说明书

发明名称: 用于体内滞留的药物剂型

[] 相关申请的交叉引用

[] 本申请要求的优先权为2024年3月15日提交的PCT/CN2024/081848，其内容通过引用完整纳入本文。

技术领域

[0001] 在某些方面，本公开是针对药物剂型，旨在基于给药前和给药后剂型状态之间的几何差异在个体中提供所需的滞留时间。在某些方面，提供的口服药物剂型包括可溶胀材料，在溶胀或膨胀时，驱动口服药物剂型的整体尺寸的膨胀，使得口服药物剂型在胃中滞留一段所需的时间。在某些其它方面，本公开内容是针对本文所述的口服药物剂型的材料。在某些其它方面，本公开内容针对设计方法、剂型制造方法，例如涉及三维(3D)打印、注塑成型、超声波焊接或其任何组合，以及将药物递送至包括施用本文所述的口服药物剂型的个体的方法。

背景技术

[0002] 传统的口服药物剂型，当给予个体时，会受到自然力的影响，例如液体、半固体和固体通过个体胃肠道系统的自然流动，和/或个体施加的力。与口服给药的情况一样，这种自然流动可以在给药给特定个体之间以及个体群体之间变化，具体取决于相对于给药时间的波动情况，例如膳食和/或饮料的进食时间和膳食和/或饮料内容物的大小，以及当前的胃期和剩余持续时间。这些情况会造成可变性，例如，药物递送的位置、生物利用度、安全性特征和在胃中滞留一段时间的药物剂型(例如口服药物剂型)的疗效。

[0003] 本文所引用的所有参考文献(包括专利申请和公开)的全部内容都以引用方式并入本文中。

发明内容

[0004] 在某些方面，一种药物剂型，该药物剂型包括：主体结构，所述主体结构形成可膨胀材料室；其中，可膨胀材料室包含可膨胀的材料；臂，所述臂可操作的

连接在主体上；所述臂通过由可膨胀材料提供的力绕着药物剂型的主体旋转；以及药物；其中，药物剂型被配置成具有紧密形式的给药前状态和具有提供胃滞留的展开形式的给药后状态，以及，药物剂型的给药后状态的展开形式是由于，至少部分地，在胃肠液存在下可膨胀材料的膨胀。

[0005] 一种药物剂型，该药物剂型包括：沿Z轴方向延伸的主体，主体包括内部腔室以及容纳于内部腔室中的可膨胀结构，所述内部腔室包括流体入口；臂，所述臂可绕主体旋转；以及药物；其中，药物剂型被配置为具有沿Z轴方向延伸的第一状态，以及同时沿XY轴以及Z轴方向延伸的第二状态；所述第二状态至少部分是由于可膨胀结构的膨胀发生的；所述沿XY轴方向的延伸是由臂绕主体旋转发生的。

[0006] 一种药物剂型，所述药物剂型被配置为具有紧凑形式的给药前状态和扩展形式的给药后状态，该药物剂型包括：臂以及与臂连接的主体，所述臂可绕主体旋转，所述主体包括推动装置，所述推动装置由外部条件触发并推动所述臂绕所述主体旋转以形成扩展形式的给药后状态；所述药物剂型被配置为具有紧凑形式的给药前状态时包括外表面以及与外表面相对的内部；药物部件，所述药物部件载于所述药物剂型的内部，所述药物剂型在扩展形式的给药后状态下，所述药物至少部分暴露。

[0007] 在一些具体实施方式中，Z轴可以视为该药物剂型的中心轴，X轴与Y轴为与Z轴相垂直的轴。XY轴所形成的平面为与Z轴相垂直的平面。

[0008] 在一些具体实施方式中，推动装置包括可膨胀材料。

[0009] 在一些具体实施方式中，推动装置包括可产气材料。

[0010] 在一些具体实施方式中，流体入口可以是臂伸出主体时位于主体上连通主体内外的通孔。在一些具体实施方式中，流体入口可以是单独位于主体上的进水孔。在一些具体实施方式中，推动装置还包括移动构件。

[0011] 在一些具体实施方式中，药物部件装载于臂，和/或装载于主体。

[0012] 在一些具体实施方式中，药物剂型的主体为整体结构。

[0013] 在一些具体实施方式中，药物剂型包括容纳可膨胀构件的第一隔室，以及与第一隔室连通的第二隔室。

[0014] 在一些具体实施方式中，药物剂型的主体结构还包括移动构件，移动构件可以从第一隔室移动至第二隔室。药物剂型被配置成具有紧密形式的给药前状态下，移动构件位于第一隔室内，药物剂型在展开形式的给药后状态下，移动构件至少部分容纳于第二隔室。

[0015] 在一些具体实施方式中，药物剂型的主体结构还包括与第一隔室或第二隔室连通的流体入口。

[0016] 在一些具体实施方式中，药物剂型的主体由盖子和基座组成。在一些实施方式中，基座的内壁形成第一隔室，盖子的内壁形成第二隔室。在一些实施方式中，口服药物剂型的主体包括一个或多个基座和一个或多个盖子。在一些具体实施方式中，所述盖子包括第一盖子、第二盖子。

[0017] 在一些具体实施方式中，药物剂型的主体包括部分或全部允许液体进入的半透膜。在一些具体实施方式中，药物剂型主体为半透膜。在一些具体实施方式中，药物剂型的主体有允许液体进入的孔隙/孔口。

[0018] 在一些具体实施方式中，药物剂型的基座由部分或全部允许液体进入的半透性材料或半透膜组成。在一些具体实施方式中，药物剂型主体的基座为半透膜。在一些具体实施方式中，药物剂型的基座有允许液体进入的孔隙/孔口。在一些具体实施方式中，半透膜形成的容纳腔中包含有可溶胀材料。在一些具体实施方式中，半透膜形成的容纳腔中还包含药物和渗透压调节剂，药物在渗透压调节剂的作用下从半透膜释放。在一些具体实施方式中，渗透压调节剂可以为非离子型渗透压调节剂或离子型渗透压调节剂，可以选自以下材料中的一种或多种：葡萄糖、甘露醇、山梨醇、甘油、乳糖、果糖、硫酸铵、甜菜碱、氯化钠、氯化钾、氯化钙、溴化钾。

[0019] 在一些具体实施方式中，药物剂型主体的基座和盖子通过卡扣、螺纹、榫卯、胶粘、铆接、超声焊接、热烫的方式相互配合。

[0020] 在一些具体实施方式中，药物剂型的主体包含两种或两种以上的材料。

[0021] 在一些具体实施方式中，药物剂型主体的基座包含顶部的开口，所述开口与所述盖子相接。在一些具体实施方式中，口服药物剂型基座的开口被设置成圆

形、椭圆形、矩形、多边形，例如三角形、四边形、六边形、八边形。在一些具体实施方式中，口服药物剂型基座的开口直径4mm至8mm。

[0022] 在一些具体实施方式中，药物剂型主体的基座包含底部，所述基座的底部为弧面。在一些具体实施方式中，口服药物剂型基座的底部包含允许液体流入的材料。在一些具体实施方式中，口服药物剂型基座的底部具有允许液体进入的孔隙/孔口。

[0023] 在一些具体实施方式中，药物剂型主体或基座的孔口直径0.1mm至2mm。在一些具体实施方式中，口服药物剂型主体或基座的孔口为一个或多个，具体为2,3,4,5,6,7,8,9,10,12,14,15,18,20,30个。

[0024] 在一些具体实施方式中，药物剂型基座的底部与基座顶部的开口所形成的通道为第一定向通道。在一些具体实施方式中，口服药物剂基座顶部开口的位置位于盖子底部与基座连接所在的截面。

[0025] 在一些具体实施方式中，移动构件为活塞。其中，所述可溶胀材料在液体(如胃液)存在的情况下，吸收液体膨胀，并推动活塞沿第一隔室至第二隔室的方向运动。

[0026] 在一些具体实施方式中，溶胀材料包括海藻酸钠(SA)、羟丙基纤维素(HPC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚环氧乙烷(PEO)、聚乙烯醇(PVA)、微晶纤维素(MCC)、交联羧甲基纤维素钠(CCNa)、羧甲基纤维素钠(CMC-Na)、聚乙烯基聚吡咯烷酮(PVPP)、羧甲基淀粉钠(CMS-Na)、聚乙二醇(PEG)或其混合物。

[0027] 在一些具体实施方式中，溶胀材料包括产气物质。在一些具体实施方式中，产气物质包括有机盐、无机盐或其混合物。在一些具体实施方式中，溶胀材料是弹簧。在一些具体实施方式中，溶胀材料外部包裹可溶蚀材料层。

[0028] 在一些实施方案中，可溶胀材料在暴露于胃肠液后体积至少膨胀约1.2倍。在一些实施方案中，可溶胀材料在30分钟内具有至少约1.2倍的体积膨胀率。

[0029] 在一些实施方案中，可溶胀材料室中的可溶胀材料的量至少为约5毫克。

[0030] 在一些具体实施方式中，可溶胀材料具有约10mm^3至约50mm^3的溶胀体积。

[0031] 在一些具体实施方式中，可溶胀材料可预先压制成型。在一些具体实施方式中，可溶胀材料的底部被配置成与基座底部相贴合的形状。在一些具体实施方式中，可溶胀材料的底部为弧面。

[0032] 在一些具体实施方式中，主体结构形成可溶胀材料室，可溶胀材料室进一步包括盖子和基座，其中，盖子与基座相配合形成可溶胀材料室的整体外部结构。在一些具体实施方式中，可溶胀材料室包括可溶胀材料、移动构件。

[0033] 在一些具体实施方式中，所述可溶胀材料室中的移动构件具有一定刚性和强度。在一些具体实施方式中，所述可溶胀材料室中的移动构件位于可溶胀材料和基座开口中间。

[0034] 在一些具体实施方式中，移动构件具有靠近溶胀材料的底部，以及靠近基座开口的顶部，在一些具体实施方式中，移动构件底部的表面积大于移动构件顶部的表面积。在一些具体实施方式中，移动构件底部的表面积等于移动构件顶部的表面积。在一些具体实施方式中，移动构件底部的表面积小于移动构件顶部的表面积。

[0035] 在一些具体实施方式中，移动构件被设置为圆柱体、“T”型台、棱柱、棱台、圆台、锥台。在一些具体实施方式中，移动构件顶部具有钩状结构。在一些具体实施方式中，移动构件底部是平整的。在一些具体实施方式中，移动构件底部具有凹槽。

[0036] 在一些具体实施方式中，盖子被配置为阻止溶胀材料、移动构件进一步移动，从而将臂保持在一个或多个伸展位置。

[0037] 在一些具体实施方式中，盖子可选择地与臂相连接。在一些具体实施方式中，盖子与臂被配置为互锁结构，包括插销、锁扣、枢轴。在一些具体实施方式中，所述盖子内部进一步包括与臂插销配合的销孔。

[0038] 在一些具体实施方式中，盖子具有顶部，所述盖子顶部形成主体结构外部的一部分。在一些具体实施方式中，盖子具有底部，所述盖子底部与基座相连接。在一些具体实施方式中，盖子具有侧面，所述盖子的侧面位于所述盖子顶部和底部之间表面。

[0039] 在一些具体实施方式中，盖子顶部设置孔口。在一些具体实施方式中，盖子顶部的孔口被配置为与臂靠近连接端的形状吻合。在一些具体实施方式中，盖子顶部孔口数量与臂的数量相同。在一些具体实施方式中，盖子顶部孔口为一个或多个，具体为2,3,4,5,6,7,8个。在一些具体实施方式中，盖子顶部的形状为三叶草型、四叶草型、花瓣型。在一些具体实施方式中，盖子顶部孔口的形状为喇叭形、矩形、圆拱门形。

[0040] 在一些具体实施方式中，盖子顶部是平整的。在一些具体实施方式中，盖子顶部设置加强筋。在一些具体实施方式中，盖子顶部的加强筋形状为“十”字型、“米”字型、“井”字型、网格型。

[0041] 在一些具体实施方式中，盖子的内表面与移动构件顶部的形状匹配。

[0042] 在一些具体实施方式中，盖子顶部的内表面与移动构件顶部的形状匹配。

[0043] 在一些具体实施方式中，盖子底部与基座顶部相配合。在一些具体实施方式中，盖子侧面的部分内表面与基座顶部的部分外表面相配合。在一些具体实施方式中，盖子侧面的部分外表面与基座顶部的部分内表面相配合。

[0044] 在一些具体实施方式中，盖子底部包含开口。在一些具体实施方式中，口服药物剂型盖子底部的开口被设置与移动构件顶部相同的形状。在一些具体实施方式中，口服药物剂型盖子底部的开口被设置成圆形、椭圆形、矩形、多边形，例如三角形、四边形、六边形、八边形。口服药物剂型盖子底部开口直径4mm至8mm。

[0045] 在一些具体实施方式中，盖子底部截面被设置为圆周上不连续的弧线。在一些具体实施方式中，盖子底部截面的弧线数量与臂的数量相同。在一些具体实施方式中，盖子底部截面的弧线数量为多条，具体为2,3,4,5,6,7,8条。在一些具体实施方式中，盖子底部截面被设置成完整形状。在一些具体实施方式中，盖子底部截面被设置成圆圈、圆环、椭圆、椭圆环、矩形、矩形环、多边形、多边形环。

