑、治療劑、藥物、賦形劑、分散劑及其他添加劑形成穩定摻合物。

適用於本發明之實例性載體聚合物包括(但不限於)親水纖維素衍生物(例如羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉)、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚(乙烯

基吡咯啉酮)、乙烯/乙烯醇共聚物、聚(乙烯醇)、羧基乙基聚合物(卡波姆)、卡波普®酸性羧基聚合物、聚卡波非、聚(環氧乙烷) (Polyox WSR)、多醣及其衍生物、聚環氧烷、聚乙二醇、幾丁聚醣、海藻酸鹽、果膠、阿拉伯樹膠、黃蓍膠、瓜爾膠、刺槐豆膠、乙基吡咯啉酮乙酸乙酯共聚物、聚葡萄糖、天然膠、瓊脂、瓊脂醣、海藻酸鈉、鹿角菜膠、墨角藻聚醣、帚叉藻聚醣、昆布糖、沙菜、麒麟菜、阿拉伯樹膠、印度樹膠、刺梧桐膠、阿拉伯半乳聚糖、支鏈澱粉、明膠、結冷膠、玻尿酸、聚三葡萄糖、硬葡聚醣、黃原膠、木葡聚糖、馬來酸酐共聚物、乙基馬來酸酐共聚物、聚(甲基丙烯酸羥乙基酯)、甲基丙烯酸銨共聚物(例如Eudragit RL或Eudragit RS)、聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯) (Eudragit NE)、Eudragit E (基於甲基丙烯酸二甲基胺基乙基酯及天然甲基丙烯酸酯之陽離子共聚物)、聚(丙烯酸)、聚甲基丙烯酸酯/聚乙基丙烯酸酯(例如聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸甲酯及丙烯酸乙酯)、聚內酯(例如聚(己內酯))、聚酸酐(例如聚[雙-(對-羧基苯氧基)-丙烷酸酐]、聚(對苯二甲酸酐))、多肽(例如聚離胺酸、聚麩胺酸)、聚(原酸酯) (例如DETOSU與二醇之共聚物，該等二醇係例如己二醇、癸二醇、環己烷二甲醇、乙二醇、聚乙二醇，及美國專利第4,304,767號中所述及揭示之以引用方式併入本文中之彼等聚(原酸)酯)、澱粉(具體而言預糊化澱粉及基於澱粉之聚合物)、卡波姆、麥芽糊精、澱粉麥芽糊精、聚葡萄糖、聚(2-乙基-2-噁唑啉)、聚(次乙亞胺)、聚胺基甲酸酯、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-共-乙醇酸) (PLGA)、聚羥基烷酸酯、聚羥基丁酸酯及其共聚物、混合物、摻合物及組合。聚己內酯(PCL)係較佳之載體聚合物。在另一實施例中，使用聚二噁烷酮作為載體聚合物。

可向載體聚合物中添加其他賦形劑以調節治療劑之釋放。該等賦形劑可以約1%至15%、較佳約5%至10%、更佳約5%或約10%之量添加。該等賦形劑之實例包括泊洛沙姆407 (可以Kolliphor P407獲得，Sigma目錄號62035)；普流尼克P407；Eudragit E、Eudragit EPO (可自Evonik獲得)；羥丙甲纖維素(可自Sigma獲得，目錄號H3785)、Kolliphor RH40 (可自Sigma獲得，目錄號07076)、聚乙烯基己內醯胺、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、聚乙烯基吡咯啉酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇(PEG)及Soluplus (可自BASF獲得；聚乙烯基己內醯胺、聚乙酸乙烯酯及聚乙二醇之共聚物)。較佳之不溶性賦形劑包括Eudragit E、聚乙二醇(PEG)、聚乙烯基吡咯啉酮(PVP)、聚乙酸乙烯酯(PVAc)及聚乙烯醇(PVA)。較佳不溶性賦形劑包括Eudragit RS及Eudragit RL。較佳不溶之可膨脹之賦形劑包括交聚維酮、交聯羧甲纖維素、乙酸琥珀酸羥丙甲纖維素(HPMCAS)及卡波普。

載體聚合物-試劑組件之製造方法

用於將治療劑納入聚合基質中之摻和溫度介於約80°C至約120°C之範圍內，對於在該範圍以外之溫度下最佳摻和的聚合物可使用更高或更低溫度。當使用特定大小之試劑粒子且期望在摻和期間及之後維持粒子之大小時，可在低於試劑之熔點之溫度下進行摻和，以便維持試劑之期望大小。否則，可使用熔融聚合物及試劑二者之溫度。摻和溫度應低於試劑之降解溫度。在一個實施例中，小於約0.05%之試劑在製造期間降解。在一個實施例中，小於約0.04%之試劑在製造期間降解。在一個實施例中，小於約0.03%之試劑在製造期間降解。在一個實施例中，小於約0.02%之試劑在製造期間降解。在一個實施例中，小於約0.01%之試劑在製造期間降

解。

可使用熱熔融擠出以製備載體聚合物-試劑組件。可使用單螺桿或較佳雙螺桿系統。如所述，若期望在摻和期間及之後維持粒子之大小，則應使用可在不降解試劑之溫度下熔融的載體聚合物。否則，可使用熔融聚合物及試劑二者之溫度。

熔融及澆鑄亦可用於製備載體聚合物-試劑組件。將載體聚合物及治療劑以及任何其他期望組分混合在一起。將載體聚合物熔融並混合熔融物，以使試劑粒子均勻分佈於熔融物中，倒入模具中並使其冷卻。

溶劑澆鑄亦可用於製備載體聚合物-試劑組件。將聚合物溶解於溶劑中，並添加治療劑粒子。若欲維持試劑粒子之大小，則應使用不溶解試劑粒子之溶劑，以避免改變粒子之大小特徵；否則，可使用溶解聚合物及試劑粒子二者之溶劑。隨後混合溶劑-載體聚合物-試劑粒子混合物(或溶劑-載劑粒子-試劑溶液)以使粒子均勻分佈(或充分混合溶液)，倒入模具中，並蒸發溶劑。

用於三維印刷之進料聚合物的製造

常藉由將固體材料之柱或纖維進料至印刷頭中來完成三維打印，其中該材料以稱作熔融沈積成型(有時亦稱作擠出沈積)之技術熔融並沈積且隨後固化；參見美國專利第5,121,329號及第5,340,433號。用於製造載體聚合物-試劑組件之本文所述方法亦可用於製造進料材料，其可經由胃滯留系統之組件之三維印刷用於製造。

治療劑粒徑及研磨

胃滯留系統中所用之粒徑之控制對於最佳治療劑釋放及系統之機械穩定性二者係重要的。在胃液滲入系統之載體聚合物-試劑組件時，治療

劑之粒徑影響可用於溶解之試劑之表面積。而且，由於系統之「臂」(伸長部件)之直徑相對較細(例如，1毫米至5毫米)，故在試劑自裝置溶析之前及在溶析之後(此時在先前由試劑粒子佔據之空間中留下空隙)，大小超過臂之直徑之多個百分比的試劑粒子之存在將產生較弱臂。臂之該弱化係不利的，此乃因其可導致系統在期望滯留時段結束之前過早分解及通過。

在一個實施例中，用於摻和至載體聚合物-試劑組件中之治療劑粒子的直徑小於約100微米。在一些實施例中，治療劑粒子之直徑小於約75微米。在一些實施例中，治療劑粒子之直徑小於約50微米。在一些實施例中，治療劑粒子之直徑小於約40微米。在一些實施例中，治療劑粒子之直徑小於約30微米。在一些實施例中，治療劑粒子之直徑小於約25微米。在一些實施例中，治療劑粒子之直徑小於約20微米。在一些實施例中，治療劑粒子之直徑小於約10微米。在一些實施例中，治療劑粒子之直徑小於約5微米。

在一個實施例中，用於摻和至載體聚合物-試劑組件中之至少約80%之治療劑粒子的直徑小於約100微米。在一些實施例中，至少約80%之治療劑粒子的直徑小於約75微米。在一些實施例中，至少約80%之治療劑粒子的直徑小於約50微米。在一些實施例中，至少約80%之治療劑粒子的直徑小於約40微米。在一些實施例中，至少約80%之治療劑粒子的直徑小於約30微米。在一些實施例中，至少約80%之治療劑粒子的直徑小於約25微米。在一些實施例中，至少約80%之治療劑粒子的直徑小於約20微米。在一些實施例中，至少約80%之治療劑粒子的直徑小於約10微米。在一些實施例中，至少約80%之治療劑粒子的直徑小於約5微米。

在一個實施例中，用於摻和至載體聚合物-試劑組件中之至少約

80%質量之治療劑粒子具有直徑介於約1微米與約100微米之間的大小。在一些實施例中，至少約80%質量之治療劑粒子具有直徑介於約1微米與約75微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約1微米與約50微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約1微米與約40微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約1微米與約30微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約1微米與約25微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約1微米與約20微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約1微米與約10微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約1微米與約5微米之間之大小。

在一個實施例中，用於摻和至載體聚合物-試劑組件中之治療劑粒子之質量的至少約80%具有直徑介於約2微米與約100微米之間的大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約2微米與約75微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約2微米與約50微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約2微米與約40微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約2微米與約30微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約2微米與約25微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約2微米與約20微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約2微米

與約10微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約2微米與約5微米之間之大小。

在一個實施例中，用於摻和至載體聚合物-試劑組件中之治療劑粒子之質量的至少約80%具有直徑介於約5微米與約100微米之間的大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約5微米與約75微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約5微米與約50微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約5微米與約40微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約5微米與約30微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約5微米與約25微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約5微米與約20微米之間之大小。在一些實施例中，治療劑粒子之質量之至少約80%具有直徑介於約5微米與約10微米之間之大小。

可藉由研磨容易地調節治療劑之粒徑。若干研磨技術可用於將較大粒子減小至期望大小之較小粒子。流體能量研磨係使用粒子間碰撞來減小粒子大小之乾燥研磨技術。稱為空氣噴射磨機之一種流體能量磨機以使治療劑粒子之間之碰撞最大化之方式將空氣噴射至圓柱狀室中。球磨利用滾動圓柱狀室，其圍繞其主軸旋轉。治療劑及研磨材料(例如由鉻鋼或CR-NI鋼製成之鋼球；諸如氧化鋯等陶瓷球；或塑膠聚醯胺)碰撞，從而引起試劑之粒徑減小。球磨可在乾燥狀態下實施，或在向圓筒添加液體下實施，其中治療劑及研磨材料不溶於液體中。關於研磨之其他資訊闡述於 *R.W. Lee* 等人之標題為「**Particle Size Reduction**」，*Water-Insoluble*

Drug Formulation，第二版(Ron Liu編輯), Boca Raton, Florida: CRC Press, 2008中之章節；及A.W. Brzeczko等人之標題為「Granulation of Poorly Water-Soluble Drugs」，*Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*，第三版(Dilip M. Parikh編輯), Boca Raton, Florida: CRC Press/Taylor & Francis Group, 2010之章節(及該手冊之其他部分)中。流體能量研磨(即空氣噴射研磨)是較佳研磨方法，此乃因與其他乾式研磨技術(例如球磨)相比，其更適合放大。

研磨添加劑

可在研磨期間將物質添加至治療劑材料中以有助於獲得期望大小之粒子，且在處理期間使聚集最小化。氧化矽(二氧化矽， SiO_2)係較佳之研磨添加劑，此乃因其便宜、可廣泛使用且無毒。可使用之其他添加劑包括氧化矽、磷酸鈣、粉狀纖維素、膠體二氧化矽、疏水膠體氧化矽、氧化鎂、矽酸鎂、三矽酸鎂、滑石、聚乙烷基吡咯啉酮、纖維素醚、聚乙二醇、聚乙基醇及表面活性劑。具體而言，直徑小於5微米之疏水粒子尤其易於凝聚，且當研磨該等粒子時使用親水添加劑。可使用約0.1%至約5%之重量/重量比之研磨添加劑(例如氧化矽)進行流體研磨或球磨，或約0.1%至約4%、約0.1%至約3%、約0.1%至約2%、約0.1%至約1%、約1%至約5%、約1%至約4%、約1%至約3%、約1%至約2%、或約0.1%、約0.5%、約1%、約2%、約3%、約4%或約5%。

粒子篩分

研磨後，可使粒子通過適當大小之篩孔以獲得期望大小之粒子。為了獲得期望最大大小之粒子，使粒子通過具有期望最大大小之孔的篩孔；過大之粒子將保留在篩孔上，且穿過篩孔之粒子將具有期望的最大大小。

為了獲得期望最小大小之粒子，使粒子通過具有期望最小大小之孔的篩孔；穿過篩孔之粒子太小，且期望粒子將保留在篩孔上。

用於調節治療劑釋放及聚合物摻合物穩定性的分散劑

在載體聚合物-試劑組件中使用分散劑提供了許多優點。治療劑自載體聚合物-試劑組件之溶析速率受如先前所述各種因素的影響，該等因素包括載體聚合物(其可自身包含多種聚合及非聚合組分)之組成及性質；治療劑之物理及化學性質；及胃環境。避免治療劑(尤其親水試劑)之突釋以及維持治療劑在滯留時段內持續釋放係系統之重要特徵。使用根據本發明之分散劑能夠更好地控制釋放速率及抑制突釋。可藉由使用改變濃度之分散劑來調整突釋及釋放速率。

可用於本發明之分散劑包括：二氧化矽(氧化矽， SiO_2) (親水性發煙)；硬脂酸鹽，例如硬脂酸鈣及硬脂酸鎂；微晶纖維素；羧甲基纖維素；疏水膠體氧化矽；羥丙甲纖維素；矽酸鎂鋁；磷脂；聚氧乙烯硬脂酸酯；乙酸鋅；海藻酸；卵磷脂；脂肪酸；月桂基硫酸鈉；及無毒之金屬氧化物，例如氧化鋁。可使用多孔無機材料及極性無機材料。親水性發煙二氧化矽係較佳分散劑。

除了抗聚集/抗絮凝活性之外，分散劑亦可幫助防止在系統製作及/或儲存期間相分離。此對於藉由熱熔融擠出來製造系統尤其有用。

分散劑對治療劑物質之重量/重量比可為約0.1%至約5%、約0.1%至約4%、約0.1%至約3%、約0.1%至約2%、約0.1%至約1%、約1%至約5%、約1%至約4%、約1%至約3%、約1%至約2%、約2%至約4%、約2%至約3%、約3%至約4%、約4%至約5%、或約0.1%、約0.5%、約1%、約2%、約3%、約4%或約5%。

分散劑亦可用於調節胃滯留系統投與時初始時段期間的突釋量。在欲每週一次投與之胃滯留系統之實施例中，初始投與後大約前六個小時內之突釋佔系統中藥物之總量之小於約8%、較佳小於約6%。在欲每3天投與一次之胃滯留系統之實施例中，初始投與後大約前六個小時內之突釋佔系統中藥物之總量之小於約12%、較佳小於約10%。在欲每日一次投與之胃滯留系統之實施例中，初始投與後大約前六個小時內之突釋佔系統中藥物之總量之小於約40%、較佳小於約30%。一般而言，若每隔D天投與新的胃滯留系統，且藥物之總質量為M，則在初始投與後大約前六個小時內，胃滯留系統釋放小於約 $[(M \text{ 除以 } D) \text{ 乘以 } 0.5]$ 、較佳小於約 $[(M \text{ 除以 } D) \text{ 乘以 } 0.4]$ 或小於約 $[(M \text{ 除以 } D) \text{ 乘以 } 3/8]$ 、更佳小於約 $[(M \text{ 除以 } D) \text{ 乘以 } 0.3]$ 。在其他實施例中，在初始投與後大約前六個小時內，胃滯留系統釋放至少約 $[(M \text{ 除以 } D) \text{ 乘以 } 0.25]$ ，亦即，系統在投與之第一天的前四分之一內釋放日劑量之至少約四分之一。

偶聯聚合物

偶聯聚合物用於將一或多種載體聚合物-試劑組件連接至一或多種載體聚合物-試劑組件，將一或多種載體聚合物-試劑組件連接至一或多種彈性體組件，或將一或多種彈性體組件連接至一或多種彈性體組件。因此，偶聯聚合物在系統之其他組件之間形成連接體區。腸溶性聚合物及時間依賴性聚合物較佳用作偶聯聚合物。

腸溶性聚合物在酸性條件(例如在胃中遇到之條件)下相對不溶，但在小腸中遇到之較低酸性至鹼性條件下可溶。在約pH 5或以上溶解之腸溶性聚合物可用作偶聯聚合物，此乃因小腸之初始部分、即十二指腸之pH介於約5.4至6.1之範圍內。若胃滯留系統完整通過幽門括約肌，則腸溶性性

偶聯聚合物將溶解且由偶聯聚合物連接之組分將分解，從而容許滯留系統通過小腸及大腸。因此，胃滯留系統經設計以在48小時內、較佳在24小時內、更佳在12小時內、仍更佳在1-2小時內藉由使偶聯聚合物溶解在腸道環境中快速解偶聯，從而避免潛在之腸梗阻。若在治療期間出於任何原因必須快速移除胃滯留系統，則患者可以飲用輕度鹼性水溶液(例如碳酸氫鹽溶液)以誘發胃滯留系統之立即解偶聯。

實例性偶聯聚合物包括(但不限於)鄰苯二甲酸乙酸纖維素、琥珀酸乙酸纖維素、鄰苯二甲酸甲基纖維素、鄰苯二甲酸乙基羥基纖維素、聚鄰苯二甲酸乙酸乙酯、聚丁酸乙酸乙酯、乙酸乙酯-馬來酸酐共聚物、苯乙烯-馬來酸單酯共聚物、甲基丙烯酸甲基丙烯酸甲酯共聚物、丙烯酸甲酯-甲基丙烯酸共聚物、甲基丙烯酸酯-甲基丙烯酸-丙烯酸辛酯共聚物及其共聚物、混合物、摻合物及組合。可用於本發明之一些腸溶性聚合物以及其溶解pH列示於表2中。(參見Mukherji, Gour及Clive G. Wilson, 「Enteric Coating for Colonic Delivery」, Modified-Release Drug Delivery Technology 之第18章(編輯Michael J. Rathbone, Jonathan Hadgraft, Michael S. Roberts), Drugs and the Pharmaceutical Sciences, 第126卷, New York: Marcel Dekker, 2002。)較佳地，使用在不大於約5或約5.5之pH下溶解的腸溶性聚合物。聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)(以商標名EUDRAGIT L 100-55銷售；EUDRAGIT係Evonik Röhm GmbH之註冊商標，Darmstadt, Germany)係較佳腸溶性聚合物。鄰苯二甲酸乙酸纖維素、琥珀酸乙酸纖維素及鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素亦係適宜腸溶性聚合物。

在一個實施例中，胃滯留系統中所用之腸溶性聚合物於高於約4之pH

下溶解。在一些實施例中，胃滯留系統中所用之腸溶性聚合物於高於約5之pH下溶解。在一些實施例中，胃滯留系統中所用之腸溶性聚合物於高於約6之pH下溶解。在一些實施例中，胃滯留系統中所用之腸溶性聚合物於高於約7之pH下溶解。在一些實施例中，胃滯留系統中所用之腸溶性聚合物於高於約7.5之pH下溶解。在一些實施例中，胃滯留系統中所用之腸溶性聚合物於介於約4與約5之間之pH下溶解。在一些實施例中，胃滯留系統中所用之腸溶性聚合物於介於約4與約6之間之pH下溶解。在一些實施例中，胃滯留系統中所用之腸溶性聚合物於介於約4與約7之間之pH下溶解。在一些實施例中，胃滯留系統中所用之腸溶性聚合物於介於約4與約7.5之間之pH下溶解。在一些實施例中，胃滯留系統中所用之腸溶性聚合物於介於約5與約6之間之pH下溶解。在一些實施例中，胃滯留系統中所用之腸溶性聚合物於介於約5與約7之間之pH下溶解。在一些實施例中，胃滯留系統中所用之腸溶性聚合物於介於約5與約7.5之間之pH下溶解。在一些實施例中，胃滯留系統中所用之腸溶性聚合物於介於約6與約7之間之pH下溶解。在一些實施例中，胃滯留系統中所用之腸溶性聚合物於介於約6與約7.5之間之pH下溶解。

表2

聚合物	溶解pH
鄰苯二甲酸乙酸纖維素	6.0-6.4
鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素50	4.8
鄰苯二甲酸羥丙基甲基纖維素55	5.2
聚鄰苯二甲酸乙酸乙烯酯	5.0
甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(1:1)	6.0
甲基丙烯酸-甲基丙烯酸甲酯共聚物(2:1)	6.5-7.5
甲基丙烯酸-丙烯酸乙酯共聚物(2:1)	5.5

蟲膠	7.0
琥珀酸乙酸羥丙基甲基纖維素	7.0
聚(甲基乙基醚/馬來酸)單乙基酯	4.5-5.0
聚(甲基乙基醚/馬來酸)正丁基酯	5.4

用作偶聯聚合物之額外較佳聚合物係時間依賴性聚合物，亦即，在胃環境中以時間依賴性方式降解之聚合物。舉例而言，三乙酸甘油酯在7天內以時間依賴性方式在人工胃液中降解，而Plastoid B在7天時段內在人工胃液中保留其強度。因此，可藉由混合Plastoid B與三乙酸甘油酯容易地製備以時間依賴方式降解之聚合物；可藉由增加混合物中使用之Plastoid B的量延長Plastoid B-三乙酸甘油酯混合物之降解時間，而可藉由增加混合物中使用之Plastoid B的量減少降解時間。