[0046] 在一些具体实施方式中，盖子的底部与顶部之间所形成的通道为第二定向通道。

[0047] 在一些具体实施方式中，溶胀材料与液体(例如胃液)接触后吸水膨胀，推动移动构件沿第一通道移动至第二通道，直到移动构件移动到靠近盖子顶部，从而推动臂绕口服药物剂型的主体旋转，使得口服药物剂型由给药前缩紧状态变成展开状态。

[0048] 在一些具体实施方式中，口服药物剂型主体包括第一盖子、第二盖子，其中所述第一盖子包括第一顶面、第一底面，以及位于第一顶面和第一底面之间的第一侧面。第二盖子包括第二顶面、第二底面以及位于第二顶面和第二底面之间的第二侧面。在一些具体实施方式中，所述第二盖子的第二底面与基座的顶部相配合。在一些具体实施方式中，所述第一盖子的第一底面与第二盖子的第二顶面相配合。在一些具体实施方式中，所述第二盖子的第二底面与基座的顶部相配合，第一盖子的第一底面与第二盖子的第二顶面相配合。在一些具体实施方式中，所述第一盖子的第一侧面、第二盖子的第二侧面部分或全部与基座顶部内表面相配合。在一些具体实施方式中，所述臂与主体的连接部分位于第一盖子和第二盖子中间。

[0049] 在一些具体实施方式中，盖子侧面具有开孔。在一些具体实施方式中，盖子侧面开孔与盖子顶部的孔口相连通。在一些具体实施方式中，在口服药物剂型给药前缩紧状态下，盖子侧面开孔的形状与盖子和臂相接触的部分的形状相同。

[0050] 在一些具体实施方式中，组成药物剂型的部件与部件之间设置结合特征。在一些具体实施方式中，结合特征包括形状配合面或机械卡合组件或粘合剂。

[0051] 在一些具体实施方式中，粘合剂可选择地包括以下材料中的一种或多种：糊精、黄原胶、麦芽糊精、聚维酮、甲基纤维素、乙基纤维素、玉米朊、果糖、泊洛沙姆、海藻酸钠、预胶化淀粉、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、卡波姆、淀粉、阿拉伯胶、微晶纤维素、十二烷基硫酸钠、蔗糖、醋酸纤维素、聚山梨酯、葡萄糖、葡聚糖、可压糖、角叉菜胶、变性淀粉、西黄蓍胶、蜂蜜。

[0052] 在一些具体实施方式中，臂包括与主体接触的连接端。在一些具体实施方式中，臂包括在口服药物剂型给药前缩紧状态时，与盖子侧面开孔相配合的连接端。在一些具体实施方式中，臂包括口服药物剂型展开状态时，连接端向远离

主体方向延伸的延伸段。在一些具体实施方式中，臂包括口服药物剂型展开状态时，最远离主体的臂的末端。

[0053] 在一些具体实施方式中，臂的连接端与主体相连接。在一些具体实施方式中，臂的连接端与盖子相连接。

[0054] 在一些具体实施方式中，臂围绕旋转轴旋转，其中所述旋转轴的方向与臂的延伸方向互相垂直。

[0055] 在一些具体实施方式中，臂的连接端具有销子结构。所述臂连接端的销子与主体内部的销孔相互配合，使得臂可以围绕旋转轴旋转。在一些具体实施方式中，所述销子结构为圆柱形、棱柱，如三棱柱、四棱柱、五棱柱、六棱柱、八棱柱。

[0056] 在一些具体实施方式中，臂的连接端的宽度为0.5mm至2mm。在一些具体实施方式中，臂的连接端的宽度与臂的延伸段的宽度比值范围是1：0.5至1：5。在一些具体实施方式中，臂的连接端的宽度与臂的延伸段的宽度比值范围是1：1至1：5。臂的连接端的宽度与臂的长度比值范围是1：10至1：20。在一些具体实施方式中，臂的连接端被设置为“L”型。在一些具体实施方式中，口服药物剂型成展开状态时，臂的连接端可在盖子侧面的开孔内转动。在一些具体实施方式中，口服药物剂型成展开状态时，臂的连接端与移动构件顶部的钩状结构相配合。

[0057] 在一些具体实施方式中，口服药物剂型成展开状态时，臂的连接端设置臂靠近基座端的内角β，和臂靠近盖子顶部的内角γ。在一些具体实施方式中，臂内角β的度数为0° 至180° 。在一些具体实施方式中，臂内角β的度数为0° 至120° 。在一些具体实施方式中，臂内角β的度数为0° 至70° 。在一些具体实施方式中，臂内角β的度数为70° 至120° 。在一些具体实施方式中，臂内角γ的度数0° 至180° 。在一些具体实施方式中，臂内角γ的度数0° 至30° 。在一些具体实施方式中，臂内角γ的度数0° 至90° 。在一些具体实施方式中，臂内角γ的度数30° 至90° 。

[0058] 在一些具体实施方式中，臂的连接端形状为圆柱、圆锥、圆台、棱柱、棱锥、棱台。在一些具体实施方式中，臂的连接端宽度为0.5mm至2mm。在一些具体实

施方式中，臂的连接端长度为2mm至10mm。在一些具体实施方式中，臂的连接端设置有加强筋。在一些具体实施方式中，臂的加强筋厚度为1mm至3mm。

[0059] 在一些具体实施方式中，臂的延伸段形状为圆柱、圆锥、圆台、棱柱、棱锥、棱台。在一些具体实施方式中，口服药物剂型给药前缩紧状态时，臂的延伸段的外表面构成药物剂型的一部分外表面。在一些具体实施方式中，口服药物剂型给药前缩紧状态时，臂的延伸段的内表面靠近主体的中心轴。在一些具体实施方式中，臂的延伸段内表面具有凹部。在一些具体实施方式中，臂的延伸段宽度为2mm至5mm。在一些具体实施方式中，臂的延伸段长度为8mm至18mm。在一些具体实施方式中，臂的延伸段设置有加强筋。在一些具体实施方式中，臂的延伸段的加强筋厚度为1mm至3mm。

[0060] 在一些具体实施方式中，臂的末端呈弯曲状态。在一些具体实施方式中，臂的末端外表面为弧面。在一些具体实施方式中，臂的末端外表面为光滑连续的曲面。

[0061] 在一些具体实施方式中，臂至少两个，绕着同一口服药物剂型的主体旋转。在一些具体实施方式中，臂有2,3,4,5,6,7,8个。在一些具体实施方式中，臂包括第一臂、第二臂、第三臂和第四臂。

[0062] 在一些具体实施方式中，臂的长度5mm至22mm，具体为5，6，7，8，9，10，11，12，13，14，15，16，17，18，19，20，21，22mm。

[0063] 在一些具体实施方式中，臂设置成围绕主体轴分布。在一些具体实施方式中，臂在给药前缩紧状态时相互接触，成收拢状态。在一些具体实施方式中，臂在给药后展开状态时，由轴线向外展开，成花瓣形状。

[0064] 在一些具体实施方式中，臂给药后状态下，相邻两个臂之间的角度相等，取值范围为180°、120°、90°、72°、60°、45°。

[0065] 在一些具体实施方式中，定向通道被配置成通过可溶胀材料引导臂的运动。在一些具体实施方式中，定向通道内包括可溶胀材料、移动构件。在一些具体实施方式中，定向通道被配置成通过可溶胀材料推动移动构件移动，顶开臂使其展开的运动。在一些实施方式中，定向通道包括直形通道。在一些具体实施方

式中，定向通道包括弯曲型通道。在一些实施方式中，定向通道的横截面为圆形、椭圆形、方形、矩形、胶囊形。

[0066] 在一些实施方案中，药物剂型的给药后状态发生在将药物剂型施用给个体后2小时或更短的时间内。

[0067] 在一些实施方案中，药物剂型的胃滞留时间为约6小时至约3个月。

[0068] 在一些实施方案中，药物剂型在给药前状态下的最大交叉尺寸为24mm或更小。

[0069] 在一些实施方案中，药物剂型在给药后状态下的至少两个垂直尺寸为20mm或更大。

[0070] 在一些实施方案中，药物剂型的主体还包括中间柱，在所述给药前状态下，中间柱的沿轴线长度不超过所述臂的沿轴线长度。

[0071] 在一些实施方案中，中间柱上载有药物。

[0072] 在一些实施例中，药物剂型还包括约束构件，其被配置成给药前状态下抑制臂的伸展。在一些实施例中，约束构件为可溶蚀约束器，设置于药物剂型外侧。在一些实施例中，药物剂型可溶蚀约束器是完整的可溶蚀涂层，涂敷于药物剂型的外表面。在一些实施例中，可溶蚀约束器可以是局部的可溶蚀涂层，仅覆盖于臂的部分区域。在一些实施例中，口服药物剂型可溶蚀约束器是可溶蚀环。在一些实施例中，药物剂型可溶蚀约束器是胶囊壳、胶囊体、胶囊帽。

[0073] 在一些实施例中，可溶蚀约束器在施用给个体后约30分钟内被溶蚀。

[0074] 一些实施方式中，所述药物选自小分子化合物、多肽、蛋白质、核酸、抗体、含细胞的水凝胶、益生菌或类似物中的一种或多种。一些实施方式中，所述药物活性材料选自小分子化合物、多肽、蛋白质中的一种或多种。

[0075] 在一些实施方案中，药物选自利奥西呱、醋氯芬酸、比卡鲁胺、卡马西平、卡维地洛、克霉唑、桂利嗪、达那唑、氨苯砜、雌二醇、依折麦布、格列本脲、非诺贝特、灰黄霉素、布洛芬、伊曲康唑、酮康唑、甲芬那酸、萘普生、奈韦拉平、硝苯地平、呋喃妥因、醋酸诺美孕酮、苯妥英钠盐、吡罗昔康、吡喹酮、利福平、磺胺甲噁唑、甲氧苄啶、维拉帕米、左旋多巴、卡比多巴、普瑞巴林、阿哌沙班、托法替布、盐酸二甲双胍、西格列汀、双氯芬酸、环丙沙

星、加巴喷丁、利培酮、瑞舒伐他汀、盐酸美金刚、加巴喷丁、他喷他多、羟考酮、对乙酰氨基酚、左乙拉西坦、达格列净、阿立哌唑、来那度胺、吡格列酮、缬沙坦、沙库巴曲、西替利嗪、氯氮平、多潘立酮、双嘧达莫、复方硫酸庆大霉素、雷尼替丁、延胡索、维生素B2、诺氟沙星、地尔硫卓、罗匹尼罗、硫酸庆大霉素、米非司酮及其盐、立体异构体中的一种或多种。

[0076] 本文引用的所有参考文献，包括专利申请和出版物，均通过引用完整并入本文。

[0077] 本领域技术人员还将理解，可以在不偏离本公开范围的情况下对本文所述的实现的形式和细节进行更改。此外，尽管已经参照各种实现描述了各种优点、方面和对象，但本公开的范围不应受到参考这些优点、方面和对象的限制。

附图的简要说明

[0078] 图1示出了包含双臂结构的药物剂型，其中图1a示出了药物剂型缩紧状态的示例图，图1b示出了药物剂型展开状态的示例图。

[0079] 图2示出了包含三臂结构的药物剂型展开状态的侧面剖视图。

[0080] 图3示出了另一种三臂结构的药物剂型展开状态的侧面剖视图。

[0081] 图4示出了包含五臂结构的药物剂型展开状态的立体图。

[0082] 图5示出了臂的结构示意图。

[0083] 图6示出了移动构件的结构示意图。

[0084] 图7示出了盖的结构示意图。

[0085] 图8示出了基座的结构示意图。

[0086] 图9a至图9c示出了包含四臂结构的药物剂型展开状态的俯视图。

[0087] 图10示出了另一种四臂结构的药物剂型，其中图10a示出了药物剂型缩紧状态的示例图，图10b示出了药物剂型展开状态的示例图，图10c示出了药物剂型缩紧状态的示例图，图10d示出了药物剂型展开状态的示例图，。

[0088] 图11示出了另一种双臂结构的药物剂型，其中图11a示出了药物剂型缩紧状态的示例图，图11b示出了药物剂型展开状态的示例图。

[0089] 图12示出了药物剂型的展开测试结果图。

[0090] 图13a和图13b分别示出了臂的结构示意图。

[0091] 图14示出了四臂药物剂型展开状态图。

[0092] 图15示出了药物剂型在犬体内的X光影像图。

[0093] 图16示出了五臂药物剂型展开状态的示例图。

详细说明

[0094] 本文提供的口服药物剂型在某些方面包括可溶胀材料，在溶胀时，驱动口服药物剂型的整体尺寸的膨胀，使得口服药物剂型在胃中滞留一段所需的时间。本文提供的口服药物剂型至少部分基于发明人关于口服药物剂型设计和机制的独特观点和发现，这些设计和机制提供足够小的口服药物剂型以方便患者给药，并且在胃中具有足够的尺寸增加以抑制通过幽门所需的时间(即口服药物剂型在胃中滞留较长时间，例如，6小时至3个月)。在某些方面，本申请的口服药物剂型包括一个或多个通过溶胀材料的膨胀方式驱动的臂，其中，口服药物剂型在尺寸增加后保持足够的机械稳定性，以使其在胃中保持较长时间而不干扰正常的胃功能。本申请的药物剂型还可以被配置成在一种或多种药物的任何所需药物释放曲线(例如，速释曲线、缓释曲线、延迟-缓释曲线、脉冲释放曲线、零级释放曲线或其任意组合)之后从中释放药物。

[0095] 因此，在某些方面，提供一种用于胃滞留的口服药物剂型，该口服药物剂型包括：主体结构，所述主体结构形成可溶胀材料室；其中，可溶胀材料室包含可溶胀材料。臂，所述臂可操作的连接在主体上；所述臂通过由可溶胀材料提供的力绕着口服药物剂型的主体旋转；以及药物。其中，口服药物剂型被配置成具有紧密形式的给药前状态和具有提供胃滞留的展开形式的给药后状态，以及，口服药物剂型的给药后状态的展开形式是由于，至少部分地，在胃肠液存在下可溶胀材料的膨胀。

一、定义

[0096] 为了解释本规范，以下定义将适用，并且在适当的情况下，单数中使用的术语也将包括复数，反之亦然。如果以下任何定义与通过引用并入本文的任何文件相冲突，则以此处列出的定义为准。

[0097] 本文所用的术语“个体”是指哺乳动物，包括但不限于人、牛、马、猫科动物、犬科动物、啮齿动物、大鼠、小鼠、狗或灵长类动物。在一些实施例中，个体是人类个体。

[0098] 此处使用的术语“包括”、“拥有”、“包含”和“包括”以及其他类似形式及其语法等价物，旨在含义上等同并且是开放式的，因为这些词语中的任何一个或多个项目并不意味着是此类一个或多个项目的详尽列表，或仅限于列出的一个或多个项目。例如，“包含”组件A、B和C的物品可以由组件A、B和C组成(即仅包含)，也可以不仅包含组件A、B和C，还可以包含一个或多个其他组件。因此，意在和理解，“包括”及其类似形式，以及它们的语法等同物，包括“基本上由”或“由”组成的实施例的公开。

[0099] 此处使用的术语“主体轴”、“主体的中心轴”以及其他类似形式及其语法等价物，旨在表示长边方向上的中心轴线。

[0100] 此处使用的术语“垂直尺寸”以及其他类似形式及其语法等价物，旨在表示与最大交叉尺寸相垂直的药物剂型的尺寸。

[0101] 在提供一系列值的情况下，可以理解的是，除非上下文另有明确规定，否则该范围的上限和下限与该规定范围内的任何其他陈述或干预值之间的每个干预值，均包含在公开范围内，但须遵守所述范围内任何明确排除的限制。如果所述范围包括一个或两个限值，则不包括其中一个或两个包含限值的范围也包括在公开中。

[0102] 本文中对“关于”值或参数的引用包括(并描述)指向该值或参数本身的变体。例如，提及“关于X”的描述包括对“X”的描述。

[0103] 如本文所用，包括在所附权利要求书中，单数形式“一个”、“一”、“或”和“这”包括复数指称，除非上下文另有明确规定。

二、药物剂型

[0104] 在某些方面，本公开是针对药物剂型，旨在基于给药前和给药后剂型状态之间的几何差异，例如，一个或多个维度的大小变化，在个体中提供所需的滞留。在本文提供的描述的某些方面，举例说明了口服药物剂型，然而，应当理解，这种剂型的教导可以很容易地推导到其它药物剂型，例如适合于阴道或直肠

给药的剂型，甚至是其他在类似环境下药物剂型。在某些方面，本文提供的是用于胃滞留的口服药物剂型及其组分。本文提供的口服药物剂型被配置有可溶胀物质，包括由相同或不同物质组成的可溶胀物质的一个或多个部分，使得可溶胀物质在暴露于胃肠液时溶胀并提供一种力来驱动以增加口服药物剂型的大小。口服药物剂型尺寸的增加导致口服药物剂型在胃中滞留较长时间，因为它不能轻易地通过幽门。

[0105] 在一些实施方案中，药物剂型或其组分由于体液而发生膨胀。例如，在一些实施方案中，所述体液为胃肠液。

[0106] 在一些实施方案中，提供的是用于胃滞留的口服药物剂型，该口服药物剂型包括：主体结构，所述主体结构形成可溶胀材料室，其中，可溶胀材料室包含可溶胀材料；臂，所述臂可操作的连接在主体上；所述臂通过由可溶胀材料提供的力绕着口服药物剂型的主体旋转；以及药物；其中，口服药物剂型被配置成具有紧密形式的给药前状态和具有提供胃滞留的展开形式的给药后状态，以及，口服药物剂型的给药后状态的展开形式是由于，至少部分地，在胃肠液存在下可溶胀材料的膨胀。

[0107] 在一些具体实施方式中，可溶胀材料是化学材料；在一些具体实施方式中，可溶胀材料室包括可溶胀材料、移动构件和孔口，其中移动构件具有一定的刚性，可溶胀材料推动其向孔口移动，从而推动臂展开；在一些具体实施方式中，移动构件被推到孔口之外；在一些具体实施方式中，移动构件沿孔口方向移动，直到被盖子挡住；在一些具体实施方式中，移动构件具有比溶胀材料更强的刚性。

[0108] 在一些实施方案中，提供一种用于胃滞留的口服药物剂型，该口服药物剂型包括：主体结构，所述主体结构形成可溶胀材料室；其中，可溶胀材料室包含可溶胀材料；其中，所述可溶胀材料至少部分地用半透膜包裹；第一臂、第二臂、第三臂和第四臂，所述臂可操作的连接在主体上；其中第一臂、第二臂、第三臂、第四臂被配置成使得每个臂通过由可溶胀材料提供的力围绕主体轴方向旋转；其中口服药物剂型被配置成具有紧密形式的给药前状态和具有提供胃

滞留的扩展形式的给药后状态，并且其中口服药物剂型的给药后状态的扩展形式是由于，至少部分地，在胃肠液存在下膨胀可溶胀材料。

[0109] 在一些实施方案中，提供一种用于胃滞留的口服药物剂型，该口服药物剂型包括：主体结构，所述主体结构形成可溶胀材料室；其中，可溶胀材料室包含可溶胀材料和移动构件结构。其中，主体结构包括基座、盖子以及基座的底部与基座顶部的开口所形成的定向通道；所述基座由半透膜构成。所述臂包括第一臂、第二臂、第三臂和第四臂，所述臂可操作的连接在主体上；可溶胀材料吸收液体膨胀，提供的力推动移动构件在定向通道移动至靠近盖子顶部，其中第一臂、第二臂、第三臂、第四臂被配置成使得每个臂通过移动构件推动围绕主体轴方向旋转；其中口服药物剂型被配置成具有紧密形式的给药前状态和具有提供胃滞留的扩展形式的给药后状态，并且其中口服药物剂型的给药后状态的扩展形式是由于，至少部分地，在胃肠液存在下膨胀可溶胀材料。

[0110] 在一些实施方案中，提供的是用于胃滞留的口服药物剂型，该口服药物剂型包括：主体结构，所述主体结构形成可溶胀材料室；其中，可溶胀材料室包含可溶胀材料；臂，所述臂可操作的连接在主体上；所述臂通过由可溶胀材料提供的力绕着口服药物剂型的主体旋转；以及药物。口服药物剂型进一步包括可溶蚀约束器，其被配置成给药前状态下抑制臂的伸展。其中，口服药物剂型被配置成具有紧密形式的给药前状态和具有提供胃滞留的展开形式的给药后状态，以及，口服药物剂型的给药后状态的展开形式是由于，至少部分地，在胃肠液存在下可溶胀材料的膨胀。

[0111] 如本文所述，口服药物剂型包括多个机构模块，可以相互配合组装或者一体成型，下面提供了其他部分，以教导与口服药物剂型提供胃滞留有关的示例机制，以及口服药物剂型的某些方面。这种模块化描述并不旨在限制本文所提供的描述的范围，并且基于本文提供的教学，本领域普通技术人员将容易理解，该描述包括将模块组合在一起以形成具有胃滞留的口服药物剂型的任意组合。

A.药物剂型示例

[0112] 为了说明和解释本文提供的主题，下面描述某些药物剂型，例如口服药物剂型。如前所述，本文所描述的基本教义使各种活动的臂机制能够提供口服药物

剂型的尺寸增加，使得口服药物剂型在所需的时间段内不容易通过幽门，从而表现出胃滞留期。在某些方面，本文所教导的口服药物剂型包括用于给药后尺寸增加的机制。

[0113] 在图1的药物剂型示例。如图1a所示的给药前状态，药物剂型呈紧缩状态。从外部看，包括主体1，臂2。主体1包括隔室单元，隔室单元是指该主体内部形成的一个或多个空腔，空腔与主体外部可联通或不联通。臂2的一端与主体连接，另一端朝远离主体的方向延伸。该药物剂型被设计为具有两种形态，给药前的紧缩形态以及给药后的扩展形态。药物进入个体后根据不同的用途和设计，将在5分钟至120分钟内从紧缩形态转变为展开形态。该主体1的隔室单元内包括可膨胀材料5以及移动构件6。可膨胀材料在预先设置的触发条件到达时发生形变，如体积增大或长度增加，促使移动构件6移动。移动构件6受到可膨胀材料的挤压后，产生运动的力并推动臂2移动或发生转动，药物剂型从紧缩形态变化成扩展形态，如图1b所示。该可膨胀材料5可以是溶胀片，吸收水分后增大；也可以是产气片，吸收水分或其他物质后释放气体；还可以是弹簧结构。在一些实施方案中，臂2可绕主体1旋转，臂2与主体连接的部件位于隔室单元的第二隔室4中。可膨胀材料5和移动构件6位于隔室单元的第一隔室3中。第一隔室3和第二隔室4中间有孔口，移动构件6可通过孔口从第一隔室3进入第二隔室4，推动臂2绕主体1转动，直至药物剂型呈展开状态。

[0114] 在一些具体实施方式中，臂2与主体1连接的部件位于隔室单元的第二隔室4中，第二隔室4包括至少一个孔，臂2的一端位于第二隔室4中，另一端自孔中延伸至主体1之外。在另一种实施方式中，臂2与主体1连接的部件位于第二隔室4的外部。第二隔室4包括至少一个孔，移动构件6可以自该孔中延伸至主体1之外。药物剂型被置于流体环境下时，流体可以经由该孔进入隔室单元。

[0115] 在一些具体实施方式中，第一隔室3和第二隔室4具有无缝过渡。在一些具体实施方式中，第一隔室3和第二隔室4的空间大小不一致，优选地，第一隔室3的空间大于第二隔室4的空间。在一些具体实施方式中，该药物剂型的展开时从一个臂的末端到药物剂型最远处的长度不小于12mm。更优选的是，该药物剂型的展开长度是指从一个臂的末端到最远臂的末端长度，且展开长度不小于15mm或不

小于20mm，或不小于25mm，或不小于30mm。该药物剂型的紧缩状态下最大长度，不大于10mm，或不大于14mm，或不大于16mm，或不大于18mm，或不大于20mm，或不大于22mm。

[0116] 在一些具体实施方式中，为了该药物剂型作为口服药物剂型时，不会造成使用者的吞咽困难，以及在胃中滞留时避免穿过胃幽门，该口服药物剂型在扩展状态下最大尺寸大于紧凑状态下的最大尺寸。在优选实施方式中，扩展状态下的最大尺寸是紧凑状态下最大尺寸的2倍或更小；或者在另一种优先实施方式中，扩展状态下的最大尺寸是紧凑状态下最大尺寸的1.9倍或更小；或者在另一种优先实施方式中，扩展状态下的最大尺寸是紧凑状态下最大尺寸的1.8倍或更小；或者在另一种优先实施方式中，扩展状态下的最大尺寸是紧凑状态下最大尺寸的1.7倍或更小；或者在另一种优先实施方式中，扩展状态下的最大尺寸是紧凑状态下最大尺寸的1.6倍或更小；或者在另一种优先实施方式中，扩展状态下的最大尺寸是紧凑状态下最大尺寸的1.5倍或更小；或者在另一种优先实施方式中，扩展状态下的最大尺寸是紧凑状态下最大尺寸的1.4倍或更小；或者在另一种优先实施方式中，扩展状态下的最大尺寸是紧凑状态下最大尺寸的1.3倍或更小；或者在另一种优先实施方式中，扩展状态下的最大尺寸是紧凑状态下最大尺寸的1.2倍或更小；或者在另一种优先实施方式中，扩展状态下的最大尺寸是紧凑状态下最大尺寸的1.1倍或更小。

[0117] 图2是本发明所提供另一种药物剂型的实现结构。该药物剂型包括三个臂2a、2b、以及2c。在本实施例中臂2的连接端通过主体的开口7进入到第二隔室4，该开口7也可以同时作为流体的入口。本实施例中的主体1可以通过注塑或3D打印的方式一体成型。臂2也可以在3D打印的过程中和主体1同时通过层层堆叠的方式打印成型。三个臂2a、2b、以及2c两两之间角度相同，彼此相距60° 。

[0118] 如图2所示，该药物剂型包括中心轴ca，该药物剂型在紧凑状态下沿中心轴ca方向延伸，该药物剂型在扩展状态下，臂的中心轴aa与药物剂型的中心轴基本垂直。三个臂几乎位于同一平面。在其他可选实施例中，该药物剂型在扩展状态下，臂的中心轴aa与药物剂型的中心轴ca形成的角度可以为锐角、直角或钝角，优选范围为45° 至155° ，更优选的范围在60° 至135° ，或75° 至120° 。三个