各種時間依賴性機制係可用的。當水滲透聚合物時，水溶性時間依賴性聚合物分解。該等聚合物之實例係羥丙基甲基纖維素及聚乙酸乙酯。酸溶性時間依賴性聚合物在酸性環境中隨時間分解。實例包括Eudragit EPO。時間依賴性聚合物可使用水溶性塑化劑；隨著塑化劑釋放，其餘聚合物變脆並在胃力下分解。該等聚合物之實例包括三乙酸甘油酯及檸檬酸三乙酯。

在一些實施例中，載體聚合物-試劑組件係包括由腸溶性聚合物附接之片段的伸長部件。在一些實施例中，載體聚合物-試劑組件藉由腸溶性聚合物附接至系統之彈性體組件。在該等實施例中之任一者中，在腸溶性聚合物用於片段-至-片段附接以及將伸長部件附接至彈性組件時，用於片段-片段附接之腸溶性聚合物可為與用於將伸長部件附接至彈性組件之腸溶性聚合物相同之腸溶性聚合物，或用於片段-片段附接之腸溶性聚合物可為與用於將伸長部件附接至彈性組件之腸溶性聚合物不同的腸溶性聚合

物。用於片段-片段附接之腸溶性聚合物可全部為相同腸溶性聚合物，或可全部為不同腸溶性聚合物，或片段-片段附接中之一些腸溶性聚合物可相同且片段-片段附接中之一些腸溶性聚合物可不同。亦即，用於片段-片段附接之腸溶性聚合物及用於將伸長部件附接至彈性組件之腸溶性聚合物可獨立地經選擇。

在本文所述胃滯留系統之實施例中之任一者中，偶聯聚合物或連接體可包含羥丙基甲基琥珀酸乙酸纖維素(HPMCAS)及聚己內酯(PCL)。該等摻合物可用於形成崩解連接體或崩解基質。崩解連接體或崩解基質中 HPMCAS 對聚己內酯之比率可介於約 80% HPMCAS:20% PCL 至約 20% HPMCAS:80% PCL 之間。HPMCAS 對聚己內酯之比率可介於約 80% HPMCAS:20% PCL 至約 20% HPMCAS:80% PCL 之間；介於約 70% HPMCAS:30% PCL 至約 30% HPMCAS:70% PCL 之間；介於約 60% HPMCAS:40% PCL 至約 40% HPMCAS:60% PCL 之間；介於約 80% HPMCAS:20% PCL 至約 50% HPMCAS:50% PCL 之間；介於約 80% HPMCAS:20% PCL 至約 60% HPMCAS:40% PCL 之間；介於約 70% HPMCAS:30% PCL 至約 50% HPMCAS:50% PCL 之間；介於約 70% HPMCAS:30% PCL 至約 60% HPMCAS:40% PCL 之間；介於約 20% HPMCAS:80% PCL 至約 40% HPMCAS:60% PCL 之間；介於約 20% HPMCAS:80% PCL 至約 50% HPMCAS:50% PCL 之間；介於約 30% HPMCAS:70% PCL 至約 40% HPMCAS:60% PCL 之間；介於約 30% HPMCAS:70% PCL 至約 50% HPMCAS:50% PCL 之間；或約 80% HPMCAS:20% PCL 、 約 70% HPMCAS:30% PCL 、 約 60% HPMCAS:40% PCL 、 約 50% HPMCAS:50% PCL 、 約 40%

HPMCAS:60% PCL、約 30% HPMCAS:70% PCL 或約 20% HPMCAS:80% PCL。連接體可進一步包含選自由以下組成之群之塑化劑：三乙酸甘油酯、檸檬酸三乙酯、檸檬酸三丁酯、泊洛沙姆、聚乙二醇、聚丙二醇、鄰苯二甲酸二乙酯、癸二酸二丁酯、甘油、蓖麻油、乙醯檸檬酸三乙酯、乙醯檸檬酸三丁酯、聚乙二醇單甲基醚、山梨醇、山梨聚糖、山梨醇-山梨聚糖混合物及二乙醯化單酸甘油酯。

連接體經選擇以在指定時段後足夠弱化，以便容許胃滯留系統在期望滯留時段後到達其解偶聯及穿過幽門並自胃排出之點，亦即，連接體弱化至解偶聯之點或胃滯留系統可穿過幽門之點(稱作解偶聯或幽門穿過點)。因此，在一個實施例中，使用在人類胃中約2天後、在人類胃中約3天後、在人類胃中約4天後、在人類胃中約5天後、在人類胃中約6天後、在人類胃中約7天後、在人類胃中約8天後、在人類胃中約9天後、在人類胃中約10天後或在人類胃中約2週後解偶聯之連接體。因此，在一個實施例中，使用在狗胃中約2天後、在狗胃中約3天後、在狗胃中約4天後、在狗胃中約5天後、在狗胃中約6天後、在狗胃中約7天後、在狗胃中約8天後、在狗胃中約9天後、在狗胃中約10天後或在狗胃中約2週後解偶聯之連接體。因此，在一個實施例中，使用在豬胃中約2天後、在豬胃中約3天後、在豬胃中約4天後、在豬胃中約5天後、在豬胃中約6天後、在豬胃中約7天後、在豬胃中約8天後、在豬胃中約9天後、在豬胃中約10天後或在豬胃中約2週後解偶聯之連接體。在一個實施例中，使用在禁食狀態人工胃液中約2天後、在禁食狀態人工胃液中約3天後、在禁食狀態人工胃液中約4天後、在禁食狀態人工胃液中約5天後、在禁食狀態人工胃液中約6天後、在禁食狀態人工胃液中約7天後、在禁食狀態人工胃液中約8天後、在

禁食狀態人工胃液中約9天後、在禁食狀態人工胃液中約10天後或在禁食狀態人工胃液中約2週後解偶聯之連接體。在一個實施例中，使用在進食狀態人工胃液中約2天後、在進食狀態人工胃液中約3天後、在進食狀態人工胃液中約4天後、在進食狀態人工胃液中約5天後、在進食狀態人工胃液中約6天後、在進食狀態人工胃液中約7天後、在進食狀態人工胃液中約8天後、在進食狀態人工胃液中約9天後、在進食狀態人工胃液中約10天後或在進食狀態人工胃液中約2週後解偶聯之連接體。在一個實施例中，使用在pH 2下之水中約2天後、在pH 2下之水中約3天後、在pH 2下之水中約4天後、在pH 2下之水中約5天後、在pH 2下之水中約6天後、在pH 2下之水中約7天後、在pH 2下之水中約8天後、在pH 2下之水中約9天後、在pH 2下之水中約10天後或在pH 2下之水中約2週後解偶聯之連接體。在一個實施例中，使用在pH 1下之水中約2天後、在pH 1下之水中約3天後、在pH 1下之水中約4天後、在pH 1下之水中約5天後、在pH 1下之水中約6天後、在pH 1下之水中約7天後、在pH 1下之水中約8天後、在pH 1下之水中約9天後、在pH 1下之水中約10天後或在pH 1下之水中約2週後解偶聯之連接體。

在系統自胃排出時，亦即在其通過幽門時，出現人類、狗或豬中之解偶聯或幽門通過點。對於在人工胃液或酸性水中之活體外量測，在連接物弱化至在胃之正常壓縮力(通常約0.1牛頓至0.2牛頓)下分解之程度時，出現解偶聯或幽門通過點。可藉由用於測試偶聯能力(亦即，分解連接體所需之力)之任何相關測試(例如 WO 2017/070612 之實例 18 或 PCT/US2016/065453 之實例 12、13、15、17 或 18 中所述之四點彎曲撓曲測試(ASTM D790))量測鍵聯強度(分解程度)。在一個實施例中，在連接體於約0.2 N 之力下解偶聯時，到達解偶聯或幽門通過點。在另一實施例

中，在連接體於約0.1 N之力下解偶聯時，到達解偶聯或幽門通過點。

彈性體

彈性體(亦稱為彈性聚合物或拉伸聚合物)能夠使胃滯留系統藉由(例如)被摺疊或壓縮而壓縮成適於藉由吞嚥含有壓縮系統之容器或膠囊來投與胃的形式。當膠囊在胃中溶解時，胃滯留系統膨脹成防止系統通過患者幽門括約肌達系統之期望滯留時間的形狀。因此，彈性體必須能夠以壓縮構形儲存於膠囊中達合理之儲放壽命且在自膠囊釋放後能夠膨脹至其初始形狀或大約其初始形狀。在一個實施例中，彈性體係聚矽氧彈性體。在一個實施例中，彈性體係自於(例如) Dow Corning QP-1液體聚矽氧橡膠套組中銷售之液體聚矽氧橡膠形成。在一個實施例中，彈性體係交聯之聚己內酯。在一個實施例中，彈性體係腸溶性聚合物，例如表2中所列示之彼等。在一些實施例中，系統中所用之偶聯聚合物亦係彈性體。彈性體較佳作為中心聚合物用於胃滯留系統之星狀或星形設計。

在一個實施例中，偶聯聚合物及彈性體二者皆係腸溶性聚合物，若系統進入腸，或若患者飲用輕度鹼性溶液以誘導系統之通過，則其使系統更完全分解成載體聚合物-試劑片。

可使用之彈性體之實例包括聚矽氧，例如使用Dow Corning QP-1套組形成之彼等；胺基甲酸酯交聯之聚己內酯；聚(丙烯醯基6-胺基己酸)(PA6ACA)；聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)(EUDRAGIT L 100-55)；及聚(丙烯醯基6-胺基己酸)(PA6ACA)與聚(甲基丙烯酸-共-丙烯酸乙酯)(EUDRAGIT L 100-55)之混合物。

其他系統特徵

治療劑之穩定

許多治療劑在暴露於胃中可存在之活性含氧物時易於氧化降解。包含於系統中之治療劑因此可能由於系統在胃中長期滯留以及試劑自系統之延長釋放時段而氧化。因此，需要穩定試劑以防止氧化及其他降解。

可包括於系統中以降低或防止治療劑氧化之抗氧化劑穩定劑包括 α -生育酚(約0.01% v/v至約0.05% v/v)、抗壞血酸(約0.01% w/v至約0.1% w/v)、抗壞血酸棕櫚酸酯(約0.01% w/v至約0.1% w/v)、二丁基羥基甲苯(約0.01% w/w至約0.1% w/w)、丁基化羥基茴香醚(約0.01% w/w至約0.1% w/w)及富馬酸(高達3600 ppm)。

某些治療劑可為pH敏感的，尤其在胃環境中存在之低pH下。可包括於系統中以降低或防止治療劑在低pH下降解之穩定劑化合物包括碳酸鈣、乳酸鈣、磷酸鈣、磷酸鈉及碳酸氫鈉。其通常以高達約2% w/w之量使用。

抗氧化劑穩定劑、pH穩定劑及其他穩定劑化合物藉由將該(等)穩定劑摻和至熔融載體聚合物-試劑混合物中而摻和至含有治療劑之聚合物中。該(等)穩定劑可在將治療劑摻和至聚合物-穩定劑混合物中之前摻和至熔融載體聚合物中；或該(等)穩定劑可在將摻和之治療劑-穩定劑混合物調配於載體聚合物中之前與治療劑摻和；或可同時摻和穩定劑、治療劑及熔融載體聚合物。治療劑亦可在將穩定劑摻和至聚合物-試劑混合物中之前與熔融載體聚合物摻和。

在一個實施例中，在約24小時之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約10%之治療劑被降解或氧化。在一個實施例中，在約48小時之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約10%之治療劑被降解或氧化。在一個實施例中，在約72小時之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約10%之治療劑

被降解或氧化。在一個實施例中，在約96小時之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約10%之治療劑被降解或氧化。在一個實施例中，在約5天之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約10%之治療劑被降解或氧化。在一些實施例中，在約1週之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約10%之治療劑被降解或氧化。在一些實施例中，在約2週之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約10%之治療劑被降解或氧化。在一些實施例中，在約3週之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約10%之治療劑被降解或氧化。在一些實施例中，在約4週之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約10%之治療劑被降解或氧化。在一些實施例中，在約1個月之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約10%之治療劑被降解或氧化。

在一個實施例中，在約24小時之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約5%之治療劑被降解或氧化。在一個實施例中，在約48小時之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約5%之治療劑被降解或氧化。在一個實施例中，在約72小時之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約5%之治療劑被降解或氧化。在一個實施例中，在約96小時之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約5%之治療劑被降解或氧化。在一個實施例中，在約5天之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約5%之治療劑被降解或氧化。在一些實施例中，在約1週之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約5%之治療劑被降解或氧化。在一些實施例中，在約2週之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約5%之治療劑被降解或氧化。在一些實施例中，在約3週之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約5%之治療劑被降解或氧化。在一些實施例中，在約4週之胃滯留時段後，保留於系統中之小於約5%之治療劑被降解或氧化。在一些實施例中，在約1個月之胃滯留時段後，保留於系統

中之小於約5%之治療劑被降解或氧化。

用於胃滯留系統之治療劑

可投與胃腸道或經由胃腸道投與之治療劑可以用於本發明之胃滯留系統。治療劑包括(但不限於)藥物、前藥、生物製劑及可投與以對疾病或損傷產生有益效應之任何其他物質。可用於本發明之胃滯留系統之治療劑包括他汀類(statins)，例如瑞舒伐他汀(rosuvastatin)；非類固醇消炎藥(NSAID)，例如美洛西卡(meloxicam)；選擇性血清素再攝取抑制劑(SSRI)，例如依地普侖(escitalopram)及西酞普蘭(citalopram)；薄血劑，例如氯吡格雷(clopidogrel)；類固醇，例如普賴松(prednisone)；抗精神病藥，例如阿立哌唑(aripiprazole)及利培酮(risperidone)；止痛藥，例如丁基原啡因(buprenorphine)；類鴉片拮抗劑，例如那若松(naloxone)；抗氣喘藥，例如孟魯司特(montelukast)；抗失智症藥物，例如美金剛(memantine)；強心苷，例如地高辛(digoxin)； α 阻斷劑，例如坦洛新(tamsulosin)；膽固醇吸收抑制劑，例如依折麥布(ezetimibe)；抗痛風治療劑，例如秋水仙鹼(colchicine)；抗組織胺藥，例如氯雷他定(loratadine)及西替利嗪(cetirizine)，類鴉片，例如洛哌丁胺(loperamide)；質子幫浦抑制劑，例如奧美拉唑(omeprazole)；抗病毒劑，例如恩替卡韋(entecavir)；抗生素，例如去氧羥四環素(doxycycline)、環丙沙星(ciprofloxacin)及阿奇黴素(azithromycin)；抗瘧疾劑；左甲狀腺素；物質濫用治療劑，例如美沙酮(methadone)及伐尼克蘭(varenicline)；避孕藥；興奮劑，例如咖啡因；及營養素，例如葉酸、鈣、碘、鐵、鋅、硫胺素、菸鹼酸、維生素C、維生素D、生物素、植物提取物、植物激素及其他維生素或礦物質。可用作本發明之胃滯留系統中

之治療劑的生物製劑包括蛋白質、多肽、多核苷酸及激素。治療劑之實例性類別包括(但不限於)止痛藥；抗止痛藥；消炎藥；解熱藥；抗抑鬱藥；抗癲癇藥；抗精神病劑；神經保護劑；抗增殖劑，例如抗癌劑；抗組織胺藥；抗偏頭痛藥；激素；前列腺素；抗微生物劑，例如抗生素、抗真菌劑、抗病毒劑及抗寄生蟲藥；抗毒蕈鹼藥；抗焦慮藥；抑菌藥；免疫抑制劑；鎮靜劑；安眠藥；抗精神病藥；支氣管擴張劑；抗氣喘藥物；心血管藥物；麻醉劑；抗凝血藥；酶抑制劑；類固醇試劑；類固醇或非類固醇消炎劑；皮質類固醇；多巴胺；電解質；胃腸藥物；肌肉鬆弛劑；營養劑；維生素；擬副交感神經劑；興奮劑；食欲減退劑；抗發作性睡眠藥；及抗瘧疾藥，例如奎寧(quinine)、苯芴醇(lumefantrine)、氯喹(chloroquine)、阿莫地喹(amodiaquine)、比利美胺(pyrimethamine)、氯胍(proguanil)、氯丙胍-胺苯砒、磺胺胺(例如磺胺多辛及磺胺甲氧嗪)、甲氟喹(mefloquine)、阿托伐醌(atovaquone)、伯胺喹(primaquine)、鹵泛群(halofantrine)、去氧羥四環素(doxycycline)、克林達黴素(clindamycin)、青蒿素(artemisinin)及青蒿素衍生物(例如蒿甲醚、二氫青蒿素、蒿乙醚及青蒿琥酯)。術語「治療劑」包括上文所提及之物質之鹽、溶劑合物、多形體及共晶體。在某些實施例中，治療劑係選自由以下組成之群:西替利嗪、瑞舒伐他汀、依地普侖、西酞普蘭、利培酮、奧氮平(olanzapine)、多奈哌齊(donepezil)及伊維菌素(ivermectin)。在一些實施例中，治療劑係用於神經精神異常之試劑，例如抗精神病劑或抗失智症藥物，例如美金剛。

所關注之治療劑類別

胃滯留系統非常適合用於治療患者順從性存在困難之疾病及病症，

且因此在一些實施例中，胃滯留系統用於治療患者對用藥方案之順從性有問題之疾病或病症。該等疾病及病症包括神經精神疾病及病症、失智症及影響記憶之其他疾病及病症、阿茲海默氏病、精神病、精神分裂症及偏執狂。因此，可用於胃滯留系統之治療劑包括(但不限於)抗失智症劑、抗阿茲海默氏病劑及抗精神病性藥。

親水治療劑

可用於系統之實例性親水治療劑包括利培酮、西替利嗪、美金剛及奧氮平。

疏水治療劑

可用於系統之實例性疏水治療劑包括他克莫司、伊維菌素、瑞舒伐他汀、西酞普蘭及依地普侖。

低劑量試劑

以相對低劑量(例如等於或小於約1 mg/天、約0.5 mg/天或約0.1 mg/天)投與之藥物及其他治療劑亦非常適合用於本發明之胃滯留系統。可用於胃滯留系統之該等試劑之實例包括(但不限於)左甲狀腺素、低劑量避孕藥、及維生素及其他營養素(例如維生素A、維生素D、維生素K、葉酸、維生素B12及生物素)。

滯留時間

胃滯留系統之滯留時間定義為將系統投與胃與系統自胃離開之間之時間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間為約24小時或高達約24小時。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間為約48小時或高達約48小時。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間為約72小時或高達約72小時。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間為約96小時或高達約96

小時。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間為約5天或高達約5天。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間為約6天或高達約6天。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間為約7天或高達約7天。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間為約10天或高達約10天。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間為約14天或高達約14天。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間為約3週或高達約3週。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間為約4週或高達約4週。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間為約1個月或高達約1個月。

在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約24小時與約7天之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約48小時與約7天之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約72小時與約7天之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約96小時與約7天之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約5天與約7天之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約6天與約7天之間。

在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約24小時與約10天之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約48小時與約10天之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約72小時與約10天之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約96小時與約10天之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約5天與約10天之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約6天與約10天之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約7天與約10天之間。

在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約24小時與約14天之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約48小時與約14天之間。

間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約72小時與約14天之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約96小時與約14天之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約5天與約14天之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約6天與約14天之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約7天與約14天之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約10天與約14天之間。

在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約24小時與約3週之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約48小時與約3週之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約72小時與約3週之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約96小時與約3週之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約5天與約3週之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約6天與約3週之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約7天與約3週之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約10天與約3週之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約14天與約3週之間。

在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約24小時與約4週之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約48小時與約4週之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約72小時與約4週之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約96小時與約4週之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約5天與約4週之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約6天與約4週之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約7天與約4週之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約10天與約4週之間。在一個實施例中，

胃滯留系統之滯留時間介於約14天與約4週之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約3週與約4週之間。

在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約24小時與約1個月之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約48小時與約1個月之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約72小時與約1個月之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約96小時與約1個月之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約5天與約1個月之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約6天與約1個月之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約7天與約1個月之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約10天與約1個月之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約14天與約1個月之間。在一個實施例中，胃滯留系統之滯留時間介於約3週與約1個月之間。

胃滯留系統在滯留時間之至少一部分期間或在系統滯留於胃中之滯留時段期間釋放治療有效量之治療劑。在一個實施例中，系統在至少約25%之滯留時間期間釋放治療有效量之治療劑。在一個實施例中，系統在至少約50%之滯留時間期間釋放治療有效量之治療劑。在一個實施例中，系統在至少約60%之滯留時間期間釋放治療有效量之治療劑。在一個實施例中，系統在至少約70%之滯留時間期間釋放治療有效量之治療劑。在一個實施例中，系統在至少約75%之滯留時間期間釋放治療有效量之治療劑。在一個實施例中，系統在至少約80%之滯留時間期間釋放治療有效量之治療劑。在一個實施例中，系統在至少約85%之滯留時間期間釋放治療有效量之治療劑。在一個實施例中，系統在至少約90%之滯留時間期間釋放治療有效量之治療劑。在一個實施例中，系統在至少約95%之滯留時間

期間釋放治療有效量之治療劑。在一個實施例中，系統在至少約98%之滯留時間期間釋放治療有效量之治療劑。在一個實施例中，系統在至少約99%之滯留時間期間釋放治療有效量之治療劑。