臂与中心轴的角度也可以相同或不同，即在侧视图的情况下，三个臂的最高点可以在同一直线或不位于同一直线。

[0119] 在图2所示的实施例中，臂2自中心轴ca的方向依次包括与主体连接的连接端21、延伸段22以及末端23。在一些实施方案中，连接端21、延伸段22以及末端23的厚度不同。在一些实施方案中，可以将药物载于延伸段22。在一些实施方案中，连接端21通过枢轴的方式与主体连接。延伸段22的外侧面22a与臂2a的中心轴aa几乎平行，连接端21的外侧面21a与中心轴aa形成小于30° 的夹角，更优选的范围为小于20° 的夹角。

[0120] 图3是本发明所提供另一种药物剂型的实现结构。该药物剂型包括三个臂2a、2b以及2c。该药物剂型结构包括主体1，以及与主体1连接的臂2a、2b以及2c。在本实施例中臂2的连接端通过主体的开口7进入到第二隔室4，除了开口7以外，主体1上包括一个以上的进水口10。在一种优选实施例中，进水口10与第一隔室联通。在另一种优选实施例中，多个进水口10分别与第一隔室与第二隔室联通。臂2自中心轴的方向依次包括与主体连接的连接端21、延伸段22以及末端23。在本实施例中，臂2的末端23包括凸起211。当臂2在紧凑状态下，三个臂2a、2b、2c的末端凸起211相互抵靠，用于抵抗该药物剂型因自身内应力或外力导致的变形，延长货架时间。优选地，该凸起211的外轮廓呈现三角形或等腰梯形，该结构下臂在抵御变形的同时不会干扰彼此的展开。优选地，该凸起211的外轮廓圆滑过渡，该结构下臂在开展至生物体腔后不会对粘膜表面造成物理损伤，药物滞留过程中无出血风险，安全性更高。

[0121] 在一些实施方案中，药物剂型在紧凑状态下的外轮廓线可以视为外表面。优选地，该外轮廓呈胶囊的形状，也可以根据需要设计为圆柱形、圆形等不同的形状。该药物剂型在紧凑状态下的外表面不含药，或药物不暴露于外表面。当该药物剂型被置于含液态水的环境中时，药物剂型的内部推动装置开始工作，可膨胀材料吸水后膨胀，推动可动臂旋转。可动臂一旦开始旋转，紧凑状态开始向扩展状态转变，位于药物剂型内部的含药部件开始暴露于含水环境中，药物开始按照预设方式进行释放。含药部件可以根据需要，载于药物剂型的任意位置，如可动臂上，或可动臂所形成的空腔中，或主体等等。

[0122] 图4是本发明所提供另一种药物剂型的实现结构。该药物剂型包括五个臂。如图4所示，五个臂两两之间角度一致，在扩展状态下，两个臂之间的角度α为36°。该药物剂型包括沿Z轴方向延伸的主体1，主体包括内部腔室以及容纳于内部腔室中的可膨胀结构，所述内部腔室包括流体入口。该药物剂型在紧凑状态下，五个臂均沿Z轴方向延伸，该药物的臂张开后，臂绕XY轴延伸，即沿与XY轴平行或呈一定夹角的方向延伸。在优选实施例中，多个臂所在的平面与XY轴所在的平面平行或重合，在其他实施例中，多个臂的延伸方向可以与XY轴所在的平面具有一定角度。如果多个臂延伸方向与XY轴所在的平面的角度一样，那么会呈现出类似于圆锥或喇叭口的形状。如果多个臂延伸方向与XY轴所在的平面的角度不同，意味着每个臂在Z轴上的高度也会不同。在一些实施方案中，如果多个臂延伸方向与XY轴所在的平面的角度不同，意味着每个臂在Z轴上投影的高度也会不同。

[0123] 该实施例中，药物位于臂上。在一种实施方案中，将药物(API)和聚合物或仅药物形成药物颗粒55。药物颗粒55的制备方法可以采用现有技术，比如将药物掺入聚合物基质中通过热熔挤出的方式形成药物颗粒，或者采用熔化和浇铸的方式制备。药物颗粒55的大小和尺寸可以从纳米级到毫米级。可以根据本领域的公知常识，按照药物的选择、溶解度、释放曲线等要求设计药物颗粒的尺寸以及载药量。在一种实施方案中，药物颗粒可以均匀地分布在臂上，根据臂的溶蚀情况持续地释放。在一种实施方案中，药物颗粒可以分布在臂的表面上。在一种实施方案中，药物颗粒可以位于臂的凸起和连接端。

[0124] 药物颗粒55的每一颗均含有药物以及基质。基质材料可以是水溶性基质或水不溶性材料。基质材料可以是微晶纤维素、合成聚合物，诸如聚(氯乙烯)、聚(乙酸乙烯酯)、乙酸乙烯酯与乙烯的共聚物、聚苯乙烯等。基质材料还可以包括释放调节剂，如羟丙基纤维素(HPC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素、聚(N-乙烯基-2-吡咯烷酮)(PVP)、聚(氧化乙烯)(PEO)、聚(乙烯醇)(PVA)、黄原胶、角叉菜胶、乳糖、蔗糖、葡萄糖及甘露糖醇以及其它此类天然与合成材料。

[0125] 图5至图8是在一种实施方案中组成该药物剂型的各个部件的结构示意图。

[0126] 图5是可动臂的结构示意图。如图5所示，可动臂2包括连接端21、延伸段22、末端23。在一种实施方案中，末端23延伸出凸起211。连接端21包括与主体连接的枢轴233,以及与枢轴连接的颈部232。颈部232与延伸段22通过过渡段231连接。在一些实施方案中，颈部的宽度可以和延伸段22、过渡段231的宽度相同。在一些实施方案中，颈部的宽度可以比延伸段22略窄。发明人发现，如果将延伸段的宽度与颈部的宽度的比值范围设置在小于等于5：1的范围内，既可满足力学强度要求，也可以最大程度降低可动臂在展开过程中受到的干扰。在一种实施方案中，该可动臂2的延伸段22包括载药槽221，可以用于填充单独的药物或药物与其他药用辅料的混合物。在一种实施方案中，可以将药物或药物与其他药用辅料的混合物设置在可动臂2表面。在一种实施方案中，可以药物或药物与制备可动臂2的材料共混后形成。

[0127] 连接端21的枢纽位置相邻处包含推动件234。推动件234用于与移动构件抵接，当移动构件定向移动时，推动该推动件234绕枢轴转动。推动件234包括与连接端21连接的底面以及侧面234a。在一种优选实施例中，推动件234包括四个侧面234a，四个侧面234a分别或同时呈三角或梯形。在一种优选实施例中，推动件234为半球形构件。

[0128] 可动臂的凸起211、末端23、延伸段22的设计均倒圆角或钝化处理，所有与体腔的接触面或接触角均无尖锐处，提高药物制剂安全性。

[0129] 图6a和图6b是移动构件的不同的结构示意图。如图6所示，移动构件6包括底部件61和顶部件62。在一种优选实施例中，底部件61的最大宽度大于顶部件。在一些实施方案中，底部件61的底面形状为圆环形、圆形。顶部件为圆柱体。在一种优选实施例中，底部件61与顶部件62之间倒圆角，顶部件62还包括弧顶64。在一种优选实施例中，顶部件62的顶面为平面。移动构件的顶部件62主要起导向作用，当第一隔室内的可膨胀材料体积发生变化时，移动部件6的底部件61任意一点的受力都可以转换为移动部件6的定向位移。在一些优选实施例中，移动构件6的底部件61与第一隔室内部空间相匹配，即底部件61的形状与第一隔室形状相同，底部件61的底面尺寸略小于第一隔室截面尺寸，以保证移动构件的移动方向基本平行或重合于中心轴。在一些优选实施例中，顶部件62的高度大于等于

臂连接端底面的高度，以防止药物制剂的移动构件6从第二隔室再次回到第一隔室。

[0130] 在一种优选实施例中，移动构件6的整体外轮廓呈圆柱形，即底部件61与顶部件62的形状和尺寸一致。在一种优选实施例中，移动构件6的整体外轮廓呈柱形，侧面包括结合特征。在本实施例中，结合特征是位于移动构件6侧面的至少一个凹槽或凸棱65。在该实施例中，第一隔室具有与移动构件6相匹配的同样形状的侧壁，凸棱65容纳于侧壁所形成的空间中，或侧壁容纳于凹槽65所形成的空间中。当第一隔室内的可膨胀材料体积发生变化时，移动构件6从第一隔室移动至第二隔室，当移动构件6完全进入第二隔室时，凹槽或凸棱65阻止移动构件6退回第一隔室。图7是盖的结构示意图。如图7所示，盖8包括开口7，开口7的数量与臂的数量一致。盖8的内部包括空腔形成第二隔室4。在紧凑状态下，第二隔室4用于容纳可动臂的连接端的至少一部分，如推动件。在展开状态下，第二隔室4用于容纳移动构件6的至少一部分。盖8包括上顶面83，以及位于第二隔室4内部的下顶面。下顶面的形状与移动构件的弧顶、顶部件62的形状相匹配。当移动构件从第一隔室3进入到第二隔室4时，推动件234受到移动构件6的力，绕枢轴旋转并从第二隔室4的空间中转动至开口7处。因为下顶面的形状与移动构件的弧顶、顶部件62的形状相匹配，当移动构件进入到第二隔室4后，无法再退回至第一隔室3。在一些优选实施例中，第二隔室4的下顶面还可以进一步包含用于固定移动构件的结合特征，该结合特征可以是机械结构、粘合剂、磁吸结构或其他方式。比如可以在第二隔室4内的下顶面设置卡合盲孔或卡合通孔，移动构件的顶部件上设置与该卡合盲孔或卡合通孔形状一致的卡扣。当移动构件的卡扣进入卡合孔时，除非施加过度外力，否则两者不能分离。

[0131] 在另一种盖8的实现方式中，盖8的开口仅有一个，移动构件6的顶部件62可以从开口中伸出并与位于盖8外表面的臂抵接。臂受力后移动或旋转，使药物剂型从紧凑形式的给药前状态变化为扩展形式的给药后状态。该实现方式中，臂可以具有铰链与盖8的外表面连接。

[0132] 第二隔室4上设置枢轴孔82，用于容纳臂的枢轴。在一些优选实施例中，第二隔室4、枢轴孔82通过开口7联通外部空间。盖8还包括若干卡扣81，用于与基座

相结合。在一些优选实施例中，开口7的宽度包括靠近外侧面的第一宽度L1以及靠近中心的第二宽度L2，其中L1大于等于L2，用于减少臂张开过程中可能产生的与盖8之间的接触和摩擦。

[0133] 在另一种优选实施例中，盖8可以由一体式结构设计为上盖与下盖。上盖与下盖闭合时形成第二隔室与枢轴孔。下盖可以为环状结构或底面，环状结构或底面的形状与尺寸可以与移动构件的顶部件的上表面相配合。与移动构件的结合特征也可以设计在下盖的底面。

[0134] 图8是基座的结构示意图。如图8所示，基座9包括形成第一隔室3的壁91，以及位于壁91上的进水口10。基座9还包括卡扣槽91，用于与盖8的卡扣连接。

[0135] 图5至图8中的组成该药物剂型的各个部件均可由药用辅料组成，可以选自以下材料的一种或多种：甲基丙烯酸铵共聚物、甲基丙烯酸铵B型共聚物、硬脂酸、乙基纤维素(EC)、二氧化钛、邻苯二甲酸醋酸纤维素(CAP)、聚丙交酯−共乙交酯(PLGA)、乙烯−醋酸乙烯共聚物、聚乙烯(PE)、聚己内酯(PCL)、聚乳酸(PLA)、醋酸丁酸埃洛酮糖(CAB)、醋酸纤维素(CA)、聚醋酸乙烯酯(PVAc)、聚乙烯醇缩醛二乙氨基乳酸酯(AEA)、聚甲基丙烯酸丁酯−共−(2−二甲氨基乙基)甲基丙烯酸酯−共−甲基丙烯酸甲酯)和聚(丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸三甲基氨乙酯氯化物)或其组合。各个部件的材料组成还可以包括增塑剂和另一种添加剂中的任意一种或多种，例如，填料、粘合剂、润滑剂、助流剂和崩解剂。在一些具体实施方式中，添加剂选自粘土、SiC纳米颗粒、Ni粉体、碳纳米管、碳纤维、炭黑、石墨烯、金属氧化物(例如Fe_3O_4、TiO_2、ZnO)、银(Ag)纳米颗粒、金(Au)纳米颗粒、银和金纳米颗粒、纳米棒、纳米晶须、纳米线和纤维素纳米晶体。在一些实施例中，组成该药物剂型的各个部件均可以由可显影材料制成，或包含可显影材料所形成的部件。

[0136] 在另一种优选实施例中，基座9的壁由半透性材料或半透膜组成。采用半透性材料或半透膜制成的基座9上不设置进水口10。

[0137] 图9是本发明所提供另一种药物剂型的展开结构的俯视图。该药物剂型包括四个臂。图9a中的药物剂型包括主体，臂20a、20b、20c、20d。在展开结构的俯视图状态下，可以看到该臂的连接端201通过开口700与主体连接。连接端包括推动