放射不透性

系統視情況係不透射線的，以使若需要，可經由腹部X射線來對其進行定位。在一些實施例中，用於構築系統之一或多種材料對於X射線可視化足夠不透射線。在其他實施例中，將不透射線之物質添加至系統之一或多種材料中，或塗佈至系統之一或多種材料上，或添加至系統之一小部分中。適宜不透射線之物質的實例係硫酸鋇、鹼式碳酸鈹、氫氧化鈹及三氧化鈹。較佳地，該等材料不應摻和至用於構築胃滯留系統之聚合物中，以免改變治療劑自載體聚合物之釋放或其他系統聚合物之期望性質。亦可在系統組件之一小部分上使用金屬條紋或尖端，例如鎢。

系統之製造/組裝：三維印刷

使用市售設備實施胃滯留系統之組件(例如臂或臂片段)之三維印刷。三維印刷已用於醫藥製備；參見Khaled等人，「Desktop 3D printing of controlled release pharmaceutical bilayer tablets」, International Journal of Pharmaceutics 461:105- 111 (2014)；美國專利第7,276,252號；Alhnan等人，「Emergence of 3D Printed Dosage Forms: Opportunities and Challenges」, Pharm. Res. , 2016年5月18日，PubMed PMID: 27194002)；Yu等人，「Three-dimensional printing in pharmaceutics: promises and problems」, J. Pharm. Sci. 97(9):3666-3690 (2008)；及Ursan等人，「Three-dimensional drug printing: A structured review」, J. Am. Pharm. Assoc. 53(2):136-44 (2013)。

用於三維印刷之初始原料係聚合物或聚合物摻合物(例如腸溶性聚合物、時間依賴性聚合物，或者試劑、藥物、賦形劑等中之一或多者與載體聚合物、腸溶性聚合物或時間依賴性聚合物之摻合物)。混合欲用於欲製造之片段或伸長部件之一個區的聚合物或成分並使用熱熔融擠出造粒。聚合物或摻和聚合物材料通過圓形模具擠出，從而產生纏繞在線軸上之圓柱狀纖維。

將多個線軸進料至3D印刷機(例如Hyrel Printer，可自Hyrel 3D, Norcross, Georgia, United States獲得)中，以將其進料至其代表性印刷頭中。印刷頭在噴嘴加熱並熔融材料，並將材料(聚合物或聚合物摻合物)之薄層放置於所製造工件之具體位置。材料在數秒內冷卻並硬化，且添加下一層直至形成完整結構。劑型之品質取決於進料速率、噴嘴溫度及印刷機解析度；進料速率及噴嘴溫度可經調節以獲得期望品質。

可使用三維印刷製造個別伸長部件或伸長部件之片段。亦可使用三維印刷以製備類似於藉由本文所述共擠出方法製備之構形之體構形，例如固結之「厚片」。可視需要將主體構形切割成個別片(亦即，個別伸長部件或個別片段)。

在本發明之一些實施例中，涵蓋藉由三維印刷伸長部件來產生胃滯留系統之整個伸長部件或「臂」。在本發明之一些實施例中，涵蓋藉由三維印刷伸長部件之片段來產生胃滯留系統的伸長部件之片段或「臂」。在一些實施例中，藉由三維印刷載體聚合物-試劑摻合物及連接體材料之毗鄰部分主體構形(例如厚片構形)產生伸長部件或其片段。在三維印刷之後，可將主體構形切割成具有伸長部件或其片段之期望形狀的片。在三維印刷之後，可將主體構形之部分壓縮模製成具有伸長部件或其片段之期望

形狀的片。

系統之製造/組裝：共擠出

可藉由共擠出製造胃滯留系統之組件。本文論述之片段之各種構形中的大部分(例如「海中島」構形)可藉由三維印刷或共擠出製得。然而，共擠出成本較低，且可作為連續製程來運行，此與通常作為分批製程運行之三維印刷相反。

「海中島」構形之共擠出用於紡織品工業及用於光纖生產，但很少應用於生物醫學系統中。參見美國專利第3,531,368號；第3,716,614號；第4,812,012號；及 Haslauer 等人，*J. Biomed. Mater. Res. B Appl. Biomater.* 103(5):1050-8 (2015)。

胃滯留系統之組件(例如伸長部件(臂)或伸長部件(臂)之片段)之共擠出可使用市售設備、與客製化共擠出機管道及供期望構形用之客製化模具組合來實施。用於共擠出之初始原料係聚合物或聚合物摻合物(例如腸溶性聚合物、時間依賴性聚合物，或者試劑、藥物、賦形劑等中之一或多者與載體聚合物、腸溶性聚合物或時間依賴性聚合物之摻合物)。混合欲用於欲製造之片段或伸長部件之一個區的聚合物或成分並使用熱熔融擠出造粒。將由此形成之聚合物顆粒放置於單螺桿擠出機上方之進料斗中並乾燥以移除表面水分。將顆粒重力進料至單個單螺桿擠出機中，在該等擠出機中將其熔融並加壓以供共擠出。

隨後將適當熔融聚合物泵送穿過具有多個通道之客製設計的模具，該等聚合物於該等通道中形成期望幾何形狀。將複合聚合物塊冷卻(水冷卻、空氣冷卻或兩者)並切割或衝壓成期望形狀，包括但不限於諸如三稜柱、矩形稜柱或圓柱形斷面(圓餅形楔)等形狀。

在本發明之一些實施例中，涵蓋藉由共擠出伸長部件產生胃滯留系統之整個伸長部件或「臂」。在本發明之一些實施例中，涵蓋藉由共擠出伸長部件之片段產生胃滯留系統的伸長部件之片段或「臂」。在一些實施例中，藉由共擠出載體聚合物-試劑摻合物及連接體材料之毗鄰部分主體構形(例如厚片構形)產生伸長部件或其片段。在共擠出之後，可將主體構形切割成具有伸長部件或其片段之期望形狀的片。以垂直於共擠出方向之角度切割(例如)片段-連接體-片段之體或厚片構形。在共擠出之後，可將主體構形之部分壓縮模製成具有伸長部件或其片段之期望形狀的片。

圖12A及圖12B示意性圖解說明該共擠出製程。圖12A顯示包含三個片段及兩個連接體之伸長部件或「臂」之共擠出。擠出機**1202**擠出材料之單一「帶狀物」(在由箭頭**1250**指示之方向上擠出)，其包含三個片段帶狀條帶區**1210**、**1212**及**1214**，該等片段帶狀條帶區包含載體聚合物-試劑摻合物(亦即，載體聚合物、治療劑或其鹽之摻合物)及任何期望賦形劑。包含載體聚合物-試劑摻合物之帶狀條帶區**1210**、**1212**及**1214**由包含連接體摻合物(亦即，包含連接體聚合物或偶聯聚合物之摻合物)之帶狀條帶區**1220**及**1222**分開。可沿著虛線**1230**切割帶狀物以切去帶狀物片**1240**以形成圖12C中所示之片段-連接體-片段伸長部件或「臂」**1260**。在切割後，圖12A中之片**1240**之帶狀條帶區**1210**變成圖12C中之臂**1260**之片段**1280**，帶狀條帶區**1212**變成圖12C中之臂**1260**之片段**1282**，且帶狀條帶區**1214**變成圖12C中之臂**1260**之片段**1284**，而圖12A中之帶狀條帶區**1220**變成圖12C中之臂**1260**之連接體**1290**且圖12A中之帶狀條帶區**1222**變成圖12C中之臂**1260**之連接體**1292**。可切割帶狀物片**1240**以形成正方形或矩形斷面，或以一定角度切割以形成三角形斷面，或切割且隨後在模具

中衝壓成期望形狀

圖12B圖解說明具有連結兩個片段之單一連接體的臂之共擠出。擠出機**1202**擠出材料之單一「帶狀物」(在由箭頭**1250**指示之方向上擠出)，其包含兩個片段帶狀條帶區**1210**及**1212**，該等片段帶狀條帶區包含載體聚合物-試劑摻合物(亦即，載體聚合物、治療劑或其鹽之摻合物)及任何期望賦形劑。包含載體聚合物-試劑摻合物之兩個帶狀條帶區**1210**及**1212**由包含連接體摻合物(亦即，包含連接體聚合物或偶聯聚合物之摻合物)之帶狀條帶區**1220**分開。可沿著虛線**1230**切割帶狀物以切去帶狀物片**1240**以形成圖12D中之片段-連接體-片段伸長部件或「臂」**1260**。在切割後，圖12B中之片**1240**之帶狀條帶區**1210**變成圖12D中之臂**1260**之片段**1280**，帶狀條帶區**1212**變成圖12D中之臂**1260**之片段**1282**，且圖12B中之帶狀條帶區**1220**變成圖12D中之臂**1260**之連接體**1290**。可切割帶狀物片**1240**以形成正方形或矩形斷面，或以一定角度切割以形成三角形斷面，或切割且隨後在模具中衝壓成期望形狀與將片段及連接體之單獨片熱焊接在一起相比，以此方式之共擠出提供在片段-連接體接面具有更強黏合之伸長部件或「臂」，如實例2及圖13中所示。

可以相同方式製備僅包含單一片段及連接體(亦即，片段-連接體片)之伸長部件或「臂」。此將等效於自圖12B中所圖解說明之擠出省略片段帶狀物**1212**，以產生圖12D中無片段**1282**之臂。以類似方式，可藉由共擠出適當區製備包含多個連接體及片段之伸長部件或「臂」(例如片段-連接體-片段-連接體-片段構形)。所有片段之組成可相同，或所有片段之組成可不同，或一些片段之組成可相同，而其他片段之組成可不同。類似地，所有連接體之組成可相同，或所有連接體之組成可不同，或一些連接體之

組成可相同，而其他連接體之組成可不同。

伸長部件或臂可利用1、2、3、4或5個片段製得。在伸長部件係由一個片段製得時，可將一個連接體附接至伸長部件之一端。在伸長部件係由多個片段製得時，連接體位於任兩個片段之間並將其接合。視情況，伸長部件亦可在伸長部件之一端具有連接體，亦即，伸長部件之一端可由連接體終止或「封端」；此將等效於自圖12A省略帶狀物**1214**，以產生圖12C中無片段**1284**之臂。

伸長部件之總長度通常係約10 mm至約20 mm，且在自帶狀物切割後，伸長部件(例如圖12C及圖12D中之伸長部件)中之片段之長度加上連接體之長度因此亦應介於約10 mm與約20 mm之間之範圍內。伸長部件之較佳範圍係約12 mm至約20 mm、約14 mm至約20 mm、約14 mm至約18 mm或約14 mm至約16 mm。受限於伸長部件中之所有片段及連接體之長度應在約10 mm至約20 mm或較佳子範圍內，片段可在介於約2 mm至約20 mm長、約2 mm至約18 mm長、約2 mm至約16 mm長、約2 mm至約14 mm長、約2 mm至約12 mm長、約2 mm至約10 mm長、約2 mm至約8 mm長、約2 mm至約6 mm長或約2 mm至約4 mm長之範圍內。亦受限於伸長部件中之所有片段及連接體之長度應在約10 mm至約20 mm或較佳子範圍內，伸長部件中之連接體區可介於約50微米至約2 mm長、約100微米至約2 mm長、約250微米至約2 mm長、約500微米至約2 mm長、約750微米至約2 mm長、約1 mm至約2 mm長、約1.25 mm至約2 mm長、約1.5 mm至約2 mm長或約1.75 mm至約2 mm長之範圍內。在一些實施例中，連接體區可介於約50微米至約1.75 mm長、約50微米至約1.5 mm長、約50微米至約1.25 mm長、約50微米至約1 mm長、約50微米至約750微米

長、約50微米至約500微米長、約50微米至約250微米長或約50微米至約100微米長之範圍內。

在一些實施例中，伸長部件或其片段係藉由以下方式產生：以主體構形(例如厚片構形)共擠出載體聚合物-試劑摻合物及連接體材料之毗鄰部分，同時亦共擠出載體聚合物-試劑摻合物內之一或多種額外聚合物、連接體材料、或載體聚合物-試劑摻合物及連接體材料二者。共擠出載體聚合物-試劑摻合物內之一或多種額外聚合物、連接體材料、或載體聚合物-試劑摻合物及連接體材料二者可以海中島構形實施。在共擠出之後，可將主體構形切割成具有伸長部件或其片段之期望形狀的片。在共擠出之後，可將主體構形之部分壓縮模製成具有伸長部件或其片段之期望形狀的片。

藉由本文所述方法共擠出伸長部件較製備伸長部件之其他方法提供有價值之優點。在片段係以「線性」方式(亦即，經由具有片段或伸長部件橫斷面之形狀之模具藉由單一組分擠出載體聚合物-試劑摻合物，使得伸長部件或片段沿著其縱向軸離開擠出機)製備時，必須將片段切割成適當長度，且隨後需要額外擠出後步驟以附著連接體及額外片段。相比之下，藉由使用本文所述之共擠出方法，整個伸長部件可作為帶狀物中之一個共擠出單元來產生，且在適當點將帶狀物切割成片(視情況隨後將切割片衝壓成另一形狀)立即產生伸長部件，而無需進一步擠出後組裝步驟。此額外步驟之消除降低了伸長部件之生產成本。其亦使得能夠以比線性擠出更快之速率產生伸長部件。如實例2中所述，共擠出製程能夠實現複合臂之高通量可擴大生產。以約12英吋/分鐘共擠出帶狀物，每分鐘產生大約180個3.33 mm寬之伸長部件或「臂」，而在軸向上以相同線性速率線

性(單一組分)擠出伸長部件或「臂」每分鐘產生不到六個臂，且亦需要擠出後步驟，以藉由在片段之間納入連接體(例如崩解基質)將片段組裝成伸長部件。另外，如實例2中所示，藉由共擠出產生之伸長部件具有比藉由連接體及片段之線性擠出及熱焊接產生之伸長部件更強的連接體-片段接面。

因此，在一個實施例中，本發明之共擠出方法提供以如下速率將伸長部件共擠出為片段及連接體之總成的方法：該速率足以每分鐘製備高達約或至少約30個伸長部件，或每分鐘高達約或至少約50、高達約或至少約100、高達約或至少約150、高達約或至少約180、高達約或至少約200、高達約或至少約300、高達約或至少約400或高達約或至少約500個伸長部件，例如介於每分鐘約30個與約500個之間之伸長部件，或介於每分鐘約50個與約500個、約100個與約500個、約150個與約500個、約180個與約500個、約200個與約500個、約300個與約500個或約400個與約500個之間之伸長部件；或每分鐘約50個至約400個、約50個至約300個、約50個至約200個或約50個至約180個伸長部件。在上述實施例中之任一者中，臂係約1 mm至5 mm寬，例如寬度介於約2與4 mm之間。在上述實施例中之任一者中，自單一共擠出裝置產生臂。

在一個實施例中，本發明之共擠出方法係以足以共擠出以較相同線性擠出速率下之單一組分擠出快約或至少約5倍、快約10倍、快約20倍、快約30倍或快約50倍、或較相同線性擠出速率下之單一組分擠出快介於約5至約10、約5至約20、約5至約30或約5至約50倍之間之速率產生伸長部件的速率來實施。

在擠出帶狀物時，帶狀物將自擠出所需之溫度冷卻至，或可額外施

加冷卻以增加冷卻速率或將帶狀物冷卻至室溫以下。一旦帶狀物達到可對其進行切割之溫度，則切割帶狀物以產生伸長部件。若伸長部件在切割之後將被衝壓成期望形狀，則可在帶狀物仍然稍微可延展時、亦即在其完全冷卻之前對其進行切割。或者，帶狀物可以相當大之長度(例如12英吋或30 cm)產生，且儲存直至稍後，此時其可切割成期望伸長部件並組裝至胃滯留系統中。

除了製造包含載體聚合物-試劑片段及連接劑之伸長部件之外，共擠出亦可用於製造具有加強材料之伸長部件。舉例而言，圖11A中繪示之加強之伸長部件可藉由共擠出載藥聚合物(載體聚合物-試劑組件)及結構聚合物(加強材料)來製造。圖11A左側之橫向橫斷面代表可用於製造在三角形伸長部件之一側上加強之加強、共擠出之片段的模具型式。可使用之其他共擠出型式包括共擠出以產生在表面上具有加強材料之具有任何橫斷面形狀的伸長部件，例如在三角形伸長部件之兩側上具有加強材料的三角形伸長部件。

胃滯留系統之胃遞送藥物動力學

相對於治療劑之習用經口調配物的生物利用度，本發明之胃滯留系統提供治療劑之高生物利用度，如藉由系統投與後之 AUC_{inf} 所量測。該等系統亦維持治療劑之實質上恆定之血漿含量。

兩種不同調配物、即調配物A及調配物B之相對生物利用度 F_{REL} 定義為：

$$F_{REL} = 100 \times (AUC_A \times \text{劑量}_B) / (AUC_B \times \text{劑量}_A)$$

其中 AUC_A 係調配物A之曲線下面積， AUC_B 係調配物B之曲線下面積，劑量_A係所用調配物A之劑量，且劑量_B係所用調配物B之劑量。

AUC、即治療劑血漿濃度相對於時間之曲線下面積通常係在投與每一調配物之後之同一時間(t)量測，以提供在相同時間點之調配物之相對生物利用度。AUC_{inf}係指在「無限」時間內、亦即在以初始投與開始且在治療劑之血漿含量下降至可忽略之量時結束的一段時間內量測或計算之AUC。

在一個實施例中，由本發明之胃滯留系統提供之治療劑的實質上恆定之血漿含量範圍可為在習用經口調配物中每日投與時治療劑之血漿含量之波谷值(亦即，立即釋放調配物中每日投與之治療劑之C_{min})或該波谷值以上至在習用經口調配物中每日投與時治療劑之峰血漿含量(亦即，立即釋放調配物中每日投與之治療劑之C_{max})或該峰血漿含量以下。在一些實施例中，由本發明之胃滯留系統提供之治療劑之實質上恆定之血漿含量可為在習用經口調配物中每日投與時治療劑之峰血漿含量(亦即，立即釋放調配物中每日投與之治療劑之C_{max})的約50%至約90%。由本發明之胃滯留系統提供之治療劑之實質上恆定之血漿含量可為在習用經口調配物中每日投與時治療劑之平均血漿含量(亦即，立即釋放調配物中每日投與之治療劑之C_{ave})的約75%至約125%。由本發明之胃滯留系統提供之治療劑之實質上恆定之血漿含量可為在習用經口調配物中每日投與時治療劑之血漿含量之波谷值(亦即，立即釋放調配物中每日投與之治療劑之C_{min})或該波谷值以上，例如C_{min}之約100%至約150%。

本發明之胃滯留系統可提供由包含相同量之治療劑之立即釋放形式提供的生物利用度之至少約50%、至少約60%、至少約70%或至少約80%的治療劑自系統釋放的生物利用度。如上所指示，生物利用度係藉由血漿濃度-時間曲線下面積(AUC_{inf})來量測。

使用胃滯留系統之治療方法

胃滯留系統可用於治療需要在延長時間段內投與治療劑之病況。對於長達數月、數年或無限期服用之治療劑的長期投與，每週一次、每2週一次或每月一次投與胃滯留系統可在患者順從性及便利性方面提供顯著優點。

一旦將胃滯留系統投與患者，系統將在胃保留時段內提供治療劑之持續釋放。在胃保留時段之後，系統降解並自胃排出。因此，對於胃保留時段為一週之系統而言，患者將每週吞嚥(或經由其他方法投與胃)一新系統。因此，在一個實施例中，提供利用本發明之胃保留系統經系統中治療劑之總期望治療時段 T -總(其中 T -總係期望治療長度，以天表示)治療患者之方法，該胃保留系統之胃滯留時段為若干天 D (其中 D -天係胃滯留時段，以天表示)，該方法包含在總期望治療時段內藉由經口投與或其他方法每 D -天向患者之胃中引入新的胃滯留系統。投與患者之胃滯留系統之數量將為 $(T$ -總)除以 $(D$ -天)。舉例而言，若期望治療患者一年(T -總= 365 天)，且系統之胃滯留時段係7天(D -天= 7天)，則在365天內將向患者投與大約52個胃滯留系統，此乃因每7天投與一次新的系統。

套組及製品

本文亦提供利用本發明之胃滯留系統治療患者之套組。套組可含有(例如)足夠數量之胃滯留系統用於在期望總的治療時間段內週期性投與患者。若總治療時間(以天表示)係 $(T$ -總)，且胃滯留系統之滯留時間為 $(D$ -天)，則套組將包含多個胃滯留系統，其等於 $((T$ -總)除以 $(D$ -天)) (舍入至整數)，用於每 D -天投與。套組可含有(例如)容器中之若干胃滯留系統(其中容器可為膠囊)，且亦可視情況含有投藥方案、治療持續時間或關於胃滯留系統及/或胃滯留系統中所包含之治療劑之使用的其他資訊之印刷說

明書或電腦可讀指令。舉例而言，若為患者開立之總治療時段係一年且胃滯留系統之滯留時間為一週，則套組可含有52個膠囊，每一膠囊含有一個胃滯留系統，指令一週一次在同一天(例如，每星期六)吞嚥一個膠囊。

本發明中亦包括製品，其包含足夠數量之胃滯留系統用於在期望總的治療時間段內週期性投與患者，且視情況包含投藥方案、治療持續時間或關於胃滯留系統及/或胃滯留系統中所包含之治療劑之使用的其他資訊之說明書。製品可以適當包裝(例如分配器、托盤或者其他有助於患者以開立間隔投與胃滯留系統的包裝)供應。

實例性實施例

藉由以下實施例進一步闡述本發明。若適當且實際，該等實施例中之每一者之特徵可與其他實施例中之任一者組合。

實施例1. 一種投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含：

彈性體組件及複數個附接至該彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，

其中該複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；

其中每一伸長部件之該近端附接至該彈性體組件且自該彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至該彈性體組件且位於距該彈性體組件之徑向距離比該近端大之位置處；