件260。延伸段240的宽度大于连接端201的宽度。在一些实施方案中，延伸段240的内侧面可以设置一个或多个载药槽240。如图9a所示，在展开结构的俯视图状态下，可以看到载药槽240暴露于与药物剂型的中心轴ca相垂直的平面，有利于精准地控制药物的释放。在紧凑状态下，四个臂合拢，载药槽240位于四个臂的内部空间中，药物剂型的外表面无药物暴露。在本实施例中，载药槽240的底部包括显影层，位于显影层上方的是含药层。显影层可以在药物进入人体或动物体后追踪药物的臂的展开情况及在不同位置的停留。

[0138] 在另一种优选实施例中，主体内的隔室也可以作为载药槽，药物可通过开口700或其它通孔释放。

[0139] 如图9b所示，在一些实施方案中，该药物剂型还包括加强筋。比如在主体的上顶面设置加强筋301，或在臂的连接端的内侧面设置加强筋302，或在臂的连接端的外侧面设置加强筋302。

[0140] 加强筋的形状可以是“一”字型、“十”字型、“米”字型、“井”字型、“Ω”字型、“U”字型、网格型。

[0141] 如图9c所示，在一些实施方案中，该药物剂型的加强筋302设置于臂20a、20b、20c、20d的颈部。臂在展开状态下，位于颈部的加强筋302抵靠或接近主体的外壁，具有更好的抗侧弯曲性。在一些实施方案中，该药物剂型的加强筋301设置于主体的盖的内壁。

[0142] 图10a以及图10b是本发明所提供另一种药物剂型的实现结构，包括紧凑状态下的剖视图以及展开状态下的剖视图。该药物剂型包括四个臂。该药物剂型包括主体，臂20a、20b、20c、20d(图中未示出)。主体包括基座30、盖40以及推动柱塞50。在紧凑状态下，推动柱塞50位于第一隔室70中。臂20a、20b、20c、20d包括连接端和远离连接端的凸起211。臂包括位于连接端的旋转中心Ra，臂可绕旋转中心Ra转动45° 至135° 。连接端包括外侧面200a，底面200b，内侧面200c。底面200b和内侧面200c延伸形成了推动件90。在一些优选实施例中，在紧凑状态下，连接端的外侧面200a与主体的外侧面42基本持平。在一些优选实施例中，在紧凑状态下，连接端的外侧面200a不超过主体的外侧面42。连接端的外侧面200a与底面200b所构成的角度β大于等于90° ，以便于旋转中心Ra更靠近中心轴的

方向。连接端底面200b和推动件侧面200c之间的角度γ小于90°，更优选地小于60°。紧凑状态下，连接端的推动件90位于第二隔室80。展开状态下，连接端绕Ra转动，推动件90从第二隔室80运动至开口所在位置。

[0143] 图10c所提供另一种四臂药物剂型的紧凑状态下的剖视图。该药物剂型包括主体，臂20a、20b、20c、20d(图中未示出)。主体包括位于第一隔室的可膨胀材料5，移动构件6以及位于主体上的进水口10。主体还包括第二隔室，第二隔室容纳臂的连接端200。臂上包括容纳于载药槽中的药物组件800。移动构件6的内部可以包括空腔，空腔中可以装载药物组件800。在一些优选实施例中，移动构件6的空腔的开口有且仅有一个，空腔的开口朝向可膨胀材料5。该药物剂型进入人体或动物的体腔后，体液通过进水口10与可膨胀材料5接触，可膨胀材料5膨胀后推动移动构件6进入第二隔室。臂的连接端200被移动构件6推动而展开。臂上的药物组件800可以是速释药物组件也可以是缓释药物组件，并在臂展开后释放。可膨胀材料5可以选自可膨胀后溶蚀的材料，可以根据需要的滞留时间选择特定的溶蚀速率。可膨胀材料5全部或部分溶蚀后，体液进入到移动构件6的空腔，位于空腔内的药物组件800开始释放。

[0144] 在一些优选实施例中，臂的连接端的外周侧面200a上包括加强筋303。该加强筋303在臂展开后可以作为臂与主体之间的结合特征。在一些优选实施例中，加强筋303用于提供臂在展开状态下的稳定性。臂自紧凑形式的给药前状态，绕枢轴旋转90°后达到给药后的扩展状态，加强筋303与主体的外表面抵接，即加强筋303与主体外表面接触。当药物剂型位于人体胃部，受到外力影响，如胃部蠕动或食物因素导致臂过度受力时，加强筋303可以分担受力，提供整体展开结构的稳定性。

[0145] 在一些优选实施例中，连接端底面200b包括结合特征280，用于与推动柱塞50上的结合特征相结合。在展开状态下，推动柱塞50自第一隔室70移动至第二隔室80，且推动件90同步从第二隔室80运动至开口所在位置，推动柱塞50结合特征与连接端底面200b的结合特征280相配合，完成臂的锁合，使臂无法从第二隔室80回到第一隔室70。在一些优选实施例中，推动柱塞50结合特征和/或连接端底面200的结合特征280可以采用可溶蚀材料制成，当预设的滞留时间达到时，结合特

征消失，推动柱塞50可由第二隔室80重新回到第一隔室70，臂20a、20b、20c、20d无外力支撑，即可随外部环境实现收缩或闭拢，滞留结束。

[0146] 在一些优选实施例中，推动柱塞50上的结合特征为环形凹槽，环形凹槽沿推动柱塞50的外表面延伸一整圈，该实施例可以克服推动柱塞50在第一隔室70和/或第二隔室80中绕中心轴转动导致的结合特征失效。

[0147] 在一些优选实施例中，推动柱塞50的外周面可以具有粘合剂，粘合剂可以与臂的底面相结合，支撑臂位置展开形态。粘合剂选自以下材料中的一种或多种：糊精、黄原胶、麦芽糊精、聚维酮、甲基纤维素、乙基纤维素、玉米朊、果糖、泊洛沙姆、海藻酸钠、预胶化淀粉、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、卡波姆、淀粉、阿拉伯胶、微晶纤维素、十二烷基硫酸钠、蔗糖、醋酸纤维素、聚山梨酯、葡萄糖、葡聚糖、可压糖、角叉菜胶、变性淀粉、西黄蓍胶、蜂蜜。

[0148] 在一些优选实施例中，还可以将结合特征设置在主体的内部空间中，如基座30的内壁上，比如将基座30所形成的第一隔室70的内壁设置具有倾斜角度的坡段，当推动柱塞50沿坡段从第一隔室70进入第二隔室80后，因坡段的存在，不能返回第一隔室70。

[0149] 在一些优选实施例中，臂20a、20b、20c、20d的凸起211在紧凑状态下两两接触。在另一些优选实施例中，臂20a、20b、20c、20d的凸起211之间存在可溶蚀部件，可溶蚀部件的形状可以是与凸起211形状相匹配的四边形，用于将臂保持在紧凑状态下，避免在给药前或给药过程中提前张开。

[0150] 在一些优选实施例中，整个药物剂型可以装载在胶囊壳中，胶囊裂开、溶解或崩解后，水分才可以从流体入口进入可膨胀材料室中。

[0151] 在一些优选实施例中，如图10d所示，移动构件6的形状也构成结合特征。在一种优选实施例中，移动构件6包括底部件61和顶部件62。在该实施例中，顶部件62为平顶。顶部件62的高度值大于或等于臂连接端底面200b的长度值。在一种优选实施例中，顶部件62的高度值约为臂连接端底面200b的长度值的1.1倍至1.3倍。通过顶部件62的高度值大于等于臂连接端底面200b的长度值可以防止移动构件6在与臂的连接端结合后重新回到第一隔室。在一种优选实施例中，移动构件

6的顶部件62的外周面与底部件61的顶面之间形成小于或等于90° 的夹角。在一种优选实施例中，该夹角δ的取值范围为89° 至70° 。

[0152] 图11a以及图11b是本发明所提供另一种药物剂型的实现结构的紧凑状态下的剖视图以及展开状态下的剖视图。如图11a所示，该药物剂型包括主体1010，可动臂1020，主体形成第一隔室1030，以及第二隔室1040。第一隔室1030和第二隔室1040通过孔口联通。可膨胀材料1050位于第一隔室1030中。在紧凑状态下，第一隔室1030中还包括移动构件1060。移动构件1060的形状可以是柱塞，也可以是中空筒状，还可以是其他可以合理容纳于第一隔室1030的形状。

[0153] 在一些实施方案中，主体1010的上顶面还设置中间柱1011。中间柱1011可以增强药物剂型的力学性能，并且在药物剂型从紧凑到扩展状态时，沿中心轴的长度也保持在预设范围内。在双臂药物剂型的结构中，含有中间柱1011的设计可以使该药物剂型在展开状态下至少沿YZ平面伸展。在三臂或更多臂药物剂型的结构中，含有中间柱1011的设计可以使该药物剂型在展开状态下同时沿XY、YZ平面伸展。

[0154] 在一些实施方案中，中间柱1011为载药柱。中间柱1011上可以设置至少一个载药槽，或者在中间柱表面上涂敷载药层，或者中间柱整体为含药物颗粒的可溶蚀结构，或者中间柱为包括含药层和可溶蚀结构的层状结构等等。

[0155] 在一些实施方案中，在紧凑状态下，中间柱1011位于多个臂1020所形成的容纳空间中，中间柱1011的长度小于臂的长度。在展开状态下，臂1020移动后中间柱1011的药物暴露于体液，药物开始释放。

[0156] 在一些实施方案中，该药物剂型还包括约束构件1070。约束构件1070可以设计为胶囊壳、约束环、约束带、约束盖等等。在优选实施例中，约束构件1070由能短时间溶解的材料制成，如聚乙烯吡咯烷酮、TEC、明胶、羟丙基甲基纤维素、普鲁兰多糖等。在不同的实施例中，也可以通过约束构件的几何特征控制约束时间的长短。

[0157] 在一些实施方案中，约束构件1070可以在45分钟内解除对可动臂运动的抑制。在更优选的实施方案中，约束构件1070可以在35分钟内解除抑制，或者在25分钟内解除抑制。在更优选的实施方案中，约束构件1070的约束时间不少于5分钟，

或者不少于8分钟，或者不少于12分钟，或者不少于15分钟。合适的解除抑制的时间，可以确保药物不会提前在口腔或食道内展开，并且到达预定位置后迅速从紧凑状态转换为扩展状态，防止紧凑状态下从胃部幽门中离开。

[0158] 在一些实施方案中，口服药物剂型的部分可以生产，例如通过三维打印、注塑成型、超声波焊接或它们的任意组合，然后组装以形成给药前口服药物剂型。例如，在一些实施方案中，基座、盖子、活动手臂可以分别制备，并且这些组分随后被组装以形成口服药物剂型。

B.药物剂型的成分及其材料

[0159] 本文中描述的药物剂型包含一种或多种特征，这些特征产生一种力，该力有助于药物剂型的给药前状态向给药后状态的变化。在一些实施方案中，药物剂型包括可溶胀材料。本文中描述的可溶胀材料被配置成在胃肠液存在下膨胀并产生施加在臂上的力，或与该溶胀材料推动移动构件在定向通道内向盖子顶部移动，施加在臂上的力使得臂绕主体旋转展开成花瓣形态，使得口服药物剂型转变为展开的给药后形式。

[0160] 在一些具体实施方式中，可溶胀材料和/或可溶胀材料被配置为以期望的速率和/或具有期望的力膨胀。例如，在一些实施方案中，可溶胀材料和/或可溶胀材料被配置成在与胃肠液接触时快速膨胀(包括口服药物剂型与胃肠液的接触)，以防止口服药物剂型在胃中滞留所需的胃滞留期之前通过胃。在一些实施方案中，可溶胀材料和/或可溶胀材料被配置成以必要的力膨胀以将口服药物剂型的组分移动到胃滞留状态，例如移动一个或多个活动的臂。

[0161] 在一些具体实施方式中，在暴露于胃肠液后，可溶胀材料的体积至少约1.2倍，例如至少约1.3倍、1.4倍、1.5倍、1.6倍、1.7倍、1.8倍、1.9倍或2.0倍。在一些实施方案中，膨胀发生在约1小时内，例如在大约50分钟、40分钟、30分钟、20分钟、10分钟或5分钟中的任何一个。在一些实施方案中，可溶胀材料在30分钟内膨胀至少约1.2倍，例如在暴露于胃肠道液体后体积在30分钟内至少约1.3倍、在30分钟内膨胀1.4倍、在30分钟内膨胀1.5倍、在30分钟内膨胀1.6倍、在30分钟内膨胀1.7倍、在30分钟内膨胀1.8倍、在30分钟内膨胀1.9倍或在30分钟内膨胀2.0倍。在一些实施方案中，可溶胀材料在约1小时或更短的时间内达到基本完全溶

胀状态(例如，吸收至少约90％的流体容量)，例如在大约50分钟、40分钟、30分钟、20分钟、10分钟或5分钟内。

[0162] 在一些具体实施方式中，可溶胀材料在溶胀时，至少部分地符合方向通道和/或孔口或其一部分的形状。在一些具体实施方式中，可溶胀材料在膨胀时，该溶胀材料推动移动构件在定向通道内向盖子顶部移动。在一些具体实施方式中，可溶胀材料被基座部分或完全包围。在一些具体实施方式中，可溶胀材料完全或部分被半透材料包围。