其中每一伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；

其中該等片段經由具有外表面之連接體區附接在一起；

其中該等連接體區中之至少一者包含第一連接體材料及第二連接體

材料，其中：

i) 該第二連接體材料自該至少一個連接體區之外表面延伸至該至少一個連接體區之體中；或

ii) 該第二連接體材料自該至少一個連接體區之該外表面延伸穿過該至少一個連接體區之體並重新出現於該外表面上；或

iii) 該第二連接體材料之多個部分自該至少一個連接體區之該外表面延伸至該至少一個連接體區之體中，且該第二連接體材料之多個部分自該至少一個連接體區之該外表面延伸穿過該至少一個連接體區之體並重新出現於該外表面上。

實施例2. 一種投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含：

彈性體組件及複數個附接至該彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，

其中該複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；

其中每一伸長部件之該近端附接至該彈性體組件且自該彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至該彈性體組件且位於距該彈性體組件之徑向距離比該近端大之位置處；

其中每一伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；

其中該等片段經由連接體區附接在一起；且

其中至少一個片段進一步包含片段島材料，其中：

i) 該片段島材料自該至少一個載體聚合物-試劑片段之外表面延伸至該至少一個載體聚合物-試劑片段之體中；或

ii) 該片段島材料自該至少一個載體聚合物-試劑片段之該外表面延伸穿過該至少一個載體聚合物-試劑片段之體並重新出現於該外表面上；或

iii) 該片段島材料之部分自該至少一個載體聚合物-試劑片段之該外表面延伸至該至少一個載體聚合物-試劑片段之體中，且該片段島材料之部分自該至少一個載體聚合物-試劑片段之該外表面延伸穿過該至少一個載體聚合物-試劑片段之體並重新出現於外表面上。

實施例3. 一種投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含：

彈性體組件及複數個附接至該彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，

其中該複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；

其中每一伸長部件之該近端附接至該彈性體組件且自該彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至該彈性體組件且位於距該彈性體組件之徑向距離比該近端大之位置處；

其中每一伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；

其中至少一個片段進一步包含加強材料，其中該加強材料沿著該至少一個片段之內部軸向延伸；且

其中該等片段經由連接體區附接在一起。

實施例4. 如實施例3之胃滯留系統，其中該加強材料沿著該至少一個片段之內部軸向延伸該片段之長度之至少約90%。

實施例5. 如實施例3或實施例4之胃滯留系統，其中該加強材料具有I形樑構形或H形樑構形。

實施例6. 如實施例3或實施例4之胃滯留系統，其中該加強材料具有桁架構形。

實施例7. 一種投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含：

彈性體組件及複數個附接至該彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，

其中該複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；

其中每一伸長部件之該近端附接至該彈性體組件且自該彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至該彈性體組件且位於距該彈性體組件之徑向距離比該近端大之位置處；

其中每一伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；

其中該等伸長部件中之一或多者在該外表面上進一步包含開孔之塗層；且

其中該等片段經由連接體區附接在一起。

實施例8. 一種投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含：

彈性體組件及複數個附接至該彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，

其中該複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；

其中每一伸長部件之該近端附接至該彈性體組件且自該彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至該彈性體組件且位於距該彈性體組件之徑向距離比該近端大之位置處；

其中每一伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；

其中該等片段經由具有外表面之連接體區附接在一起；

其中該等伸長部件之該等片段具有包含至少兩層之層狀構形。

實施例9. 一種投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含：

彈性體組件及複數個附接至該彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，

其中該複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；

其中每一伸長部件之該近端附接至該彈性體組件且自該彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至該彈性體組件且位於距該彈性體組件之徑向距離比該近端大之位置處；

其中每一伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；

其中該等片段經由具有外表面之連接體區附接在一起；

其中該等連接體區之一部分延伸至該等片段中，或其中該等片段之一部分延伸至該等連接體區中，或該等連接體區之一部分延伸至該等片段中且該等片段之一部分延伸至該等連接體區中。

實施例10. 一種製造用於胃滯留系統中之伸長部件之方法，其包含：
共擠出該伸長部件。

實施例11. 如實施例10之方法，其中共擠出該伸長部件包含：

共擠出至少兩個包含載體聚合物-試劑摻合物之區，其中載體聚合物-試劑摻合物之每一區由連接體區與載體聚合物-試劑摻合物之毗鄰區分

開。

實施例12. 如實施例11之方法，其中該載體聚合物-試劑摻合物之該載體聚合物係選自由聚己內酯及聚二噁烷酮組成之群。

實施例13. 如實施例11或實施例12之方法，其中該載體聚合物-試劑摻合物之該試劑係選自由以下組成之群：止痛藥；抗止痛藥；消炎藥；解熱藥；抗抑鬱藥；抗癲癇藥；抗精神病劑；神經保護劑；抗增殖劑；抗癌劑；抗組織胺藥；抗偏頭痛藥；激素；前列腺素；抗微生物劑；抗生素；抗真菌劑；抗病毒劑；抗寄生蟲藥；抗毒蕈鹼藥；抗焦慮藥；抑菌藥；免疫抑制劑；鎮靜劑；安眠藥；抗精神病藥；支氣管擴張劑；抗氣喘藥物；心血管藥物；麻醉劑；抗凝血藥；酶抑制劑；類固醇試劑；類固醇或非類固醇消炎劑；皮質類固醇；多巴胺；電解質；胃腸藥物；肌肉鬆弛劑；營養劑；維生素；擬副交感神經劑；興奮劑；食欲減退劑；抗發作性睡眠藥；抗瘧疾藥；奎寧；苯芴醇(lumefantrine)；氯喹(chloroquine)；阿莫地喹(amodiaquine)；比利美胺(pyrimethamine)；氯胍(proguanil)；氯丙胍-胺苯磺(chlorproguanil-dapsone)；磺醯胺；磺胺多辛(sulfadoxine)；磺胺甲氧嘧啶(sulfamethoxypyridazine)；甲氟喹(mefloquine)；阿托伐醌(atovaquone)；伯胺喹(primaquine)；鹵泛群(halofantrine)；去氧羥四環素(doxycycline)；克林達黴素(clindamycin)；青蒿素(artemisinin)；青蒿素衍生物；蒿甲醚(artemether)；二氫青蒿素；蒿乙醚(arteether)；及青蒿琥酯(artesunate)。

實施例14. 如實施例11至13中任一項之方法，其中該連接體區包含選自由腸溶性連接體及時間依賴性連接體組成之群之材料。

實施例15. 如實施例11至14中任一項之方法，其中載體聚合物-試劑

區與連接體區之間之至少一個接面共擠出成互鎖構形。

實施例16. 如實施例11至15中任一項之方法，其中至少一個載體聚合物-試劑區共擠出成海中島構形。

實施例17. 如實施例11至16中任一項之方法，其中至少一個連接體區共擠出成海中島構形。

實施例18. 如實施例16或實施例17之方法，其中該海中島構形之島組件包含至少一種選自由腸溶性聚合物及時間依賴性聚合物組成之群之材料。

實施例19. 一種製造用於胃滯留系統中之伸長部件之方法，其包含：
藉由三維印刷印刷該伸長部件。

實施例20. 如實施例19之方法，其中藉由三維印刷印刷該伸長部件包含：

印刷至少兩個包含載體聚合物-試劑摻合物之區，其中載體聚合物-試劑摻合物之每一區由連接體區與載體聚合物-試劑摻合物之毗鄰區分開。

實施例21. 如實施例20之方法，其中該載體聚合物-試劑摻合物之該載體聚合物係選自由聚己內酯及聚二噁烷酮組成之群。

實施例22. 如實施例20或21之方法，其中該載體聚合物-試劑摻合物之該試劑係選自由以下組成之群：止痛藥；抗止痛藥；消炎藥；解熱藥；抗抑鬱藥；抗癲癇藥；抗精神病劑；神經保護劑；抗增殖劑；抗癌劑；抗組織胺藥；抗偏頭痛藥；激素；前列腺素；抗微生物劑；抗生素；抗真菌劑；抗病毒劑；抗寄生蟲藥；抗毒蕈鹼藥；抗焦慮藥；抑菌藥；免疫抑制劑；鎮靜劑；安眠藥；抗精神病藥；支氣管擴張劑；抗氣喘藥物；心血管藥物；麻醉劑；抗凝血藥；酶抑制劑；類固醇試劑；類固醇或非類固醇消

炎劑；皮質類固醇；多巴胺；電解質；胃腸藥物；肌肉鬆弛劑；營養劑；維生素；擬副交感神經劑；興奮劑；食欲減退劑；抗發作性睡眠藥；抗瘡疾藥；奎寧；苯苄醇；氯喹；阿莫地喹；比利美胺；氯胍；氯丙胍-胺苯磺；磺醯胺；磺胺多辛；磺胺甲氧嗪；甲氟喹；阿托伐醌；伯胺喹；鹵泛群；去氧羥四環素；克林達黴素；青蒿素；青蒿素衍生物；蒿甲醚；二氫青蒿素；蒿乙醚；及青蒿琥酯。

實施例23. 如實施例20至22中任一項之方法，其中該連接體區包含選自由腸溶性連接體及時間依賴性連接體組成之群之材料。

實施例24. 如實施例20至23中任一項之方法，其中載體聚合物-試劑區與連接體區之間之至少一個界面印刷成互鎖構形。

實施例25. 如實施例20至24中任一項之方法，其中至少一個載體聚合物-試劑區印刷成海中島構形。

實施例26. 如實施例20至25中任一項之方法，其中至少一個連接體區印刷成海中島構形。

實施例27. 如實施例25或26之方法，其中該海中島構形之島組件包含至少一種選自由腸溶性聚合物及時間依賴性聚合物組成之群之材料。

實施例28. 如實施例20至27中任一項之方法，其中該等連接體在禁食狀態人工胃液中約7天後解偶聯。

實施例29. 一種製造用於胃滯留系統中之伸長部件之方法，其包含：
藉由積層製造來製造該伸長部件。

實施例30. 如實施例29之方法，其中藉由積層製造製造該伸長部件包含：

製造至少兩個包含載體聚合物-試劑摻合物之區，其中載體聚合物-試

劑摻合物之每一區由連接體區與載體聚合物-試劑摻合物之毗鄰區分開。

實施例31. 如實施例30之方法，其中該載體聚合物-試劑摻合物之該載體聚合物係選自由聚己內酯及聚二噁烷酮組成之群。

實施例32. 如實施例30或31之方法，其中該載體聚合物-試劑摻合物之該試劑係選自由以下組成之群：止痛藥；抗止痛藥；消炎藥；解熱藥；抗抑鬱藥；抗癲癇藥；抗精神病劑；神經保護劑；抗增殖劑；抗癌劑；抗組織胺藥；抗偏頭痛藥；激素；前列腺素；抗微生物劑；抗生素；抗真菌劑；抗病毒劑；抗寄生蟲藥；抗毒蕈鹼藥；抗焦慮藥；抑菌藥；免疫抑制劑；鎮靜劑；安眠藥；抗精神病藥；支氣管擴張劑；抗氣喘藥物；心血管藥物；麻醉劑；抗凝血藥；酶抑制劑；類固醇試劑；類固醇或非類固醇消炎劑；皮質類固醇；多巴胺；電解質；胃腸藥物；肌肉鬆弛劑；營養劑；維生素；擬副交感神經劑；興奮劑；食欲減退劑；抗發作性睡眠藥；抗瘧疾藥；奎寧；苯芴醇；氯喹；阿莫地喹；比利美胺；氯胍；氯丙胍-胺苯磺；磺醯胺；磺胺多辛；磺胺甲氧嗪；甲氟喹；阿托伐醌；伯胺喹；鹵泛群；去氧羥四環素；克林達黴素；青蒿素；青蒿素衍生物；蒿甲醚；二氫青蒿素；蒿乙醚；及青蒿琥酯。

實施例33. 如實施例30至32中任一項之方法，其中該連接體區包含選自由腸溶性連接體及時間依賴性連接體組成之群之材料。

實施例34. 如實施例30至33中任一項之方法，其中載體聚合物-試劑區與連接體區之間之至少一個接面製造成互鎖構形。

實施例35. 如實施例30至34中任一項之方法，其中至少一個載體聚合物-試劑區製造成海中島構形。

實施例36. 如實施例30至35中任一項之方法，其中至少一個連接體區

製造成海中島構形。

實施例37. 如實施例35或36之方法，其中該海中島構形之島組件包含至少一種選自由腸溶性聚合物及時間依賴性聚合物組成之群之材料。

實施例38. 如實施例30至37中任一項之方法，其中該等連接體在禁食狀態人工胃液中約7天後解偶聯。

實例

藉由以下非限制性實例進一步闡釋本發明。

實例1：利用結構聚合物加強藥物臂

具有高載藥量之劑型在結構上係脆性的且在胃環境中水合後進一步弱化。因此，對於高載藥量之調配物，難以成功實現7天之胃保留。製備圍繞高載藥量調配物具有外部加強層之雙層架構，以瞭解維持劑型之機械強度之效果並比較其在外外部機械應力下之性能。

為了生成加強層，將摻有黑色氧化鐵顏料之PCL擠出成大約500微米厚之帶狀物並切割成20 mm長之小片。放置薄的100%黑色PCL層，在38%載藥臂之一側上藉由保持兩層彼此緊密接觸並在75°C下於烘箱中培育10分鐘且然後壓縮在一起經壓縮模製。此過程用於生成脊柱加強架構，其中載體聚合物-試劑摻合物在一側上具有脊柱型加強層；此架構之示意圖示於圖11A中。此過程亦用於生成外骨骼加強架構，其中載體聚合物-試劑摻合物在所有三個側上具有外骨骼型加強層；此架構之示意圖示於圖11B中，且外骨骼加強之臂之照片示於圖11C中。使用4點彎曲測試在FaSSGF中培育24 hr之前及之後針對兩種加強架構(脊柱及外骨骼)比較加強之高載藥量試樣與未加強之高載藥量試樣的機械強度。

結果指示，在預培育條件下，加強之架構使得高載藥量臂更具延展

性，此乃因對於兩種加強架構其可承受更高彎曲力，如圖11D中之表中所示。在培育後，加強層有助於強化並維持高載藥量調配物之剛性，此對於長胃滯留時段至關重要。

如部分「系統之製造/組裝：共擠出」中所述，此加強之伸長部件亦可藉由共擠出加強材料及載體聚合物-試劑摻合物、而非單獨產生加強材料及載劑-聚合物試劑組件並將其壓縮在一起來產生。

實例2：與利用熱黏合之單一組分擠出相比之共擠出對焊接強度的效應

以兩步製程製備由側接三個4-mm至6.5-mm PCL片段(等效於圖12C之元件**1280**、**1282**及**1284**)之兩個1.5-mm崩解基體(DM)片段(等效於圖12C之元件**1290**及**1292**)組成的複合臂，其中藉由共擠出產生帶狀物，且隨後垂直於流動(擠出)方向切割，如圖12A中所示，以產生具有矩形橫斷面之臂。使用標準實驗室規模之雙組件共擠出機器產生帶狀物，該共擠出機器由兩個與共擠出頭連結之5/8"單螺桿擠出機組成，該共擠出頭容許來自兩個擠出機之流動聚合物以特定取向配置在一起。藉由共擠出及切割產生之伸長部件(臂)的實例繪示於圖12C中。。

將純80k PCL裝載至一個擠出機中並將崩解基質(DM)摻合物(60% 80k PCL / 40% HPMCAS-MG)裝載至另一擠出機中。調節熔體流速設定點，使得DM流速設定為PCL流速之約20%。離開共擠出頭之熔融帶狀物被引導至具有鐵氟龍帶之輸送機上，以為帶狀物提供支撐並使其在處理之前硬化。帶狀物具有3.5 mm x 20.5 mm之橫斷面尺寸。垂直於擠出方向切割帶狀物以產生20.5 mm長、4 mm寬且3.5 mm高之複合臂。

為了比較，使用熱焊接以接合先前擠出之PCL片段及相同DM摻合物來產生臂。將擠出之80k PCL臂切成1cm之片。藉由與100°C加熱元件接

觸5秒使1 cm PCL片段之一端熔融，且藉由與170°C加熱元件接觸10秒鐘使DM片段之一端熔融。將兩個熔融端部輕輕地壓在一起約2秒鐘並將所得珠粒沿著銲縫壓扁。使用剪刀，將接合之DM片段切成2 mm之長度。藉由重複熱焊接製程將DM片段之未焊接端結合至第二個1 cm PCL片段。

藉由觀察包含側接兩個PCL片段之單一連接體區的試樣在拉伸應力下撕裂的位置來比較共擠出臂與熱焊接臂之焊接強度。將共擠出以及熱銲臂在FaSSGF中培育三個不同時間段，即1天、4天及7天。對於所有三個培育時段，在各別時間點將臂自FaSSGF溶液移出，用去離子水沖洗並乾擦。藉由在線性台架拉伸測試機上實施拉伸測試，測試每個條件下五個培育後之臂的焊接強度。拉伸測試之平均級速設定為0.0796 mm/s，且試樣之間之最大台位移根據屈服位置而變化。

圖13中之數據顯示，對於所有培育時段，80%或更多之熱銲臂在銲縫處而不在連接體內撕裂，而共擠臂皆不在銲縫處撕裂，且80%或更多在連接體內撕裂。連接體內之撕裂指示共擠壓臂在連接體與藥物調配物之間具有強的界面，此在焊接界面失敗之熱焊接臂中未觀察到。

實例3：與利用熱黏合之單一組分擠出相比之共擠出產生速率

如實例2中所述實施共擠出製程能夠實現複合臂之高生產量可擴大生產。以約12英吋/分鐘共擠出複合帶狀物每分鐘產生大約180個3.33-mm寬之臂。以相同線性速率在軸向方向上擠出臂每分鐘產生少於六個臂，且需要額外處理以納入崩解基質片段。

實例4：具有內部加強及裝載API之外層之2層結構以實現疏水API之完全釋放

在主體基質中調配疏水性藥物限制了基質核心之水合，且在第7天僅

實現約50%總釋放。製備在圍繞結構PCL核心之外層中具有疏水活性醫藥成分(API)的2層結構。將空PCL臂浸入含有他克莫司及聚乙烯/乙酸乙烯酯(PEVA) (30% w/v, 於二氯甲烷中)之溶液中。評估1:1、1:2及2:1之他克莫司:PEVA比率。浸塗導致重量增加大約10-20%，且在PCL結構元件之表面上沈積大約6 mg他克莫司。

為了測試在模擬生理條件下之活體外釋放，根據製造商之說明書(www.biorelevant.com；亦參見WO 2017/070612，尤其實例3及7)製備禁食狀態人工胃液(FaSSGF)。將個別塗佈之藥物臂在10 mL釋放培養基中於37°C下在振盪培育器中培育7天。通常在6小時、24小時後藉由HPLC分析釋放培養基中之藥物含量，且隨後每日分析高達7天。在每一時間點，用新鮮培養基更換整個體積之釋放培養基。在活體外培育7天後自含有1:1及2:1之他克莫司:PEVA比率之調配物釋放幾乎100%他克莫司。針對各種調配物之隨時間之他克莫司釋放曲線提供於圖14中。

實例5：海中島共擠出

使用共擠出以產生能夠用作片段-連接體-片段複合臂之前體的模型矩形帶狀物，每一臂包含由側接載體聚合物-試劑摻合物之片段之圓柱狀「海中島」的陣列組成之連接體區。海中島自一個外表面延伸至相對表面。聚丙烯用作模型島材料，且PCL用於作為連接體之海材料模型。PCL亦用於作為載體聚合物-試劑摻合物之模型。使用標準實驗室規模之雙組件共擠出機器產生帶狀物，該共擠出機器由兩個與共擠出頭連結之5/8"單螺桿擠出機組成，該共擠出頭容許來自兩個擠出機之流動聚合物以特定取向配置在一起。共擠出頭經設計以產生橫斷面尺寸為約3.5 x 20 mm且由約2 mm寬之連接區組成的帶狀物，該連接體區在每一側上由大約4.5 mm

寬之PCL區側接之PCL海中包含八個圓柱狀聚丙烯島(每一之直徑為約250 um)。將純80k PCL裝載至一個擠出機中且將聚丙烯裝載至另一擠出機中。將具有聚丙烯流速之溶體流速設定點設定為PCL流速之約8%。離開共擠出頭之熔融帶狀物被引導至具有鐵氟龍帶之輸送機上，以為帶狀物提供支撐並使其在處理之前硬化。

實例6：海中島：帶狀物切割

隨後將實例4中產生之硬化前體帶狀物適當切割成期望形狀。為了產生期望形狀(例如，三角形或圓餅形橫斷面)之複合臂，垂直於擠出方向切割帶狀物。

所有出版物、專利、專利申請及公開之專利申請之揭示內容的全文皆以引用方式併入本文中。在Uniform Resource Locator (URL)開始處使用「World-Wide-Web」之網站引用可藉由將「World-Wide-Web」替換為「www」來訪問。

儘管出於清楚理解之目的已經藉由闡釋及舉例方式較詳細闡述了前述發明，但是對於熟習此項技術者顯而易見的是，將實踐某些改變及修改。因此，不應將說明及實例解釋為限制本發明之範圍。