[0163] 术语“半透性”、“半透膜”或“半透材料”是指水可容易地扩散穿过该膜，但溶解于水中的溶质相对于水扩散穿过该膜的速率通常无法容易地扩散穿过该膜。

[0164] 在一些具体实施方式中，可溶胀材料选自海藻酸钠(SA)、羟丙基纤维素(HPC)、羟乙基纤维素(HEC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、聚环氧乙烷(PEO)、聚乙烯醇(PVA)、微晶纤维素(MCC)、交联羧甲基纤维素钠(CCNa)、羧甲基纤维素钠(CMC−Na)、聚乙烯基聚吡咯烷酮(PVPP)、羧甲基淀粉钠(CMS−Na)、聚乙二醇(PEG)或其混合物。在一些实施方案中，HPC包括L−HPC或H−HPC，或其组合。

[0165] 在一些具体实施方式中，可溶胀材料包括选自以下组的材料：聚醋酸乙烯酯(PVAc)、聚维酮、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、甲基丙烯酸共聚物、乙基纤维素(EC)、羟丙基甲基纤维素(HPMC)、生育酚聚乙二醇琥珀酸酯(TPGS)、聚己内酯(PCL)、聚乙烯(PE)、瓜尔胶、聚醚醚酮(PEEK)、聚苯砜(PPSU)、聚砜(PSU)、聚丙烯(PP)、乙烯醋酸乙烯酯(EVA)、聚甲基丙烯酸甲酯(PMMA)、聚乳酸(PLA)、聚乙交酯(PGA)、聚乳酸−乙醇酸共聚物(PLGA)或其组合。

[0166] 在一些具体实施方式中，可溶胀材料包括选自以下组的材料：交联聚合物和形状记忆材料。在一些实施方案中，可溶胀材料包括选自以下物质组成的组：聚环氧乙烷−聚乙二醇(PEO−PEG)交联聚合物、聚己内酯−聚乙二醇−聚己内酯(PCL−PEG−PCL)、羟丙基纤维素、聚环氧乙烷(PEO)，如高分子量PEO、海藻酸钠、卡波姆、高分子量羟丙基纤维素(HPC)、高分子量羟丙基甲基纤维素(HPMC)、甲基纤维素纤维素(MC)、高分子聚乙烯醇(PVA)、聚醋酸乙烯酯(PVAc)和聚

乙烯吡咯烷酮(PVP)80/20、甲基丙烯酸酯共聚物、甲基丙烯酸氨烷基酯共聚物、甲基丙烯酸氨基烷基酯共聚物E、琥珀酸羟丙基甲基纤维素酯或琥珀酸羟丙甲纤维素酯(HPMCAS)、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素(HPMCP)或其组合。在一些具体实施方式中，形状记忆材料选自聚氨酯、聚对苯二甲酸乙二醇酯(PET)和聚环氧乙烷(PEO)的嵌段共聚物、含有聚苯乙烯和聚(1,4−丁二烯)的嵌段共聚物、由聚(2−甲基−2−噁唑啉)和聚四氢呋喃制成的ABA三嵌段共聚物、聚降冰片烯(例如，Norsorex，由CdF Chemie/Nippon Zeon开发)、聚降冰片烯与部分取代的聚面体低聚硅倍半氧烷(POSS)、由聚环辛烯(PCOE)和聚(5−降冰片烯−外，外−2,3−二羧酸酐)(PNBEDCA)、聚酯−氨基甲酸酯、多元醇(软链段)和二异氰酸酯与扩链剂(硬相)结合的复合材料组成(聚(ε−己内酯)(PCL)、聚己二酸乙二醇(PEA)乙二醇)、聚酯−聚氨酯(PUR)和PCL、环氧乙烷−对苯二甲酸乙二醇酯链段共聚物的组合，基于PUR(ε−己内酯)和低聚(对二氧杂环烷酮)的PUR，聚(对二氧杂环烷酮)−b−聚(四亚甲基二醇)多嵌段共聚物，聚甲基丙烯酸甲酯−聚乙二醇(PMMA−PEG)半互穿网络(IPN)，聚甲基丙烯酸环己酯(PCHMA)主链与双官能PCL聚合物交联，PCL主链上接枝短PEG侧链的聚合物，Nafion®，共聚(酯−氨基甲酸酯)网络，共价交联聚[乙烯−共−(醋酸乙烯酯)](cPEVA)，PCL和聚(四亚甲基醚)乙二醇(PTMEG)的组合，或其组合。在一些具体实施方式中，该材料可以具有多种性质，包括可溶胀材料和形状记忆材料。

[0167] 在一些具体实施方式中，可溶胀材料还包括盐或盐的混合物，例如，促进胃肠液的吸收以促进溶胀。在一些实施方案中，盐选自由钠盐、镁盐和钾盐组成的组。在一些实施方案中，钠盐是硫酸钠。

[0168] 在一些具体实施方式中，可溶胀材料还包括产气物质，例如，通过与胃肠液接触而产生二氧化碳，在一些实施方案中，产气物质选自碳酸盐、碳酸氢盐或其组合。

[0169] 在一些具体实施方式中，可溶胀材料室中的溶胀材料的量至少为约5mg，例如至少约10mg、20mg、30mg、40mg、50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg或200mg中的任意一种。

[0170] 在一些具体实施方式中，可溶胀材料具有约10mm^{3}至约50mm^{3}的溶胀体积。在一些具体实施方式中，可溶胀材料具有至少约5mm^{3}的溶胀体积，例如至少约10 mm^3、15mm^3、20mm^3、25mm^3、30mm^3、35mm^3、40mm^3、45mm^{3}或50mm^{3}中的任何一种。

[0171] 在一些具体实施方式中，可溶胀材料可以通过三维打印工艺、注塑成型、超声波焊接或其任意组合进行打印，如本公开的其他方面所述。在一些具体实施方式中，可溶胀材料是可热成型的材料。

[0172] 在一些具体实施方式中，主体包括两个或多个部件，这些部件被配置成主体。在一些实施方案中，主体包括一个或多个基座和一个或多个盖子。在一些具体实施方式中，主体包含两种或多种材料。在一些实施方案中，口服药物剂型的主体是整体结构。在一些实施方案中，主体可以部分或全部由半透膜构成。在一些实施方案中，基座和盖子通过卡扣、螺纹、榫卯、胶粘、铆接、3D打印、注塑成型的方式配合形成整体结构。在一些实施方案中，基座包围部分盖子。在一些实施方案中，盖子被配置为阻止溶胀材料、柱塞或移动构件进一步移动，从而将臂保持在一个或多个伸展位置。在一些实施方案中，盖子为预留孔口的形状，包括喇叭形、圆形、半圆形、方形、椭圆形。在一些实施方案中，盖子设置加强筋，形状为“十”字型、“米”字型、“井”字形。在一些具体实施方式中，主体可以通过三维打印工艺、注塑成型、超声波焊接或其任意组合进行打印，如本公开的其他方面所述。在一些具体实施方式中，主体由可热成型的材料组成。

[0173] 在一些具体实施方式中，主体与臂连接。在一些具体实施方式中，盖子与臂连接。在一些具体实施方式中，盖子与臂设置锁紧结构，包括插销、锁扣、枢轴。在一些实施方案中，可溶胀材料室包围着可溶胀材料；可溶胀材料室可以是任何尺寸和/或形状。

[0174] 如本文所述，口服药物剂型包括一个或多个臂，例如1、2、3、4、5、6、7、8或10中的任何一个。臂可以使用基于可溶胀材料的溶胀的若干机制进行设计，并且口服药物剂型可以实现一种或多种这样的机制。在一些实施例中，臂或其一部分被配置为在定向通道内滑动。在一些实施例中，臂被配置为沿轴旋转。

在一些实施方案中，至少两个活动的臂或口服药物剂型具有不同的运动机制。在一些实施方案中，口服药物剂型的至少两个臂具有相同的运动机制。在一些实施方案中，口服药物剂型的至少两个臂被配置成使得每个臂的至少一部分通过由可溶胀材料提供的力可延伸到口服药物剂型的主体之外或更远的地方。在一些实施方案中，口服药物剂型的至少两个臂被配置成使得每个臂的至少一部分通过由移动构件推动将可臂延伸到口服药物剂型的主体之外或更远的地方。

[0175] 在一些具体实施方式中，臂的末端为弯曲形状。在一些具体实施方式中，口服药物剂型成展开状态时，臂的连接端设置臂靠近基座的内角α，和臂靠近盖子顶部的内角β；其中臂内角α的度数为70−120°，例如70°、75°、80°、85°、90°、95°、100°、105°、110° 115°、120°；臂内角β的度数30−90°，例如30°、35°、40°、45°、50°、55°、60°、65°、70°、75°、80°、85°、90°。在一些具体实施方式中，臂在给药前状态相互接触，成收拢状态。在一些具体实施方式中，臂的外表面为光滑连续的曲面。

[0176] 在一些具体实施方式中，口服药物剂型还包括可溶蚀约束器，该约束器被配置成在一段时间内抑制一个或多个臂的伸展。一般而言，可溶蚀约束器被配置为促进口服药物剂型的口服给药，例如，通过防止一个或多个臂在进入个体胃之前过早伸展。在一些实施方案中，可溶蚀约束器在给予个体后约30分钟内，例如在约25分钟、20分钟、15分钟、10分钟或5分钟内的任何一个内被溶蚀。

[0177] 在一些具体实施方式中，可溶蚀约束器可以是胶囊壳、约束环、约束带、约束盖等等。可溶蚀约束器选自以下组的材料：聚乙烯吡咯烷酮、TEC、明胶、羟丙基甲基纤维素、普鲁兰多糖。

[0178] 在一些具体实施方式中，口服药物剂型的组件，例如主体或活动的臂，包括不溶性物质、pH敏感的溶蚀材料，例如，在胃的pH值中不溶蚀或缓慢溶蚀，离开胃部之后，可以溶蚀的材料。在一些具体实施方式中，药物剂型的主体或臂，包括选自以下组的材料：甲基丙烯酸铵共聚物、甲基丙烯酸铵B型共聚物、硬脂酸、乙基纤维素(EC)、二氧化钛、邻苯二甲酸醋酸纤维素(CAP)、聚丙交酯−共乙交酯(PLGA)、乙烯−醋酸乙烯共聚物、聚乙烯(PE)、聚己内酯(PCL)、聚乳酸(PLA)、醋酸丁酸埃洛酮糖(CAB)、醋酸纤维素(CA)、聚醋酸乙烯酯(PVAc)、聚乙

烯醇缩醛二乙氨基乳酸酯(AEA)、聚甲基丙烯酸丁酯−共−(2−二甲氨基乙基)甲基丙烯酸酯−共−甲基丙烯酸甲酯)和聚(丙烯酸乙酯、甲基丙烯酸甲酯、甲基丙烯酸三甲基氨乙酯氯化物)或其组合。

[0179] 在一些具体实施方式中，药物剂型的组件，例如主体或臂的材料是热塑性材料。在一些具体实施方式中，热塑性材料是热塑性聚合物。在一些具体实施方式中，热塑性材料包含增塑剂和另一种添加剂中的任意一种或多种，例如，填料、粘合剂、润滑剂、助流剂和崩解剂。在一些具体实施方式中，添加剂选自粘土、SiC纳米颗粒、Ni粉体、碳纳米管、碳纤维、炭黑、石墨烯、金属氧化物(例如Fe_3O_4、TiO_2、ZnO)、银(Ag)纳米颗粒、金(Au)纳米颗粒、银和金纳米颗粒、纳米棒、纳米晶须、纳米线、和纤维素纳米晶体。

[0180] 在一些具体实施方式中，主体被配置成具有至少约0.3mm的壁厚(例如从可溶胀材料隔室到口服药物剂型的外部部分或从定向通道到口服药物剂型的外部部分)至少约0.3mm，例如至少约0.6mm，0.7mm、0.8mm、0.9mm、1.0mm、1.1mm、1.2mm、1.3mm、1.4mm、1.5mm、1.6mm、1.7mm、1.8mm、1.9mm、2.0mm、2.1mm、2.2mm、2.3mm、2.4mm或2.5mm。在一些实施方案中，主体被配置成具有约0.3mm至约2.5mm的壁厚(例如从可溶胀材料隔室到口服药物剂型的外部部分或从定向通道到口服药物剂型的外部部分)为约0.3mm至约2.5mm，例如任何约0.5mm至约2.2mm或约0.4mm至约1.2mm。

[0181] 在一些具体实施方式中，主体或至少一部分由半透膜组成。半透膜材料选自以下组：聚酰胺、聚酰胺酯、聚醋酸纤维、聚醚酮膜、聚丙烯、聚醚、聚醚砜、聚亚胺、聚酯酰胺、聚酯酰胺−亚胺共聚物、聚醚碳酸酯、氟聚合物，如聚氟乙烯、四氟乙烯−六氟丙烯共聚物、聚乙烯醇、醋酸纤维素、聚甲基丙烯酸酯、聚氯乙烯、聚乙烯、聚氧硅烷、乙烯−醋酸乙烯共聚物、硅橡胶、乙基纤维素、丙烯酸树脂、醋酸邻苯二甲酸纤维素、羧甲基乙基纤维素、羟丙甲基纤维素醋酸琥珀酸酯、羟丙甲纤维素邻苯二甲酸酯、聚乙烯醇乙酸苯二甲酸酯、聚醋酸乙烯酯、虫胶、纳米孔，例如石墨烯氧化膜、氧化铝、硅膜、聚酯、聚酯碳酸酯。