【符號說明】

100	星形系統
102	片段
103	片段
104	偶聯聚合物或連接體區
106	彈性體
108	臂

120	胃滯留系統之環構形
122	片段
124	偶聯聚合物或連接體區
190	胃滯留系統之摺疊構形
192	片段
193	片段
194	連接體區
196	彈性體
198	臂
1002	彈性體
1004	第一片段
1006	第一連接體區
1008	第二(或中間)片段
1010	伸長部件/第二連接體區
1012	第三(或最後)片段
1020	容器或膠囊
1030	胃滯留系統
1202	擠出機
1210	片段帶狀條帶區
1212	片段帶狀條帶區
1214	片段帶狀條帶區
1220	帶狀條帶區
1222	帶狀條帶區

1230	虛線
1240	帶狀物片
1250	箭頭
1260	片段-連接體-片段伸長部件或臂/臂
1280	片段
1282	片段
1284	片段
1290	連接體
1292	連接體
A	區
B	區
C	島
D ₁	直徑
H ₁	高度
L ₁	長度
L ₂	長度
L ₃	長度
L ₄	長度
L ₅	長度
R ₁	圓角半徑
R ₂	圓角半徑
R ₃	圓角半徑
W ₁	寬度

W_2	寬度
W_3	寬度
θ_1	角度
θ_2	角度
θ_3	角度

【發明申請專利範圍】

【第1項】

一種投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含：

彈性體組件及複數個附接至該彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，

其中該複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；

其中每一伸長部件之該近端附接至該彈性體組件且自該彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至該彈性體組件且位於距該彈性體組件之徑向距離比該近端大之位置處；

其中每一伸長部件獨立地包含一或多個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；

其中至少一個伸長部件之至少一個片段進一步包含加強材料，其中該加強材料沿著該至少一個片段軸向延伸且包含聚己內酯、聚二噁烷酮、聚乳酸、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚乙烯及聚丙烯中之一或多者；且

其中在伸長部件中存在兩個或更多個片段時，每一片段經由連接體區附接至毗鄰片段。

【第2項】

如請求項1之胃滯留系統，其中該加強材料沿著至少一個伸長部件之該至少一個片段之內部軸向延伸。

【第3項】

如請求項2之胃滯留系統，其中該加強材料具有三稜柱、圓餅形、圓柱狀、矩形稜柱、正方形稜柱、I形樑、H形樑或桁架構形。

【第4項】

如請求項1之胃滯留系統，其中該加強材料沿著至少一個伸長部件之該至少一個片段之外表面軸向延伸。

【第5項】

如請求項1之胃滯留系統，其中該加強材料包含聚己內酯或聚二噁烷酮。

【第6項】

如請求項5之胃滯留系統，其中該加強材料包含聚己內酯而無治療劑或其鹽。

【第7項】

如請求項5之胃滯留系統，其中該加強材料基本上由聚己內酯組成。

【第8項】

如請求項1至7中任一項之胃滯留系統，其中該加強材料沿著至少一個伸長部件之該至少一個片段軸向延伸達該片段長度之至少約90%。

【第9項】

如請求項1至7中任一項之胃滯留系統，其中該載體聚合物包含選自由以下組成之群之聚合物：聚乙炔乙酸乙炔酯(PEVA)、泊洛沙姆(Poloxamer) 407、普流尼克(Pluronic) P407、羥丙甲纖維素、Kolliphor RH40、聚乙炔基己內醯胺、聚乙炔乙酸乙炔酯(PVAc)、聚乙炔基吡咯啉酮(PVP)、聚乙炔醇(PVA)、聚乙二醇(PEG)、Soluplus (聚乙炔基己內醯胺、聚乙炔乙酸乙炔酯及聚乙二醇之共聚物)、共聚維酮(Copovidone)、Eudragits (E、EPO、RS、RL)、甲基丙烯酸甲酯、巴西棕櫚蠟、聚(甲基乙炔基醚-alt-馬來酸酐)、聚氧乙炔烷基醚、聚山梨醇酯、聚氧乙炔硬脂

酸酯、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、海藻酸鹽、聚右旋糖、聚二噁烷酮、聚甲基丙烯酸丁酯、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-共-乙醇酸)(PLGA)、親水纖維素衍生物、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚(乙烯基吡咯啉酮)、乙烯/乙醇共聚物、聚(乙醇醇)、羧基乙烯基聚合物(卡波姆(Carbomer))、卡波普® (Carbopol®)酸性羧基聚合物、聚卡波非(polycarbophil)、聚(環氧乙烷) (Polyox WSR)、多醣及其衍生物、聚環氧烷、幾丁聚醣、海藻酸鹽、果膠、阿拉伯樹膠(acacia)、黃耆膠、瓜爾膠、刺槐豆膠、乙烯基吡咯啉酮乙酸乙烯酯共聚物、聚葡萄糖、天然膠、瓊脂、瓊脂醣、海藻酸鈉、鹿角菜膠、墨角藻聚醣、帚叉藻聚醣、昆布糖、沙菜、麒麟菜、阿拉伯樹膠(gum arabic)、印度樹膠、刺梧桐膠、阿拉伯半乳聚糖、支鏈澱粉、明膠、結冷膠、玻尿酸、聚三葡萄糖、硬葡聚醣、黃原膠、木葡聚糖、馬來酸酐共聚物、乙烯馬來酸酐共聚物、聚(甲基丙烯酸羥乙基酯)、甲基丙烯酸銨共聚物、Eudragit RL、Eudragit RS、聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯) (Eudragit NE)、Eudragit E (基於甲基丙烯酸二甲基胺基乙基酯及天然甲基丙烯酸酯之陽離子共聚物)、聚(丙烯酸)、聚甲基丙烯酸酯/聚乙基丙烯酸酯、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸甲酯、及丙烯酸乙酯、聚內酯、聚(己內酯)、聚酸酐、聚[雙-(對-羧基苯氧基)-丙烷酸酐]、聚(對苯二甲酸酐)、多肽、聚離胺酸、聚麩胺酸、聚(原酸酯)、DETOSU與二醇之共聚物；DETOSU與己二醇、癸二醇、環己烷二甲醇、乙二醇或聚乙二醇之共聚物；澱粉、預糊化澱粉、基於澱粉之聚合物、卡波姆、麥芽糊精、澱粉麥芽糊精(amyloamaltodextrin)、聚葡萄糖、聚(2-乙基-2-噁唑啉)、聚(次乙亞胺)、

聚胺基甲酸酯、聚羥基烷酸酯、聚羥基丁酸酯及其共聚物、混合物、摻合物及組合。

【第10項】

如請求項1至7中任一項之胃滯留系統，其中該載體聚合物包含聚乙稀乙酸乙烯酯(PEVA)。

【第11項】

如請求項1至7中任一項之胃滯留系統，其中每一伸長部件獨立地包含一個、兩個、三個、四個或五個片段，其中在伸長部件內存在兩個或更多個片段時，每一片段經由連接體區附接至毗鄰片段。

【第12項】

如請求項1至7中任一項之胃滯留系統，其中每一伸長部件僅包含一個片段。

【第13項】

如請求項1至7中任一項之胃滯留系統，其中每一伸長部件經由連接體區附接至該彈性體組件。

【第14項】

如請求項1至7中任一項之胃滯留系統，其中該等連接體區包含崩解基質。

【第15項】

如請求項1至7中任一項之胃滯留系統，其中該等連接體區在禁食狀態人工胃液中約7天後解偶聯。

【第16項】

一種投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含：

彈性體組件及複數個附接至該彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，

其中該複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；

其中每一伸長部件之該近端附接至該彈性體組件且自該彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至該彈性體組件且位於距該彈性體組件之徑向距離比該近端大之位置處；

其中每一伸長部件獨立地包含一或多個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；

其中至少一個伸長部件之至少一個片段進一步包含加強材料，其中該加強材料沿著至少一個片段之內部軸向延伸且包含聚己內酯、聚二噁烷酮、聚乳酸、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚乙烯及聚丙烯中之一或多者；且

其中在伸長部件中存在兩個或更多個片段時，每一片段經由連接體區附接至毗鄰片段；

其中該治療劑或其鹽係疏水性藥物。

【第17項】

如請求項16之胃滯留系統，其中該載體聚合物包含選自由以下組成之群之聚合物：聚乙烯乙酸乙烯酯(PEVA)、泊洛沙姆407、普流尼克P407、羥丙甲纖維素、Kolliphor RH40、聚乙基己內醯胺、聚乙酸乙烯酯(PVAc)、聚乙基吡咯啉酮(PVP)、聚乙烯醇(PVA)、聚乙二醇(PEG)、Soluplus (聚乙基己內醯胺、聚乙酸乙烯酯及聚乙二醇之共聚物)、共聚維酮、Eudragits (E、EPO、RS、RL)、甲基丙烯酸甲酯、巴西棕櫚蠟、聚(甲基乙基醚-alt-馬來酸酐)、聚氧乙烷基醚、聚山梨醇

酯、聚氧乙烯硬脂酸酯、聚乙酸乙烯酯鄰苯二甲酸酯、海藻酸鹽、聚右旋糖、聚二噁烷酮、聚甲基丙烯酸丁酯、聚(乳酸)、聚(乙醇酸)、聚(乳酸-共-乙醇酸) (PLGA)、親水纖維素衍生物、羥丙基甲基纖維素、羥丙基纖維素、羥甲基纖維素、羥乙基纖維素、羧甲基纖維素、羧甲基纖維素鈉、鄰苯二甲酸乙酸纖維素、聚(乙烷基吡咯啉酮)、乙烯/乙醇共聚物、聚(乙醇醇)、羧基乙烯基聚合物(卡波姆)、卡波普®酸性羧基聚合物、聚卡波非、聚(環氧乙烷) (Polyox WSR)、多醣及其衍生物、聚環氧烷、幾丁聚醣、海藻酸鹽、果膠、阿拉伯樹膠、黃耆膠、瓜爾膠、刺槐豆膠、乙烷基吡咯啉酮乙酸乙烯酯共聚物、聚葡萄糖、天然膠、瓊脂、瓊脂醣、海藻酸鈉、鹿角菜膠、墨角藻聚醣、帚叉藻聚醣、昆布糖、沙菜、麒麟菜、阿拉伯樹膠、印度樹膠、刺梧桐膠、阿拉伯半乳聚糖、支鏈澱粉、明膠、結冷膠、玻尿酸、聚三葡萄糖、硬葡聚醣、黃原膠、木葡聚糖、馬來酸酐共聚物、乙烯馬來酸酐共聚物、聚(甲基丙烯酸羥乙基酯)、甲基丙烯酸鉍共聚物、Eudragit RL、Eudragit RS、聚(丙烯酸乙酯-甲基丙烯酸甲酯) (Eudragit NE)、Eudragit E (基於甲基丙烯酸二甲基胺基乙基酯及天然甲基丙烯酸酯之陽離子共聚物)、聚(丙烯酸)、聚甲基丙烯酸酯/聚乙基丙烯酸酯、聚(甲基丙烯酸)、甲基丙烯酸甲酯、及丙烯酸乙酯、聚內酯、聚(己內酯)、聚酸酐、聚[雙-(對-羧基苯氧基)-丙烷酸酐、聚(對苯二甲酸酐)、多肽、聚離胺酸、聚麩胺酸、聚(原酸酯)、DETOSU與二醇之共聚物；DETOSU與己二醇、癸二醇、環己烷二甲醇、乙二醇或聚乙二醇之共聚物；澱粉、預糊化澱粉、基於澱粉之聚合物、卡波姆、麥芽糊精、澱粉麥芽糊精、聚葡萄糖、聚(2-乙基-2-噁唑啉)、聚(次乙亞胺)、聚胺基甲酸酯、聚羥基烷酸酯、聚羥基丁酸酯及其共聚物、混合物、摻合物及組

合。

【第18項】

如請求項16之胃滯留系統，其中該載體聚合物包含聚乙烯乙酸乙酯(PEVA)。

【第19項】

如請求項16至18中任一項之胃滯留系統，其中該疏水性藥物在水中具有低於約100微克/ml之溶解度。

【第20項】

如請求項16至18中任一項之胃滯留系統，其中該疏水性藥物係他克莫司(tacrolimus)。

【第21項】

一種製造用於如請求項1至20中任一項之胃滯留系統中之伸長部件之方法，其包含：

共擠出該伸長部件，其中該伸長部件包含加強材料，其中該加強材料包含聚己內酯、聚二噁烷酮、聚乳酸、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚乙烯及聚丙烯中之一或多者。

【第22項】

如請求項21之方法，其中共擠出該伸長部件包含：

共擠出帶狀物，該帶狀物包含至少兩個帶狀條帶區，其中該帶狀條帶區包含載體聚合物及治療劑或其鹽之摻合物，及

至少一個包含連接體區摻合物之帶狀條帶區，

其中載體聚合物-試劑摻合物之每一帶狀條帶區由包含連接體摻合物之帶狀條帶區與載體聚合物-試劑摻合物之毗鄰帶狀條帶區分開。

【第23項】

如請求項21之方法，其中共擠出該伸長部件包含：

共擠出帶狀物，該帶狀物包含兩個帶狀條帶區，其中該帶狀條帶區包含載體聚合物及治療劑或其鹽之摻合物，及一個包含連接體摻合物之帶狀條帶區，其中載體聚合物-試劑摻合物之該兩個區由該連接體區分開。

【第24項】

如請求項23之方法，其進一步包含在垂直於擠出方向之方向上切割該帶狀物以形成該伸長部件。

【第25項】

如請求項21之方法，其中共擠出該伸長部件包含：

共擠出帶狀物，該帶狀物包括包含載體聚合物及治療劑或其鹽之摻合物之區及包含連接體之區。

【第26項】

如請求項25之方法，其進一步包含在垂直於擠出方向之方向上切割該帶狀物以形成該伸長部件。

【第27項】

如請求項22至26中任一項之方法，其中該載體聚合物及治療劑或其鹽之摻合物之該載體聚合物係選自由聚己內酯及聚二噁烷酮組成之群。

【第28項】

如請求項22至26中任一項之方法，其中該載體聚合物及治療劑或其鹽之摻合物之該治療劑或其鹽係選自由以下組成之群：止痛藥；抗止痛藥；消炎藥；解熱藥；抗抑鬱藥；抗癲癇藥；抗精神病劑；神經保護劑；

抗增殖劑；抗癌劑；抗組織胺藥；抗偏頭痛藥；激素；前列腺素；抗微生物劑；抗生素；抗真菌劑；抗病毒劑；抗寄生蟲藥；抗毒蕈鹼藥；抗焦慮藥；抑菌藥；免疫抑制劑；鎮靜劑；安眠藥；抗精神病藥；支氣管擴張劑；抗氣喘藥物；心血管藥物；麻醉劑；抗凝血藥；酶抑制劑；類固醇試劑；類固醇或非類固醇消炎劑；皮質類固醇；多巴胺；電解質；胃腸藥物；肌肉鬆弛劑；營養劑；維生素；擬副交感神經劑；興奮劑；食欲減退劑；抗發作性睡眠藥；抗瘧疾藥；奎寧；苯芴醇(lumefantrine)；氯喹(chloroquine)；阿莫地喹(amodiaquine)；比利美胺(pyrimethamine)；氯胍(proguanil)；氯丙胍-胺苯砒(chlorproguanil-dapsone)；磺醯胺；磺胺多辛(sulfadoxine)；磺胺甲氧嗪(sulfamethoxyipyridazine)；甲氟喹(mefloquine)；阿托伐醌(atovaquone)；伯胺喹(primaquine)；鹵泛群(halofantrine)；去氧羥四環素(doxycycline)；克林達黴素(clindamycin)；青蒿素(artemisinin)；青蒿素衍生物；蒿甲醚(artemether)；二氫青蒿素；蒿乙醚(arteether)；及青蒿琥酯(artesunate)。

【第29項】

如請求項22至26中任一項之方法，其中該連接體區包含選自由腸溶性連接體及時間依賴性連接體組成之群之材料。

【第30項】

如請求項22至26中任一項之方法，其中該連接體區包含羥丙基甲基琥珀酸乙酸纖維素(HPMC-AS)及聚己內酯。

【第31項】

如請求項21至26中任一項之方法，其中該共擠出之速率足以每分鐘

製備介於約30個與約500個之間之伸長部件。

【第32項】

如請求項21至26中任一項之方法，其中該共擠出係以足以較相同線性擠出速率下之單一組分擠出快介於約5至約50倍之間來產生伸長部件之速率來實施。

【第33項】

如請求項22至26中任一項之方法，其中載體聚合物-試劑區與連接體區之間之至少一個界面係共擠出成互鎖構形。

【第34項】

如請求項22至26中任一項之方法，其中至少一個載體聚合物-試劑區係共擠出成海中島構形。

【第35項】

如請求項22至26中任一項之方法，其中至少一個連接體區係共擠出成海中島構形。

【第36項】

如請求項34之方法，其中該海中島構形之島組件包含至少一種選自由腸溶性聚合物及時間依賴性聚合物組成之群之材料。

【第37項】

如請求項35之方法，其中該海中島構形之島組件包含至少一種選自由腸溶性聚合物及時間依賴性聚合物組成之群之材料。

【第38項】

如請求項22至26中任一項之方法，其中該等連接體區在禁食狀態人工胃液中約7天後解偶聯。

【第39項】

如請求項21之方法，其中共擠出該伸長部件包含：

共擠出載體聚合物及治療劑或其鹽之摻合物及該加強材料。

【第40項】

一種投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含：

彈性體組件及複數個附接至該彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，

其中該複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；

其中每一伸長部件之該近端附接至該彈性體組件且自該彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至該彈性體組件且位於距該彈性體組件之徑向距離比該近端大之位置處；

其中每一伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；

其中該等伸長部件中之一或多者在該外表面上進一步包含開孔之塗層；且

其中該等片段經由連接體區附接在一起。

【第41項】

一種投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含：

彈性體組件及複數個附接至該彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，

其中該複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；

其中每一伸長部件之該近端附接至該彈性體組件且自該彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至該彈性體組件且位於距該彈性體組件之徑向距離比該近端大之位置處；

其中該等伸長部件中之一或多者在該外表面上進一步包含開孔之塗層；且

其中連接體區附接至每一伸長部件之一端。

【第42項】

一種投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含：

彈性體組件及複數個附接至該彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，

其中該複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；

其中每一伸長部件之該近端附接至該彈性體組件且自該彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至該彈性體組件且位於距該彈性體組件之徑向距離比該近端大之位置處；

其中每一伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；

其中該等片段經由具有外表面之連接體區附接在一起；

其中該等伸長部件之該等片段具有包含至少兩層之層狀構形。

【第43項】

一種投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含：

彈性體組件及複數個附接至該彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，

其中該複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；

其中每一伸長部件之該近端附接至該彈性體組件且自該彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至該彈性體組件且位於距該彈性體組件之徑向距離比該近端大之位置處；

其中該等伸長部件中之一或多者具有包含至少兩層之層狀構形；

其中連接體區附接至每一伸長部件之一端。

【第44項】

一種投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含：

彈性體組件及複數個附接至該彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，

其中該複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；

其中每一伸長部件之該近端附接至該彈性體組件且自該彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至該彈性體組件且位於距該彈性體組件之徑向距離比該近端大之位置處；

其中每一伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；

其中該等片段經由具有外表面之連接體區附接在一起；

其中至少一個伸長部件之至少一個片段進一步包含加強材料，其中該加強材料沿著該至少一個片段軸向延伸且包含聚己內酯、聚二噁烷酮、聚乳酸、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚乙烯及聚丙烯中之一或多者；且

其中該等連接體區之一部分延伸至該等片段中，或其中該等片段之

一部分延伸至該等連接體區中，或該等連接體區之一部分延伸至該等片段中且該等片段之一部分延伸至該等連接體區中。

【第45項】

一種投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含：

彈性體組件及複數個附接至該彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，

其中該複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；

其中每一伸長部件之該近端附接至該彈性體組件且自該彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至該彈性體組件且位於距該彈性體組件之徑向距離比該近端大之位置處；

其中每一伸長部件獨立地包含一或多個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；

其中至少一個伸長部件之至少一個片段進一步包含加強材料，其中該加強材料沿著該至少一個片段軸向延伸且包含聚己內酯、聚二噁烷酮、聚乳酸、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚乙烯及聚丙烯中之一或多者；

其中連接體區附接至每一伸長部件之一端；且

其中該等連接體區中至少一者之一部分延伸至其所附接之該伸長部件中，或其中該等伸長部件中至少一者之一部分延伸至其所附接之該連接體區中。

【第46項】

如請求項40至45中任一項之胃滯留系統，其中該等連接體區在禁食狀態人工胃液中約7天後解偶聯。

【第47項】

一種投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含：

彈性體組件及複數個附接至該彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，

其中該複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；

其中每一伸長部件之該近端附接至該彈性體組件且自該彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至該彈性體組件且位於距該彈性體組件之徑向距離比該近端大之位置處；

其中每一伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；

其中該等片段經由具有外表面之連接體區附接在一起；

其中至少一個伸長部件之至少一個片段進一步包含加強材料，其中該加強材料沿著該至少一個片段軸向延伸且包含聚己內酯、聚二噁烷酮、聚乳酸、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚乙烯及聚丙烯中之一或多者；且