[0182] 在一些具体实施方式中，粘合剂选自以下组：糊精、黄原胶、麦芽糊精、聚维酮、甲基纤维素、乙基纤维素、玉米朊、果糖、泊洛沙姆、海藻酸钠、预胶化淀粉、羟丙纤维素、羟丙甲纤维素、卡波姆、淀粉、阿拉伯胶、微晶纤维素、十二烷基硫酸钠、蔗糖、醋酸纤维素、聚山梨酯、葡萄糖、葡聚糖、可压糖、角叉菜胶、变性淀粉、西黄蓍胶、蜂蜜。

[0183] 在一些具体实施方式中，臂被配置成具有约1mm至约2mm的厚度，例如约1.1mm至约1.6mm。

[0184] 在一些具体实施方式中，口服药物剂型包括组件，该组件是柱塞或移动构件，例如柱塞被配置成由可溶胀材料推至与一个或多个臂接触。在一些实施方式中，柱塞包括壁厚约0.3mm至约2.5mm，例如约0.4mm至约2.2mm。在一些实施方式中，柱塞包括至少约0.3mm的壁厚，例如至少约0.4mm、0.5mm、0.6mm、0.7mm、0.8mm、0.9mm、1.0mm、1.1mm、1.2mm、1.3mm、1.4mm、1.5mm、1.6mm、1.7mm、1.8mm、1.9mm、2.0mm、2.1mm、2.2mm、2.3mm、2.4mm或2.5mm。

[0185] 在一些具体的实施例中，移动构件6的顶部件62的外周面与底部件61的顶面之间形成小于或等于90° 的夹角。该夹角δ的取值范围为89° 、88° 、87° 、86° 、85° 、84° 、83° 、82° 、81° 、80° 、79° 、78° 、77° 、76° 、75° 、74° 、73° 、72° 、71° 或70° 。

[0186] C.在口服药物剂型装载一种或多种药物

[0187] 本文所述的口服药物剂型包括一种或多种药物。在一些实施方案中，口服药物剂型包括2种或多种药物，例如3、4或5药物中的任何一种。口服药物剂型的药物可以在口服药物剂型生命周期的任何时间点释放。例如，在一些实施方案中，口服药物剂型被配置和配制成在个体的胃中释放药物。在一些实施方案中，基本上所有，例如至少约70％、75％、80％、85％、90％、95％或100％的药物释放在胃中。在一些实施方案中，药物剂型被配置为在离开胃后释放药物。

[0188] 在一些实施方案中，该药物是水溶性差的药物。在一些实施方案中，水溶性差的药物是生物制药学分类系统(BCS)II类活性药物成分(API)，例如具有高渗透性和低溶解度的药物。在一些实施方案中，水溶性差的药物是生物制药学分类系

统(BCS)IV类活性药物成分(API)，例如具有低渗透性和低溶解度的药物。在一些实施方案中，药物是生物制药学分类系统(BCS)III类活性药物成分(API)，例如具有低渗透性和高溶解度的药物。在一些实施方案中，药物选自利奥西呱、醋氯芬酸、比卡鲁胺、卡马西平、卡维地洛、克霉唑、桂利嗪、达那唑、氨苯砜、雌二醇、依折麦布、格列本脲、非诺贝特、灰黄霉素、布洛芬、伊曲康唑、酮康唑、甲芬那酸、萘普生、奈韦拉平、硝苯地平、呋喃妥因、醋酸诺美孕酮、苯妥英钠盐、吡罗昔康、吡喹酮、利福平、磺胺甲噁唑、甲氧苄啶和盐酸维拉帕米或其盐、立体异构体中的一种或多种。

[0189] 口服药物剂型可以被配置成基于任何期望的释放曲线释放药物，并展开到释放一种以上的药物，其中每种药物具有任何期望的释放曲线。通常，由于本文所述的口服药物剂型被设计为在胃中滞留较长时间，因此至少一种药物的释放曲线将基于口服药物剂型的预期胃驻留进行配置。在一些实施方案中，当两种或两种以上的药物处于口服药物剂型中时，口服药物剂型被配置为根据所需的释放曲线释放每种药物。在一些实施方案中，口服药物剂型被配置成使得口服药物剂型(或其一部分)中的所有药物含量(或基本上全部，例如至少约90%)在口服药物剂型的预期胃驻留期间被释放。在一些实施方案中，口服药物剂型被配置成在口服药物剂型或其组分预期从胃中排出之后释放口服药物剂型中的一定量的药物含量(例如第二药物)。在一些实施方案中，口服药物剂型的配制和配置使得药物根据延迟释放曲线、缓释曲线、延迟–缓释曲线、零级释放曲线、一级释放曲线、速释曲线加缓释曲线、速释曲线加延迟释放曲线、速释曲线加延迟–持续释放曲线、脉冲释放曲线、迭代脉冲释放曲线、速释曲线加脉冲释放曲线，或组合。

[0190] 本文中描述的口服药物剂型可以被配置和配制成，以使用各种技术根据所需的药物释放曲线来释放药物。在一些实施方案中，药物从口服药物剂型中释放是基于含药物物质的溶蚀，例如当含药物物质暴露于胃肠液时。在一些具体实施方案中，含药物材料被配置成具有预定表面积的层，这种表面积暴露于胃肠液中，厚度和药物质量分数，其中含药物材料的这些特性提供了所需的药物释放。在一些实施方案中，含药物的材料是多层结构的形式。在一些实施方案

中，含药物的材料被包埋，包括部分包埋在药物剂型的组分的材料中。这种含药物材料的设计、配置和材料以提供所需的药物释放是本领域已知的，例如，参见美国专利第10,350,822号，其全文并入本文。

[0191] 在一些实施方案中，口服药物剂型被配置有含药物的隔室，其中该隔室具有从该口服药物剂型中释放药物的孔口。在一些具体实施方式中，孔口被可溶蚀材料(例如塞子)堵塞。在一些实施方案中，阻塞孔口的特征，使得药物保持在口服药物剂型的隔室内，被配置成在所需时间不再阻塞孔口。例如，在一些实施方案中，含药物的隔室用可溶蚀塞密封，其中，可溶蚀塞在施用给个体后的一定时间溶解，从而将药物从口服药物剂型中释放出来。释放的时间可以基于塞子的厚度和/或塞子的材料等。含药物隔室可以配置在任何组件中。在一些实施方案中，口服药物剂型包括多个含药物的隔室。在一些具体实施方式中，该组分是不可溶蚀的材料，例如不溶性壳材料。在一些实施方案中，该组分在药物离开含药物的隔室后被溶蚀，例如，在口服药物剂型离开胃后。

[0192] 在一些实施方案中，口服药物剂型被配置成使得药物将从材料中浸出或扩散。

[0193] 在一些实施方案中，药物被装载在一个或多个臂上；在一些实施方案中，每个活动的臂都装有药物。在一些实施方案中，药物被装载在一个或多个盖子上。在一些实施方案中，药物被装载在可溶胀材料室中。

D.口服药物剂型在给药后状态下提供胃滞留的特征

[0194] 如本文所述，一种或多种可溶胀材料或其部分的溶胀增加了口服药物剂型的尺寸，从而允许药物在胃中滞留较长的时间。在一些实施方案中，口服药物剂型的给药后状态称为胃滞留状态。本领域的普通技术人员将很容易理解，口服药物剂型的特征，例如大小，在可溶胀材料或其一部分的膨胀过程中，可以是动态的并且随时间而变化。对口服药物剂型的某些状态的描述，例如给药后胃滞留状态，并不意在将本文的公开限制在药物剂型的一个静态实施方案中。

[0195] 在一些实施方案中，当口服药物剂型处于展开状态(例如，胃滞留状态)时，口服药物剂型的大小是抑制和/或防止口服药物剂型通过幽门的某个方面(例如幽门窦、幽门管或幽门括约肌产生的幽门孔)到达十二指肠的大小。在一些实施方案中，当口服药物剂型处于展开状态时，口服药物剂型的大小是抑制和/或防止口

服药物剂型通过幽门括约肌产生的幽门孔口。在一些实施方案中，当口服药物剂型处于展开状态时，口服药物剂型的至少两个垂直尺寸分别独立地具有至少约20mm至约70mm的长度，例如至少约20mm至约50mm的长度，约30mm至约60mm的长度，或长度约40mm至约70mm。在一些实施方案中，当药物剂型处于展开状态时，药物剂型的至少两个垂直尺寸分别独立地至少约20mm，例如至少约25mm、30mm、35mm、40mm、45mm、50mm、55mm、60mm、65mm、或长度为70mm。在一些实施方案中，当口服药物剂型处于展开状态时，药物剂型的至少两个垂直尺寸分别独立地约为长度为20mm、25mm、30mm、35mm、40mm、45mm、50mm、55mm、60mm、65mm或70mm中的任何一个。在一些实施方案中，当口服药物剂型处于展开状态时，至少两个垂直维度中的一个维度与另一个维度不同。在一些实施方案中，当药物剂型处于展开状态时，至少两个垂直维度中的一个维度与另一个维度相同。需要注意的是，个体可能具有不同的解剖学特征和大小(例如，成人与儿童)，并且本申请包括针对这些考虑而设计的口服药物剂型，以实现所需的胃滞留。

[0196] 本文中描述的口服药物剂型被配置成在胃中滞留较长时间，例如与没有胃滞留特征的药物剂型相比(例如，口服药物剂型根据摄入物质从胃中自然流出的自然流动通过胃)。在一些实施方案中，口服药物剂型被配置为在胃中滞留约6小时至约3个月，例如约6小时至约24小时、约6小时至约36小时、约8小时至约24小时、约8小时至约36小时、约18小时至约30小时、约20小时至约28小时、约12小时至约36小时，约1天至约3天，约3天至约7天，约6小时至约1个月，或约6小时至约2个月。在一些实施方案中，口服药物剂型被配置成在胃中滞留至少约6小时，例如至少约7小时、约8小时、约9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时、18小时、19小时、20小时、21小时、22小时、23小时、24小时、25小时、26小时、27小时、28小时、29小时、30小时、31小时、32小时、33小时、34小时、35小时或36小时。在一些实施方案中，口服药物剂型被配置成在胃中滞留至少约1天，例如至少约2天、3天、4天、5天、6天、7天、14天、21天、1个月、1.5个月、2个月、2.5个月或3个月中的任何一种。在一些实施方案中，口服药物剂型被配置成在胃中滞留不超过约7天，例如不超过

约6天、5天、4天、3天、2天、36小时、30小时、24小时、18小时或12小时中的任何一种。在一些实施方案中，口服药物剂型被配置成在胃中滞留不超过约3个月，例如不超过约2.5个月、2个月、1.5个月、1个月、21天、14天或7天中的任何一种。在一些实施方案中，口服药物剂型被配置为在胃中滞留约6小时、7小时、8小时、9小时、10小时、11小时、12小时、13小时、14小时、15小时、16小时、17小时、18小时、19小时、20小时、21小时、22小时、23小时、24小时、25小时、26小时、27小时、28小时、29小时、30小时、31小时、32小时、33小时、34小时、35小时、36小时、2天、3天、4天、5天、6天、7天、14天、21天、1个月、1.5个月、2个月、2.5个月或3个月。

[0197] 在一些实施方案中，口服药物剂型的给药后状态发生在将口服药物剂型施用给个体后约1小时或更短的时间内。例如，在一些实施方案中，口服药物剂型在给予个体后约1小时或更短、50分钟或更短、40分钟或更短、30分钟或更短、20分钟或更短、10分钟或更短、或5分钟或更短的时间内获得胃滞留状态。

[0198] 在一些实施方案中，口服药物剂型被配置成使得口服药物剂型或其部分能够穿过幽门并从胃中排出。例如，在一些实施方案中，口服药物剂型的一种或多种组分，例如一个或多个活动的臂，在胃中溶蚀和/或软化，从而允许以一个或多个部分从胃中排出。在一些实施方案中，口服药物剂型在胃滞留一段时间后会变软，并被配置为作为一个整体穿过幽门。在一些实施方案中，口服药物剂型的组分或其一部分的溶蚀或溶解是由于长时间暴露于胃中的胃肠液(例如，由于长时间暴露于低pH值)。

E.给药前状态下口服药物剂型的特征

[0199] 本文所述的口服药物剂型可以形成任意数量的形状、大小、重量和外观。如本文所述，本申请的口服药物剂型可以采取具有不同特征(例如大小和形状)的形式，在给药的口服药物剂型的生命周期(例如，给药状态和给药后胃滞留状态)中。

[0200] 在一些实施方案中，本文所述的口服药物剂型适合于对人类个体口服给药。本申请的这种口服药物剂型可以是，例如，适合于对特定人类个体，例如儿童和成人口服给药的任何大小、形状或重量。在一些实施方案中，口服药物剂型适

合于对个体进行口服给药，其中药物剂型的大小、形状或重量的选择基于个体的属性，例如，身高、体重、年龄或解剖学特征的一个或多个大小，例如与口服给药相关的那些。

[0201] 在一些实施方案中，口服药物剂型的表面，例如外表面，例如主体，具有胶囊形状、圆形、椭圆形、子弹形、箭头形状、三角形、圆弧三角形、正方形、圆弧正方形、矩形、圆弧矩形、菱形、五边形、六边形、八边形、半月形、杏仁形或它们的组合。