其中該等連接體區中之至少一者包含第一連接體材料及第二連接體材料，其中：

i) 該第二連接體材料自該至少一個連接體區之該外表面延伸至該至少一個連接體區之體中；或

ii) 該第二連接體材料自該至少一個連接體區之該外表面延伸穿過該至少一個連接體區之體並重新出現於該外表面上；或

iii) 該第二連接體材料之多個部分自該至少一個連接體區之該外表面延伸至該至少一個連接體區之體中，且該第二連接體材料之多個部分自該

至少一個連接體區之該外表面延伸穿過該至少一個連接體區之體並重新出現於該外表面上。

【第48項】

一種投與至患者之胃之胃滯留系統，其包含：

彈性體組件及複數個附接至該彈性體組件之至少三個載體聚合物-試劑組件，該等載體聚合物-試劑組件包含載體聚合物及治療劑或其鹽，

其中該複數個載體聚合物-試劑組件中之每一者係包含近端、遠端及其之間之外表面之伸長部件；

其中每一伸長部件之該近端附接至該彈性體組件且自該彈性體組件徑向突出，每一伸長部件之遠端不附接至該彈性體組件且位於距該彈性體組件之徑向距離比該近端大之位置處；

其中至少一個伸長部件之至少一個片段進一步包含加強材料，其中該加強材料沿著該至少一個片段軸向延伸且包含聚己內酯、聚二噁烷酮、聚乳酸、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚乙烯及聚丙烯中之一或多者；且

其中每一伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；

其中該等片段經由連接體區附接在一起；

且

其中至少一個片段進一步包含片段島材料，其中：

i) 該片段島材料自該至少一個載體聚合物-試劑片段之該外表面延伸至該至少一個載體聚合物-試劑片段之體中；或

ii) 該片段島材料自該至少一個載體聚合物-試劑片段之該外表面延伸穿過該至少一個載體聚合物-試劑片段之體並重新出現於該外表面上；或

iii) 該片段島材料之多個部分自該至少一個載體聚合物-試劑片段之該外表面延伸至該至少一個載體聚合物-試劑片段之體中，且該片段島材料之多個部分自該至少一個載體聚合物-試劑片段之該外表面延伸穿過該至少一個載體聚合物-試劑片段之體並重新出現於該外表面上。

【第49項】

如請求項47或請求項48之胃滯留系統，其中該等連接體區在禁食狀態人工胃液中約7天後解偶聯。

【第50項】

一種藉由如請求項21至39中任一項之方法製得之共擠出之伸長部件。

【第51項】

一種用於如請求項1至20及40至49中任一項之胃滯留系統之共擠出之伸長部件，其包含至少一個載體聚合物及治療劑或其鹽之摻合物及至少一個崩解連接體，其中該伸長部件包含加強材料，其中該加強材料包含聚己內酯、聚二噁烷酮、聚乳酸、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚乙烯及聚丙烯中之一或多者。

【第52項】

一種用於如請求項1至20及40至49中任一項之胃滯留系統之共擠出之伸長部件，其中該伸長部件包括至少兩個片段，每一片段包含近端、遠端及其之間之外表面；

其中該等片段經由包含崩解連接體之連接體區附接在一起，且

其中至少一個該等片段包含加強材料，其中該加強材料包含聚己內酯、聚二噁烷酮、聚乳酸、聚碳酸酯、聚醚醚酮、聚乙烯及聚丙烯中之一

或多者。

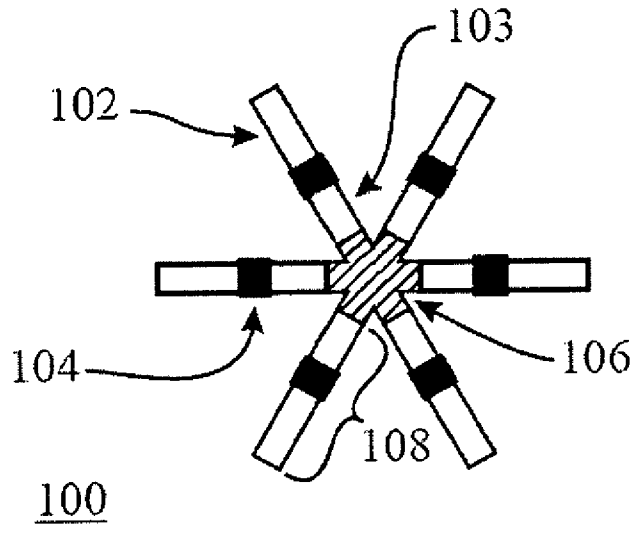
【第53項】

如請求項50至52中任一項之伸長部件，其中該伸長部件適用於胃滯留系統。

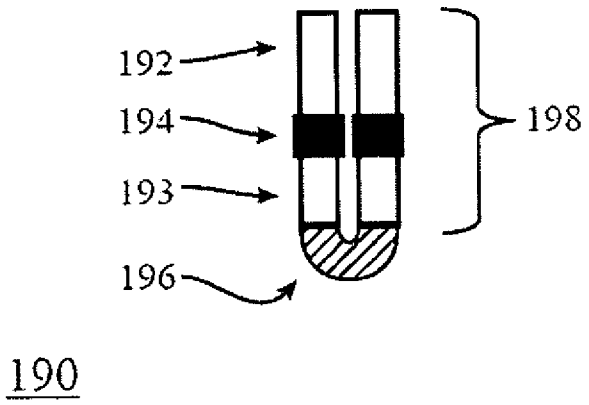
【第54項】

一種胃滯留系統，其包含如請求項50至53中任一項之伸長部件。

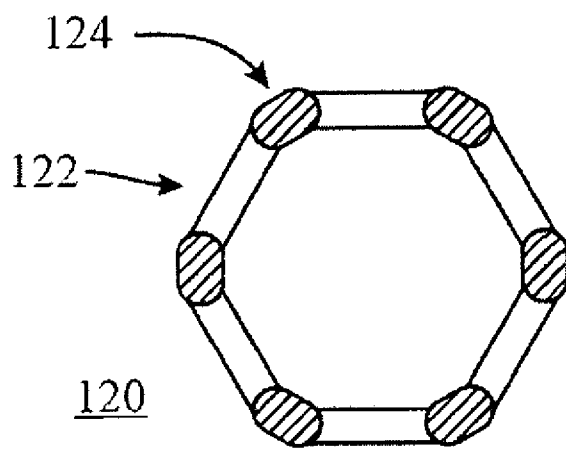
【發明圖式】



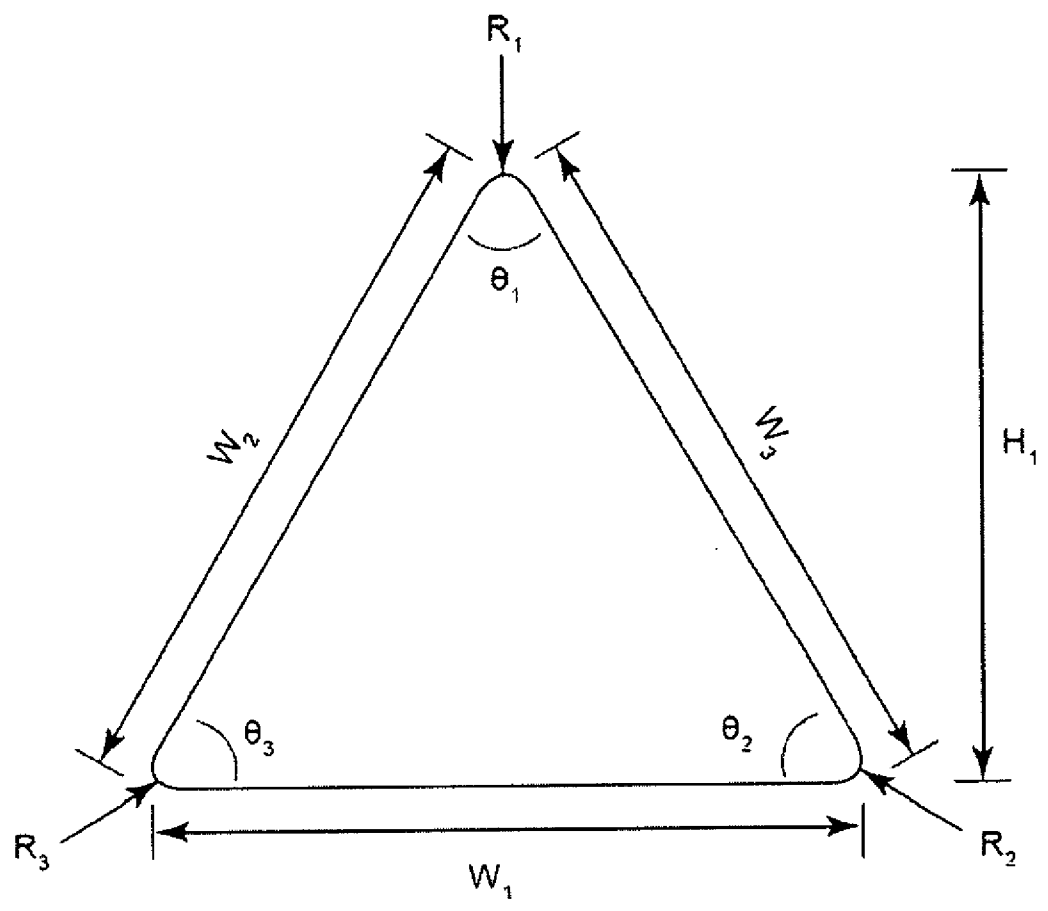
【圖 1A】



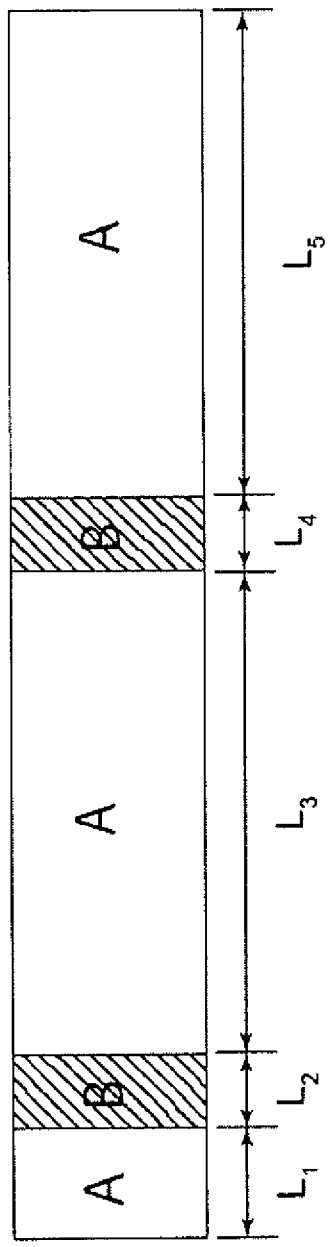
【圖 1B】



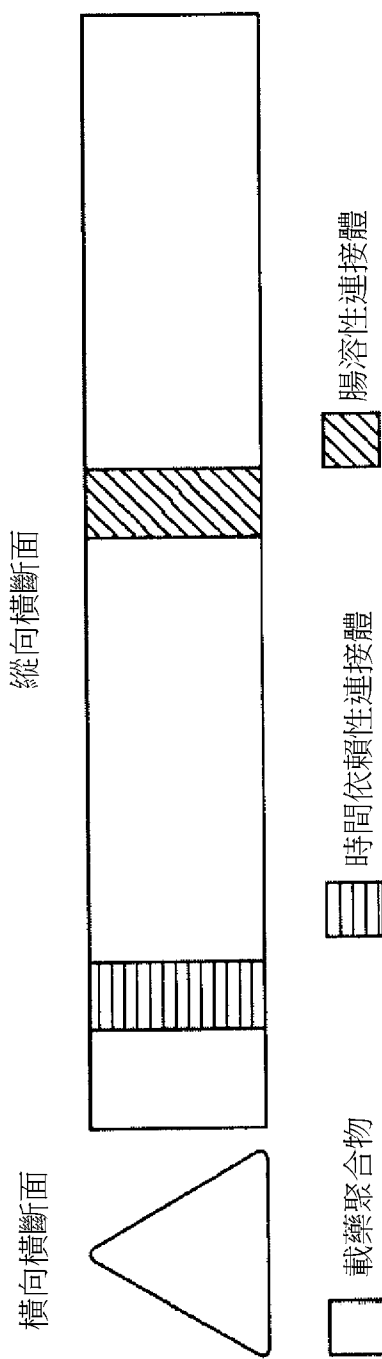
【圖 1C】



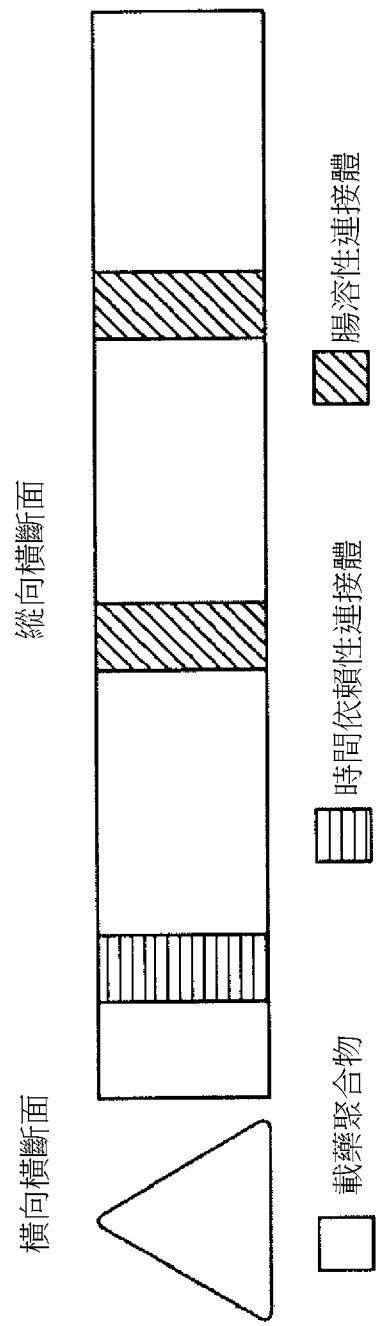
【圖 2A】



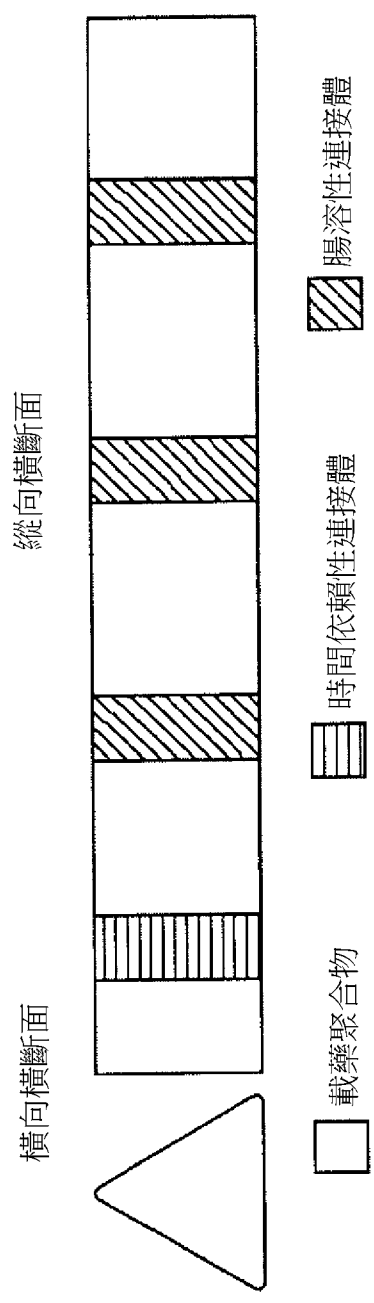
【圖 2B】



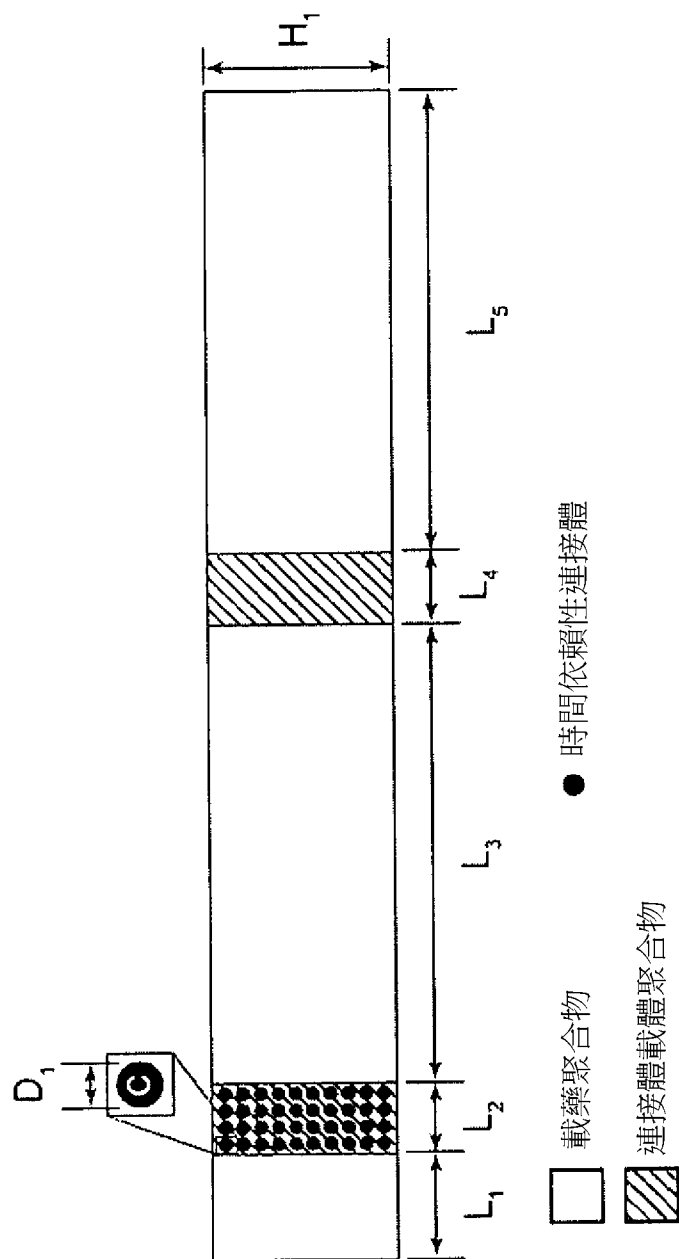
【圖 2C】



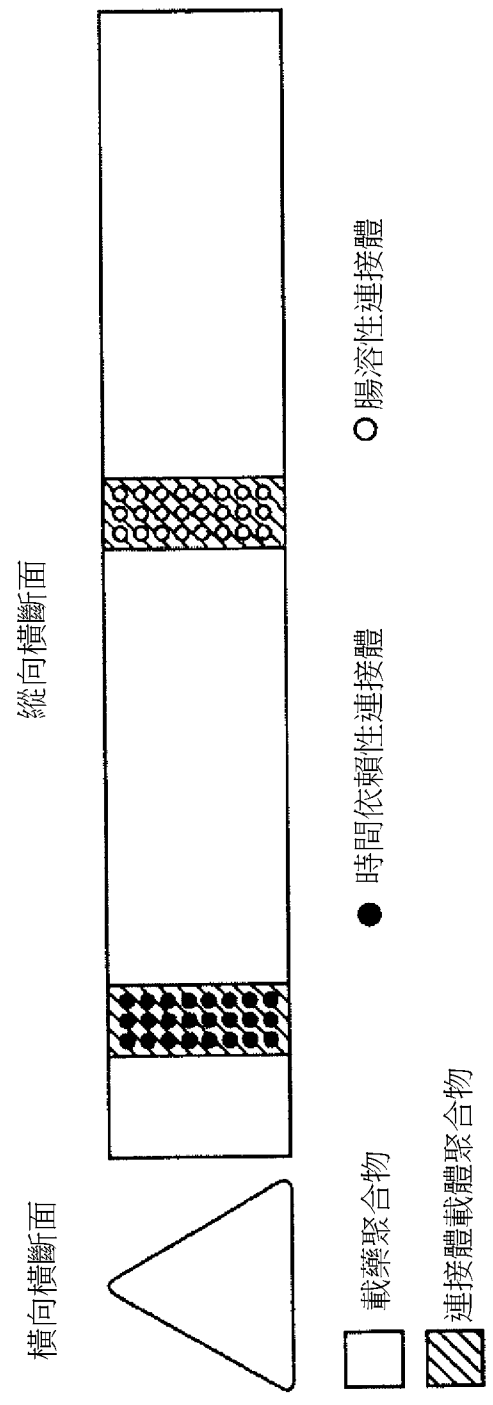
【圖 2D】



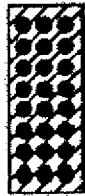
【圖 2E】



【圖 3A】



【圖 3B】

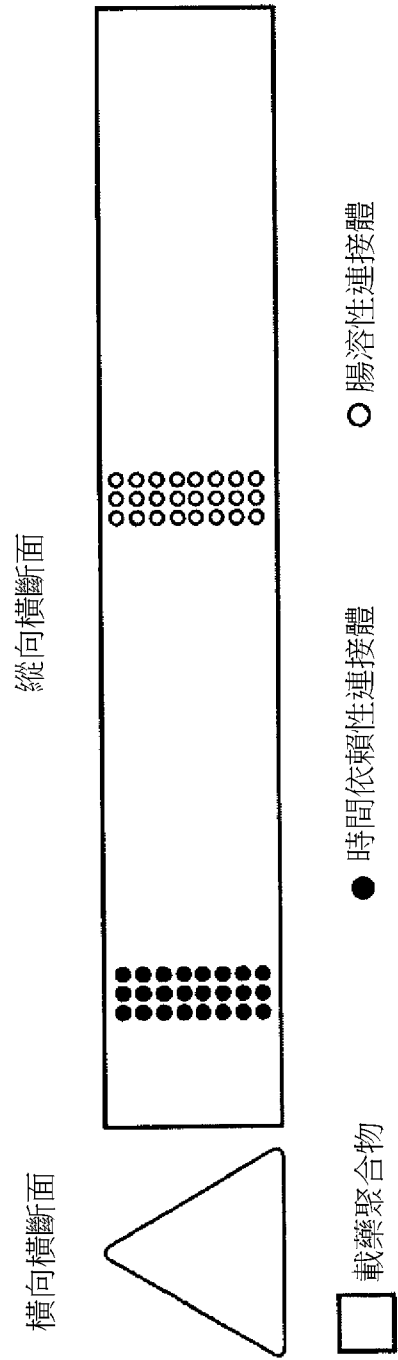


連接體載體聚合物

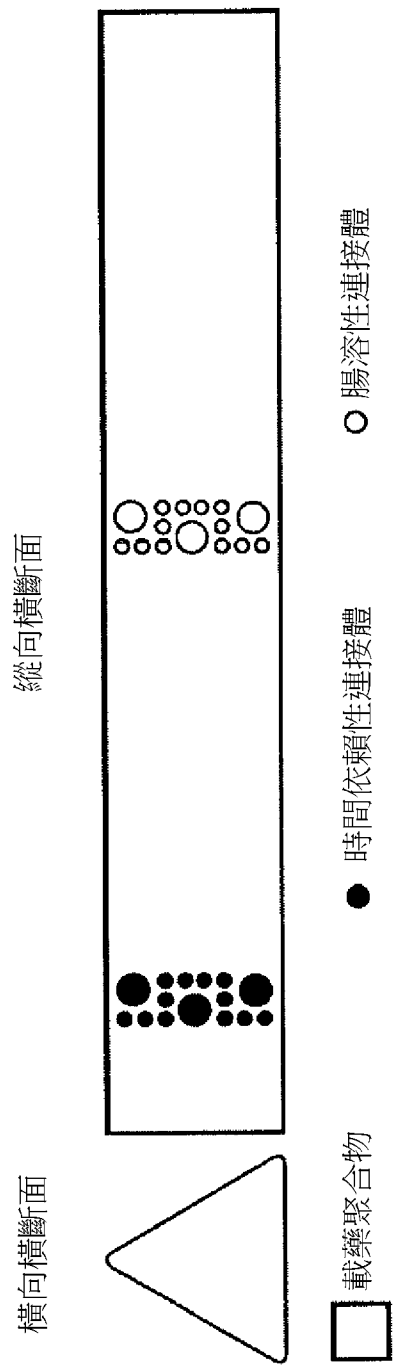


時間依賴性連接體

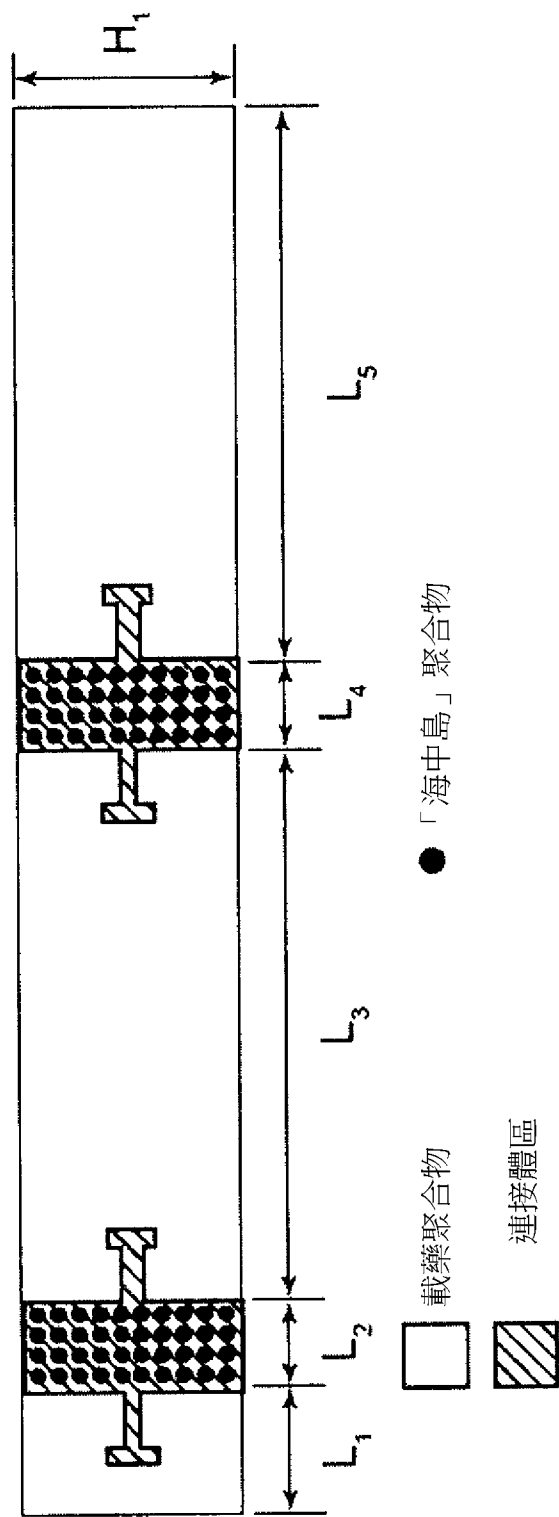
【圖 3C】



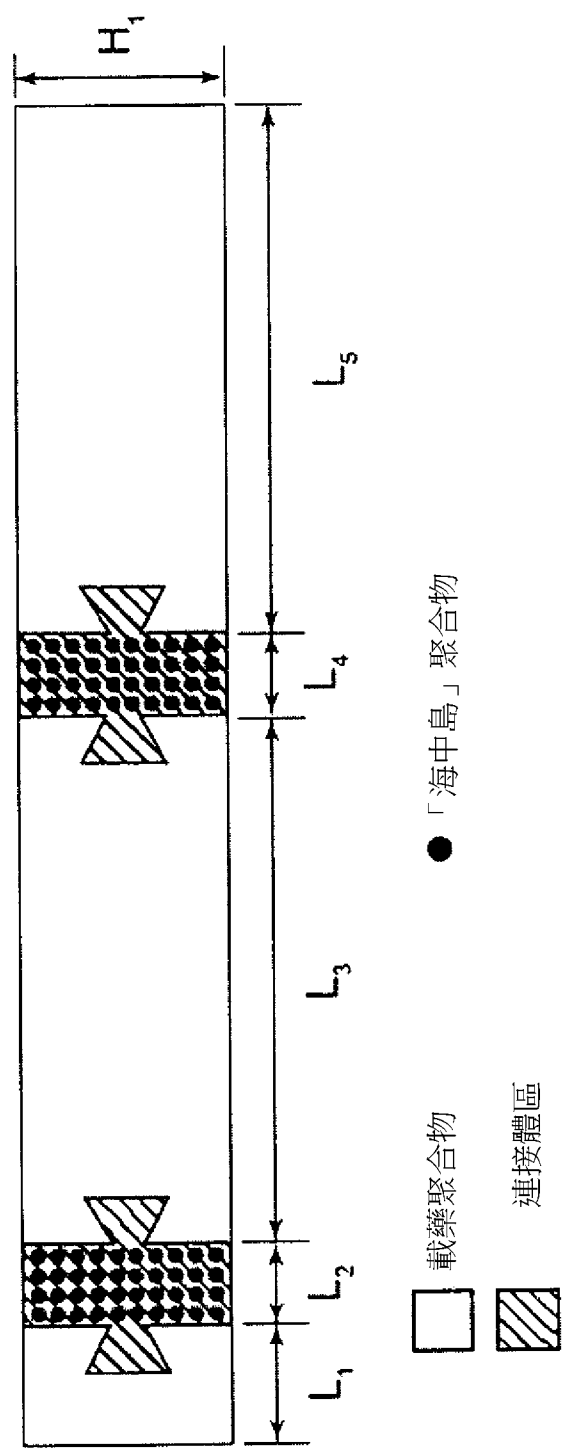
【圖 3D】



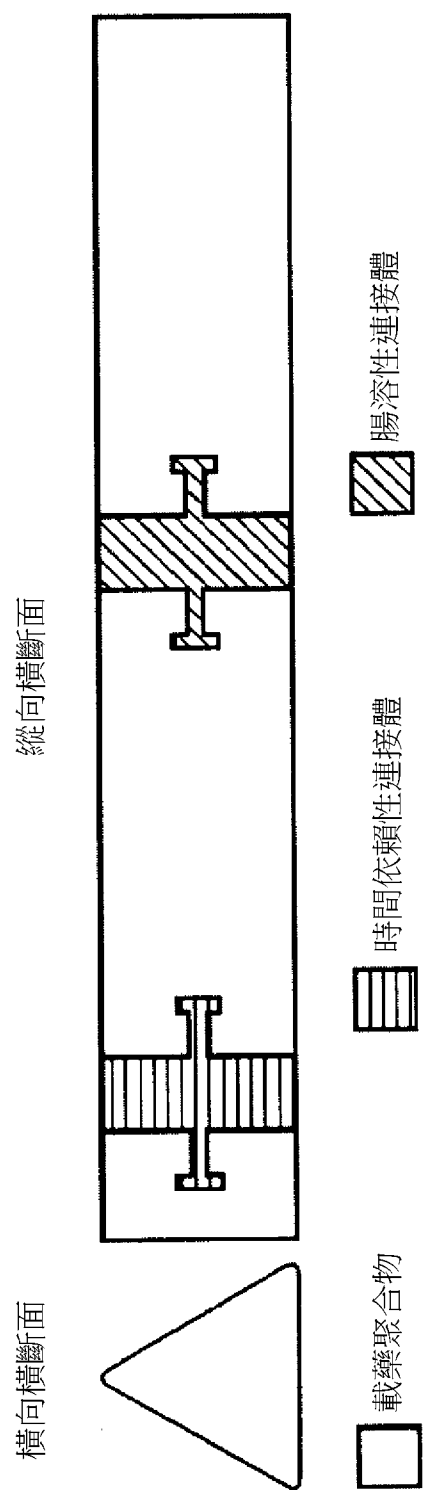
【圖 3E】



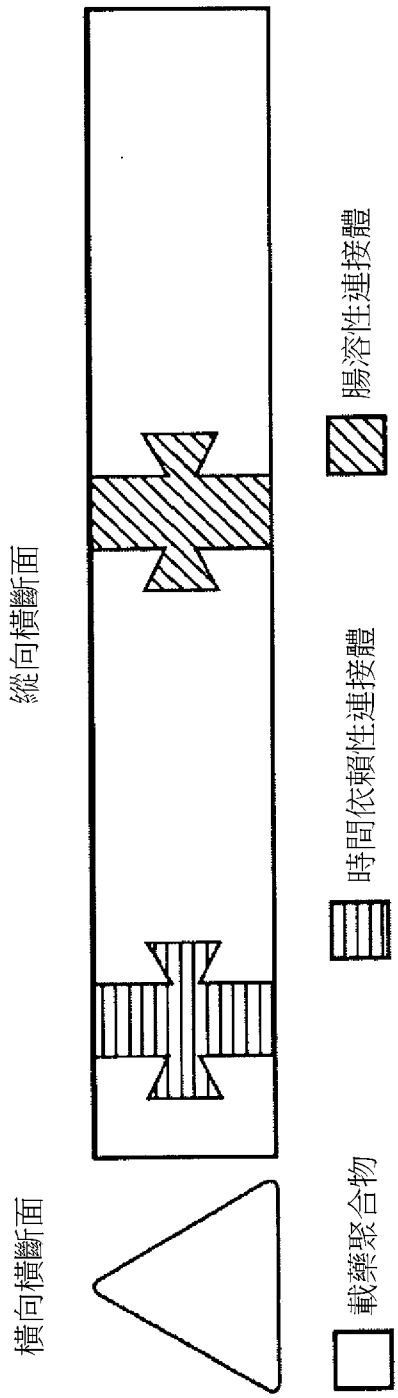
【圖 4A】



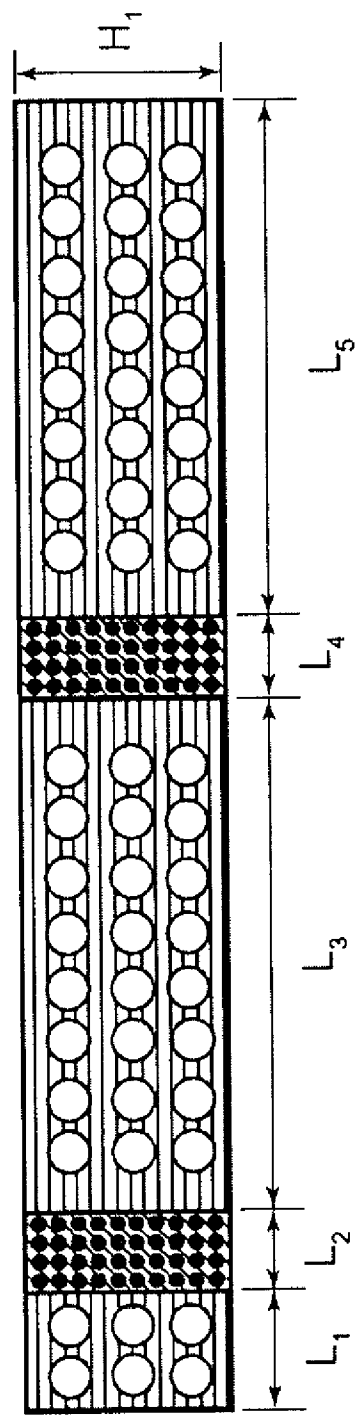
【圖 4B】



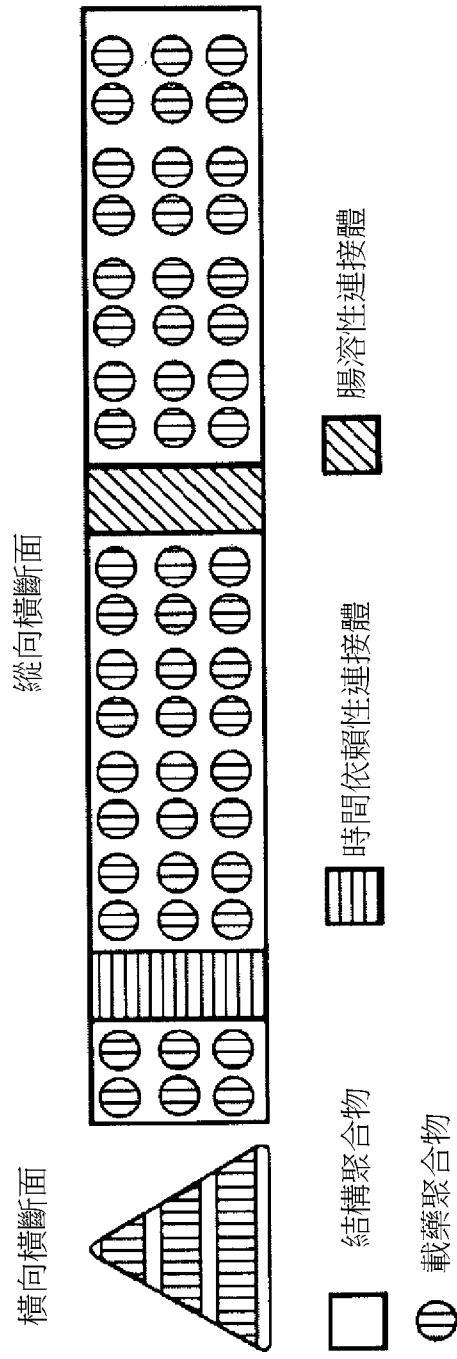
【圖 4C】



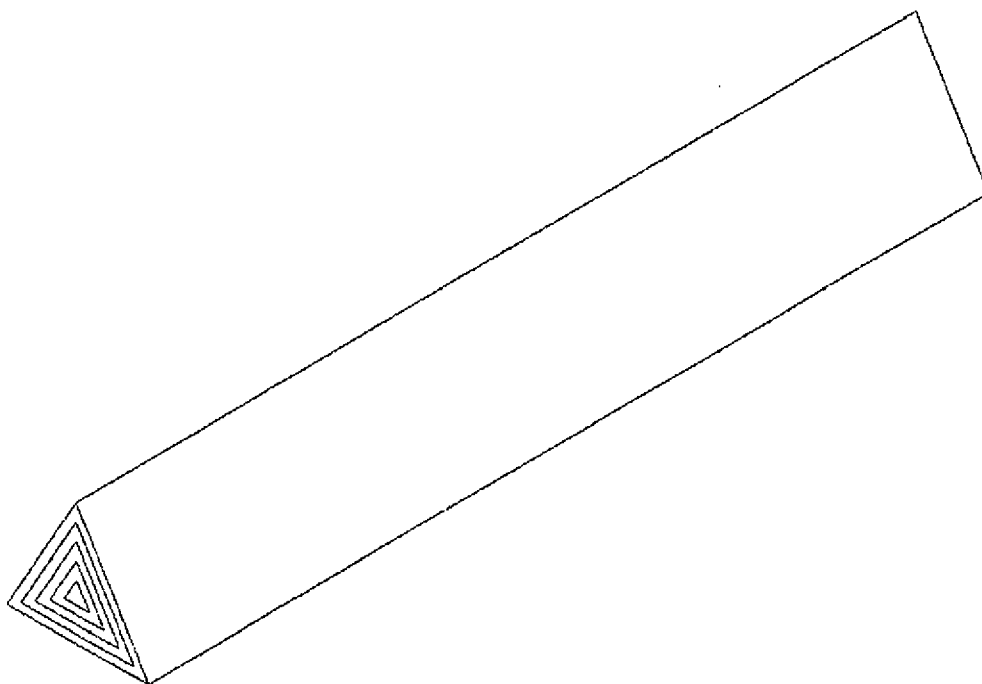
【圖 4D】



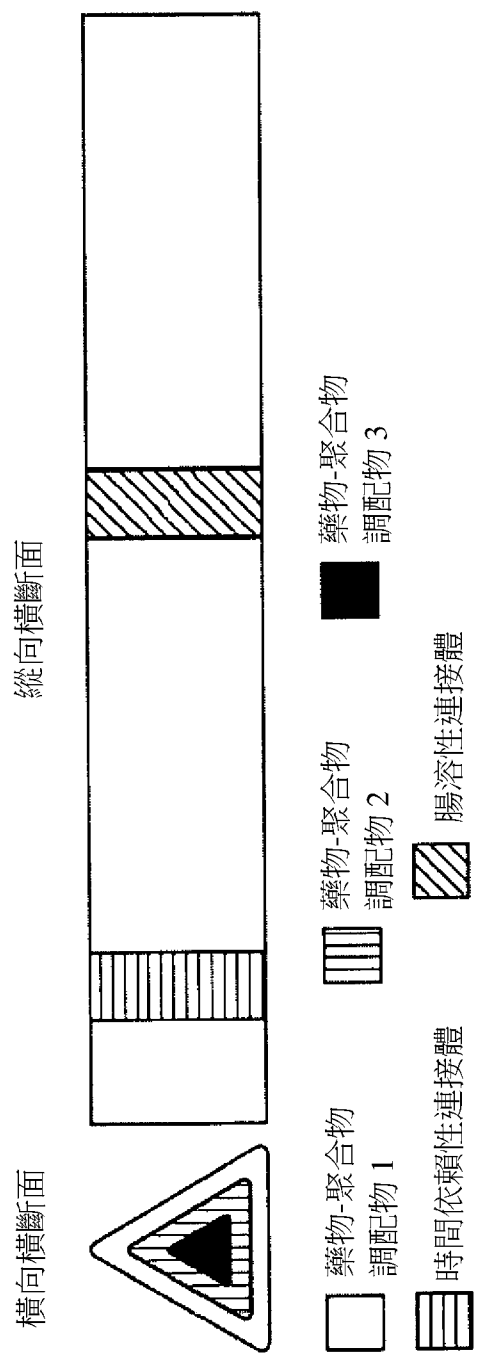
【圖 5A】



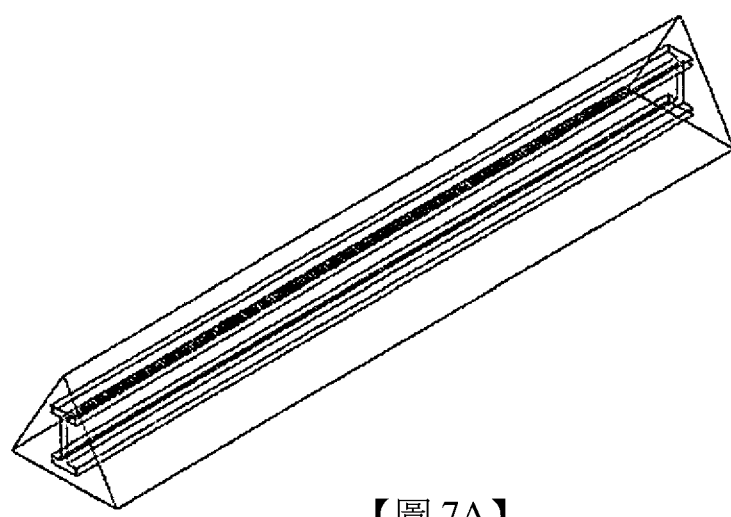
【圖 5B】



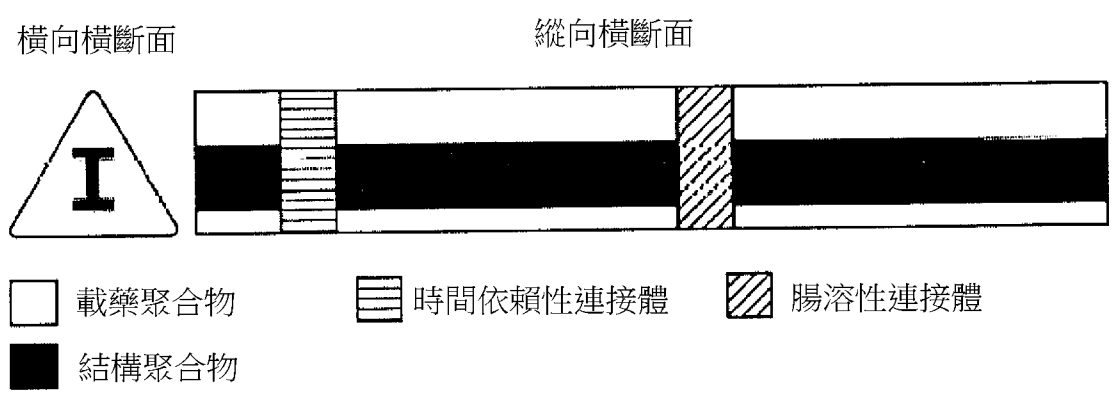
【圖 6A】



【圖 6B】

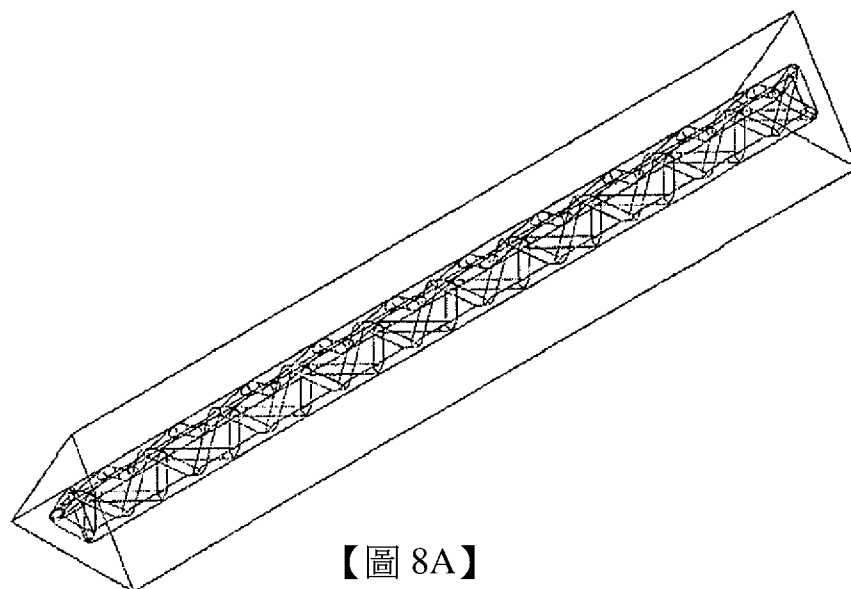


【圖 7A】

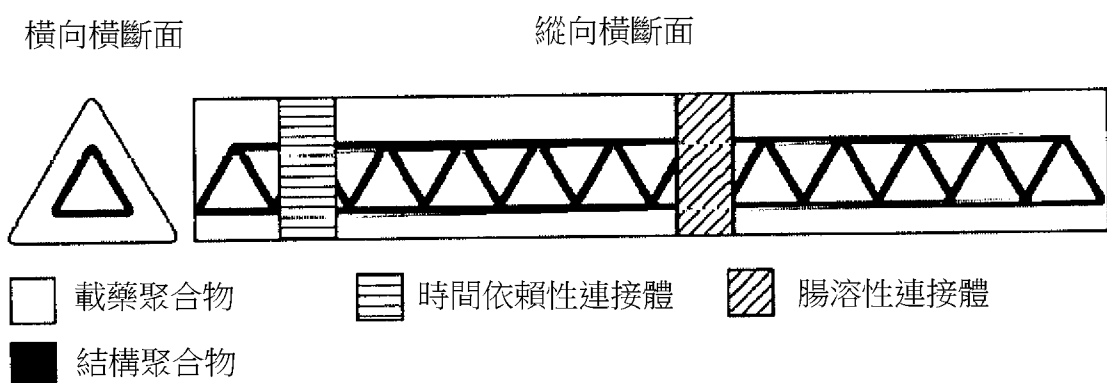


- 載藥聚合物
- 結構聚合物
- ▨ 時間依賴性連接體
- ▩ 腸溶性連接體

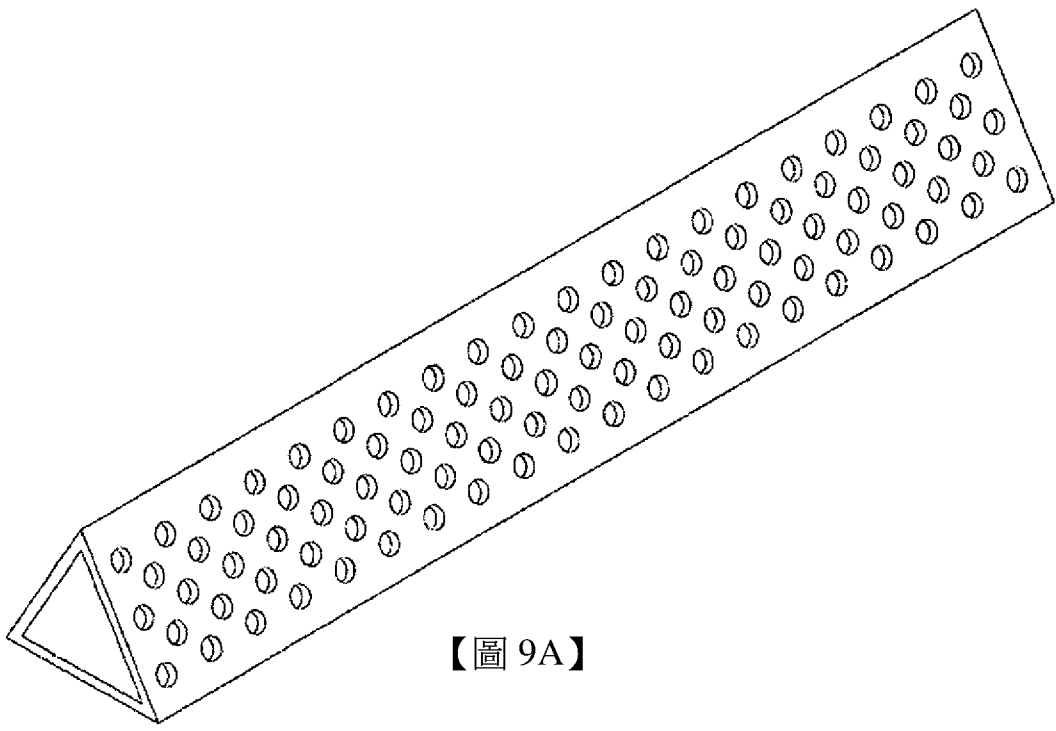
【圖 7B】



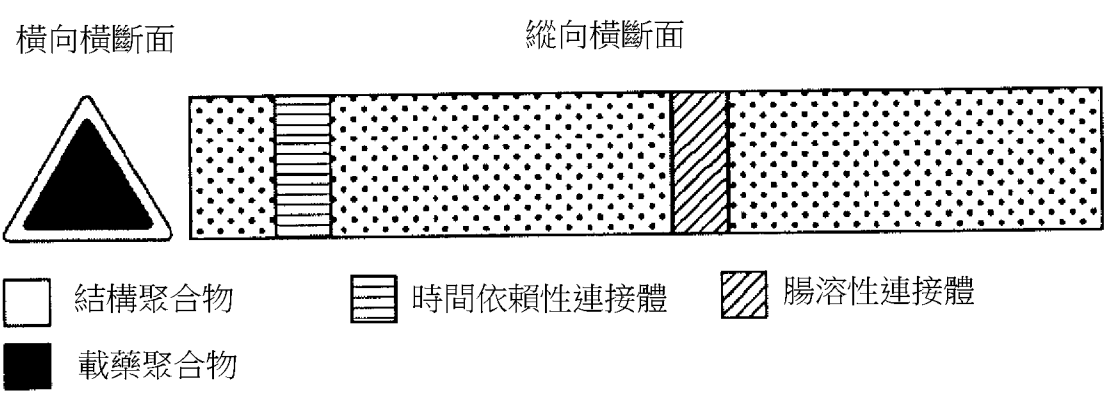
【圖 8A】



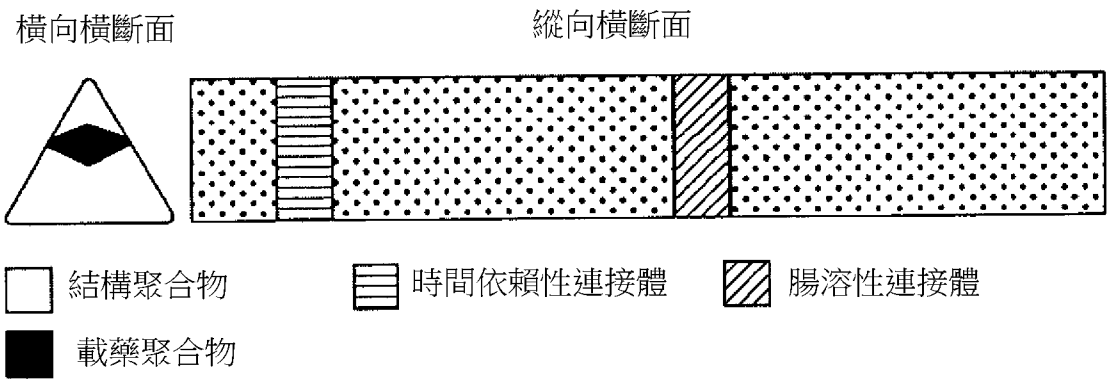
【圖 8B】



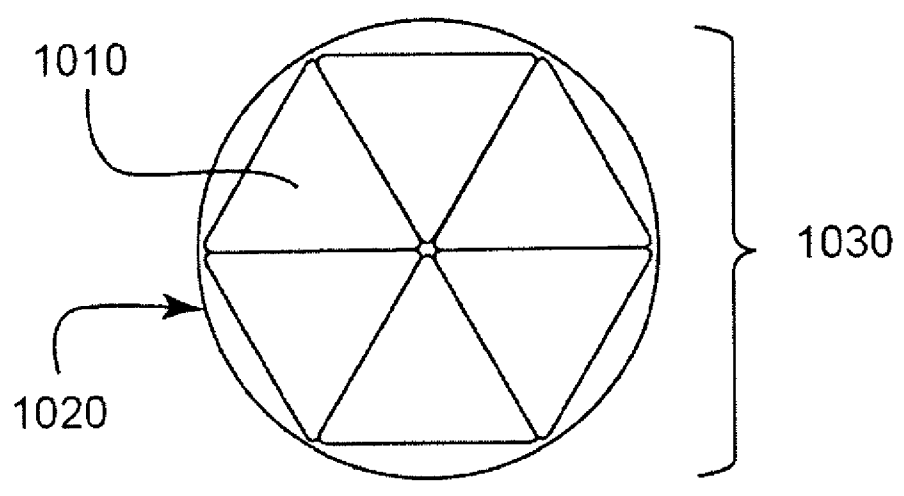
【圖 9A】



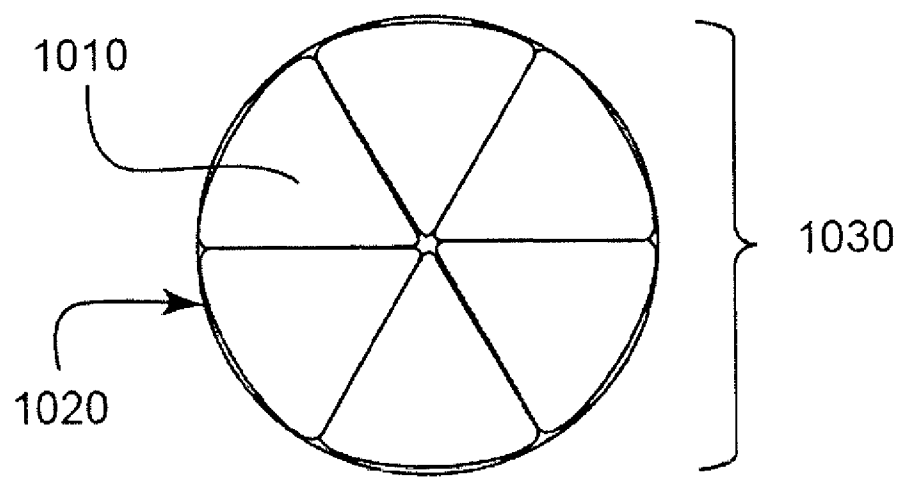
【圖 9B】



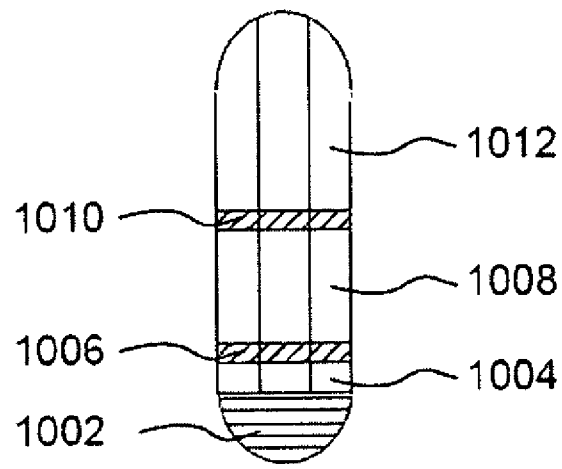
【圖 9C】



【圖 10A】



【圖 10B】



【圖 10C】

橫向橫斷面

縱向橫斷面



載藥聚合物

結構聚合物

【圖 11A】

橫向橫斷面

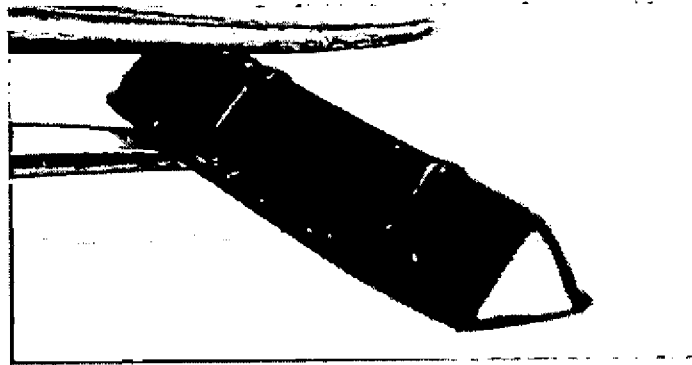
縱向橫斷面



載藥聚合物

結構聚合物

【圖 11B】



【圖 11C】

培育前：脊柱加強之架構

調配物	藥物 負載%	4 點彎曲 最大力
未加強	38	77.9±7
加強	38	130.4±12

培育前：外骨骼加強之架構

調配物	藥物 負載%	4 點彎曲 最大力
未加強	38	90.5±2
加強	38	152.7±7.6

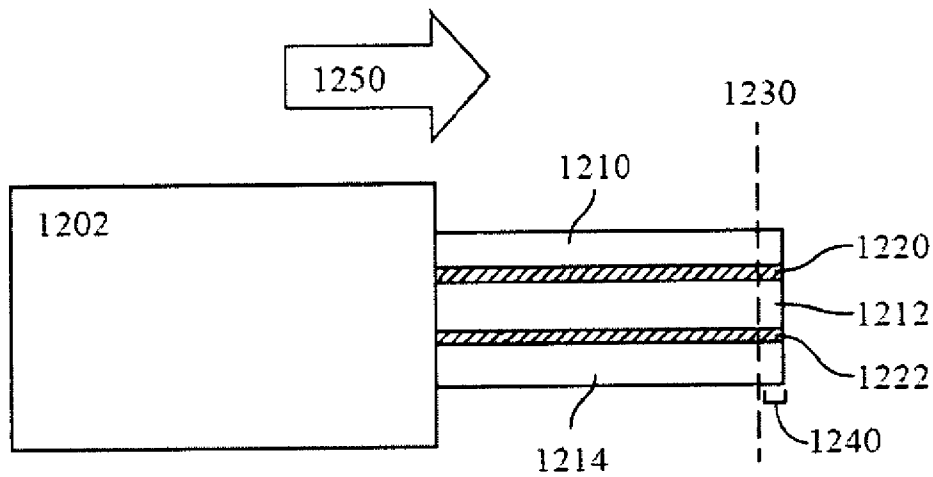
培育後：脊柱加強之架構

調配物	藥物 負載%	4 點彎曲 最大力
未加強	38	26.2±2.1
加強	38	80.2±4.2

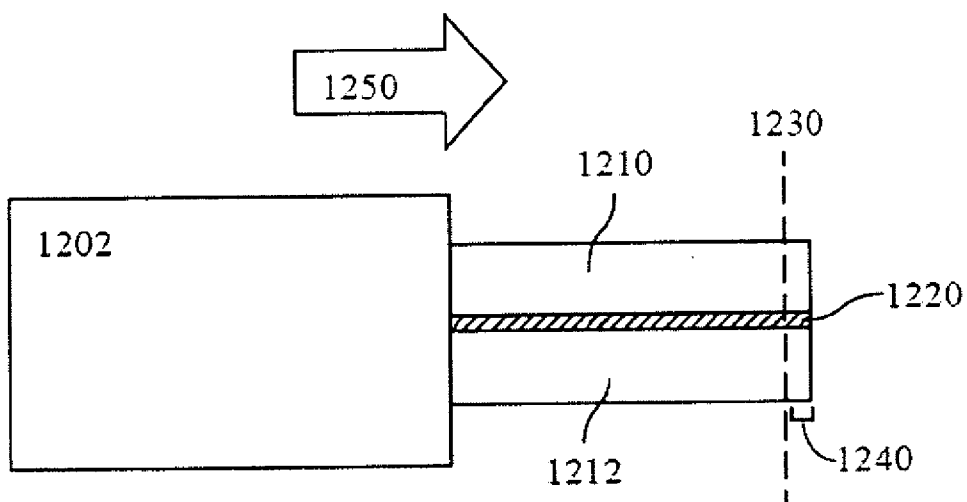
培育後：外骨骼加強之架構

調配物	藥物 負載%	4 點彎曲 最大力
未加強	38	33±0.4
加強	38	155.5±14.6

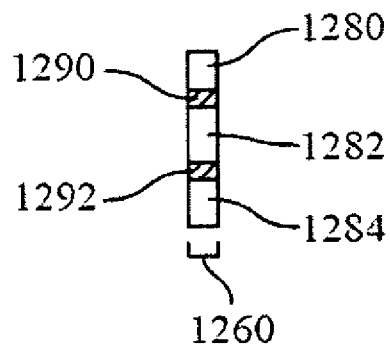
【圖 11D】



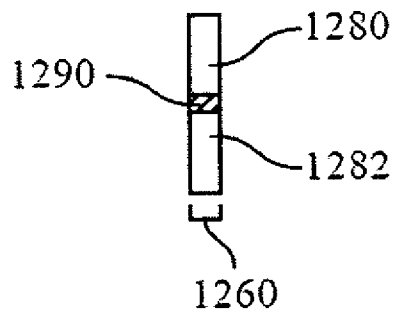
【圖 12A】



【圖 12B】



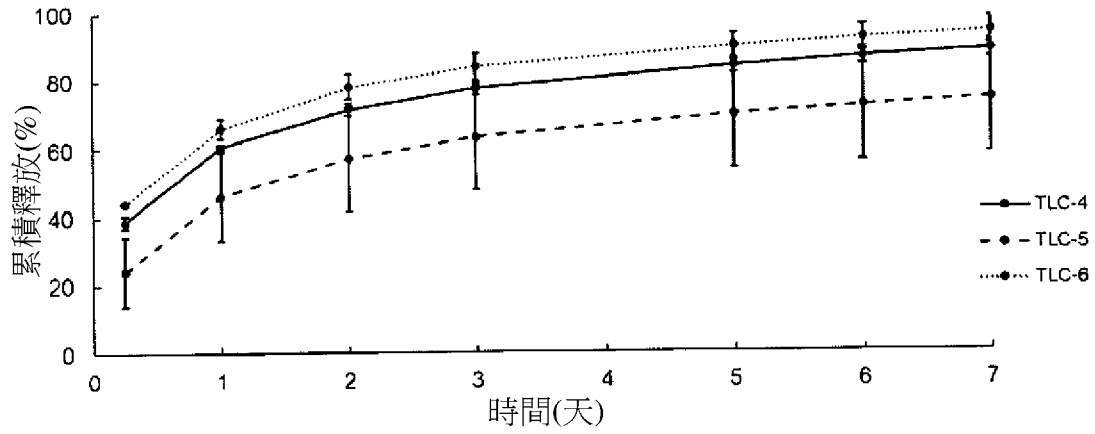
【圖 12C】



【圖 12D】

於 FaSSGF 中 之培育天數	共擠出之試樣撕裂%		焊接之試樣撕裂%	
	於連接體中	於鉚縫處	於連接體中	於鉚縫處
1	100	0	0	80
4	80	0	0	100
7	100	0	0	100

【圖 13】



塗層標記	他克莫司: PEVA 比率	質量增益% (%)	理論他克莫司 載量(mg)
TLC-4	1:1	12.72 ± 1.10	7.15 ± 0.30
TLC-5	1:2	20.61 ± 0.33	7.13 ± 0.48
TLC-6	2:1	9.98 ± 1.49	7.55 ± 0.71

30%下之總載量(PEVA + Tac)百分比

【圖 14】