[0202] 在一些实施方案中，口服药物剂型的最大交叉尺寸为约5mm至约26mm，例如约5mm至约15mm、约6mm至约13mm或约7至约11mm。在一些实施方案中，口服药物剂型的最大交叉尺寸至少为约5mm，例如至少约6mm、7mm、8mm、9mm、10mm、11mm、12mm、13mm、14mm、15mm、16mm、17mm、18mm、19mm、20mm、21、mm、22mm、23mm或24mm。在一些实施方案中，药物剂型的最大交叉尺寸小于约26mm，例如小于约25mm、24mm、23mm、22mm、21mm、20mm、19mm、18mm、17mm、16mm、15mm、14mm、13mm、12mm、11mm、10mm、9mm、8mm、7mm、6mm或5mm。在一些实施方案中，药物剂型的最大交叉尺寸约为5mm、6mm、7mm、8mm、9mm、10mm、11mm、12mm、13mm、14mm、15mm、16mm、17mm、18mm、19mm、20mm、20.5mm、21mm、21.5mm、22mm、22.5mm、23mm、23.5mm或24mm。在一些实施方案中，最大交叉尺寸是在药物剂型的表面上测量的，例如外表面(例如由口服药物剂型的长度或宽度表示)。在一些实施方案中，测量的最大交叉尺寸穿过或沿对角线穿过口服药物剂型。

[0203] 在一些实施方案中，口服药物剂型具有垂直于最大交叉尺寸的交叉尺寸为约5mm至约20mm，例如约5mm至约15mm、约6mm至约13mm或约7至约11mm的任意一种。在一些实施方案中，口服药物剂型具有垂直于最大交叉尺寸的至少约5mm的交叉尺寸，例如至少约6mm、7mm、8mm、9mm、10mm、11mm、12mm、13mm、14mm、15mm、16mm、17mm、18mm、19mm或20mm。在一些实施方案中，口服药物剂型具有垂直于最大交叉尺寸的交叉尺寸小于约20mm，例如小于约19mm、18mm、17mm、16mm、15mm、14mm、13mm、12mm、11m

m、10mm、9mm、8mm、7mm、6mm或5mm。在一些实施方案中，口服药物剂型具有垂直于最大交叉尺寸的交叉尺寸，大约为5mm、6mm、7mm、8mm、9mm、10mm、11mm、12mm、13mm、14mm、15mm、16mm、17mm、18mm、19mm或20mm中的任何一个。在一些实施方案中，垂直于最大交叉尺寸的交叉尺寸被测量在口服药物剂型的表面上。在一些实施方案中，垂直于最大交叉尺寸的交叉尺寸被测量穿过或沿对角线穿过口服药物剂型。

[0204] 在一些实施方案中，口服药物剂型的厚度为约5mm至约20mm，例如约5mm至约15mm、约6mm至约13mm或约7至约11mm的任意一种。在一些实施方案中，口服药物剂型具有至少约5mm的厚度，例如至少约6mm、7mm、8mm、9mm、10mm、11mm、12mm、13mm、14mm、15mm、16mm、17mm、18mm、19mm或20mm。在一些实施方案中，口服药物剂型的厚度小于约20mm，例如小于约19mm、18mm、17mm、16mm、15mm、14mm、13mm、12mm、11mm、10mm、9mm、8mm、7mm、6mm或5mm中的任何一种。在一些实施方案中，口服药物剂型的厚度约为5mm、6mm、7mm、8mm、9mm、10mm、11mm、12mm、13mm、14mm、15mm、16mm、17mm、18mm、19mm或20mm中的任何一种。

[0205] 在一些实施方案中，口服药物剂型的总重量为约50mg至约1,000mg，例如约50mg至约100mg、约100至约200mg、约200mg至约300mg、约300mg至约400mg、约400mg至约500mg、约500mg至约600mg，约600mg至约700mg，约700mg至约800mg，约800mg至约900mg，或约900mg至约1,000mg。在一些实施方案中，口服药物剂型的总重量至少为约50mg，例如至少约75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg或1,000mg。在一些实施方案中，口服药物剂型的总重量小于约1,000mg，例如小于约950mg、900mg、850mg、800mg、750mg、700mg、650mg、600mg、550mg、500mg、475mg、450mg、425mg、400mg、375mg、350mg、325mg、300mg、275mg、250mg、225mg、200mg、175mg、150mg、125mg、100mg、75mg或50mg。在一些实施方案中，口服药物剂型的总重

量约为50mg、75mg、100mg、125mg、150mg、175mg、200mg、225mg、250mg、275mg、300mg、325mg、350mg、375mg、400mg、425mg、450mg、475mg、500mg、550mg、600mg、650mg、700mg、750mg、800mg、850mg、900mg、950mg或1,000mg。

F.药物剂型的附加特征

[0206] 在一些实施方案中，口服药物剂型包括充满气体的隔室，例如，为口服药物剂型提供浮力。在一些实施方案中，充气室被嵌入到口服药物剂型的组分中，例如主体或一个或多个活动臂。在一些实施方案中，充气隔室具有可喷发塞，其中，所述可喷发塞被配置成在将口服药物剂型施用给个体之后的某个点打开充气隔室。

[0207] 在一些实施方案中，口服药物剂型包括附加特征，例如外涂层、外层(例如胶囊壳)或外部标记。在一些具体实施方式中，外涂层或涂层包含/是香精涂层。在一些具体实施方式中，外涂层或层包含/是糖衣。在一些具体实施方式中，外涂层或涂层包括/是化妆品涂层。在一些具体实施方式中，外涂层或层包含/是彩色涂层。在一些具体实施方式中，外涂层或层是薄膜涂层。在一些具体实施方式中，外涂层或层是聚合物涂层。在一些实施方案中，外涂层完全包围药物剂型。在一些实施方案中，外层形成口服药物剂型外部的一部分。在一些实施方案中，附加组件是标签，例如药物标识、公司名称或缩写、图形、药物标签、药物化学名称或缩写、药物说明书、识别条形码或它们的组合。

G.示例性医疗器械

[0208] 上述发明构思可应用于医疗器械。在一些实施方案中，提供一种医疗器械，该医疗器械包括：主体结构，所述主体结构形成可溶胀材料室；其中，可溶胀材料室包含可溶胀材料；臂，所述臂可操作的连接在主体上；所述臂通过由可溶胀材料提供的力绕着医疗器械的主体旋转。其中，医疗器械被配置成具有紧密形式的状态，以及在液体存在下可溶胀材料的膨胀推动臂的展开状态。

H.示例性口服药物剂型

[0209] 一种用于胃滞留的口服药物剂型，该口服药物剂型包括：主体结构，所述主体结构形成可溶胀材料室；其中，可溶胀材料室包含可溶胀材料和移动构件结

构。其中，主体结构包括基座和盖子；所述基座由半透膜构成。所述臂包括第一臂、第二臂、第三臂和第四臂，所述臂可操作的连接在主体上；可溶胀材料吸收液体膨胀，提供的力推动移动构件在定向通道移动至靠近盖子顶部，其中第一臂、第二臂、第三臂、第四臂被配置成使得每个臂通过移动构件推动围绕主体轴方向旋转；其中口服药物剂型被配置成具有紧密形式的给药前状态和具有提供胃滞留的扩展形式的给药后状态，并且其中口服药物剂型的给药后状态的扩展形式是由于，至少部分地，在胃肠液存在下膨胀可溶胀材料。

I、为其他腔道配置的药物剂型

[0210] 本发明的药物剂型或医疗器械的概念不仅可以应用于口服给药，还可以应用于人体的其他部位，如大肠、小肠、直肠、盲肠、结肠、阴道等部位，本发明所述的药物剂型或医疗器械也适用。本领域的普通技术人员将很容易理解，这些其它腔道可能具有指导本文所述药物剂型的解剖学特征。例如，直肠的解剖学大小可以指导用于这种用途的给药前药物剂型的大小，在某些实施方案中，其可以不同于口服药物剂型的大小。话虽如此，本文教导的在个体中滞留的机制仍然适用。

三、商业批次

[0211] 在某些方面，本文提供的是本文所述的商业批次的口服药物剂型。在一些实施方案中，商业批次至少包括本文所述的100、150、200、250、500、750、1,000、2,500、5,000、7,500、10,000、20,000、30,000、40,000、50,000、60,000、70,000、80,000、90,000或100,000中的任何一种口服药物剂型。在一些实施方案中，商业批次的每种口服药物剂型都是使用相同的技术生产的，例如涉及通过三维(3D)打印、注塑成型、超声波焊接或其任意组合，口服药物剂型的一种或多种组分。

[0212] 在一些实施方案中，对于以下一种或多种，商业批次的标准偏差为约0.1或更小，例如0.05或更低：口服药物剂型中的药物量；口服药物剂型的重量；口服药物剂型的尺寸(例如在给药前状态和/或给药后状态)；和口服药物剂型的胃滞留时间。在一些实施方案中，口服药物剂型的尺寸是口服药物剂型给药前状态的最大交叉尺寸。在一些实施方案中，口服药物剂型的尺寸是垂直于口服药物

剂型在给药前状态下的最大交叉尺寸的交叉尺寸。在一些实施方案中，口服药物剂型的尺寸是口服药物剂型在可溶胀材料膨胀后的最大交叉尺寸(例如在胃中的给药后状态下，其中可溶胀材料已经膨胀到基本完全的状态)。在一些实施方案中，口服药物剂型的尺寸是垂直于口服药物剂型的最大交叉尺寸的可溶胀材料膨胀后(例如在胃中的给药后状态中，其中可溶胀材料已经膨胀到基本完全状态)。

四、制备方法

[0213] 在某些方面，本文提供了本文所述的口服药物剂型的制备方法。在一些实施方案中，制造方法包括三维(3D)打印技术，以形成本文所述的药物剂型的至少一种组分或其一部分。在一些具体实施方式中，制造方法包括使用3D打印、注塑成型、超声波焊接或其任意组合。在一些实施方案中，本文所教导的口服药物剂型的组分是单独生产的，然后通过机器和/或手工组装。

[0214] 本文所用的“打印”、“三维打印”、“3D打印”、“增材制造”或其等价物，是指使用数字设计逐层生产三维物体，例如延迟缓释口服药物剂型的过程。三维打印的基本工艺已在美国专利号5,204,055；5,260,009；5,340,656；5,387,380；5,503,785；和5,633,021中描述。与三维打印相关的其他美国专利和专利申请包括：美国专利号5,490,962；5,518,690；5,869,170；6,530,958；6,280,771；6,514,518；6,471,992；8,828,411；美国专利公开号2002/0015728；2002/0106412；2003/0143268；2003/0198677；2004/0005360。上述美国专利和专利申请的内容特此全文并入本文，作为参考。在一些实施方案中，增材制造技术用于生产本文所述的口服药物剂型或其组分。在一些实施方案中，使用逐层技术来生产本文所述的口服药物剂型或其组分。例如，在一些实施方案中，逐层技术包括打印整个第一层口服药物剂型或其组分的一种或多种材料，然后继续打印整个第二层口服药物剂型或其组分的一种或多种材料。在一些实施方案中，该层，例如第一层或第二层，是口服药物剂型或其组分的横截面。由于3D打印可以处理一系列药物材料并在局部控制组合物和结构，因此3D打印非常适合根据本发明制造具有复杂几何形状和组合物的药物剂型。

[0215] 在一些实施方案中，当用于参考药物剂型的组分时，例如可溶胀材料时，层是指口服药物剂型的组分的配置，并且可以包含相同材料的多个打印层。在一些具体实施方式中，该层具有预定的填充密度，例如三维打印的填充密度。在一些实施例中，该层包括多个打印层之间的约5个打印层至约2500个打印层，例如在约10个打印层至约2500个打印层之间，约25个打印层至约100个打印层之间，约50个打印层至约200个打印层之间，约100个打印层至约200个打印层之间，约150个打印层至约250个打印层，约200个打印层至约250个打印层，约500个打印层至约1000个打印层，或约2000个打印层至约2400个打印层。在一些具体实施方式中，打印层的厚度不超过约5mm，例如不超过约4mm、3mm、2mm、1mm、0.9mm、0.8mm、0.7mm、0.6mm、0.5mm、0.4mm、0.3mm、0.2mm、0.1mm、0.09mm、0.08mm、0.07mm、0.06mm、0.05mm、0.04mm、0.03mm、0.02mm或0.01mm。在一些实施方式中，打印层的厚度约为5mm、4mm、3mm、2mm、1mm、0.9mm、0.8mm、0.7mm、0.6mm、0.5mm、0.4mm、0.3mm、0.2mm、0.1mm、0.09mm、0.08mm、0.07mm、0.06mm、0.05mm、0.04mm、0.03mm、或0.01mm。

[0216] 在原材料、设备和固化方面，已经开发了不同的3D打印方法进行制造。这些3D打印方法包括粘合剂沉积(参见Gibson et al.,Additive Manufacturing Technologies：3D Printing,Rapid Prototyping,and Direct Digital Manufacturing.,2 ed.Springer,New York,2015；Katstra et al.,Oral dosage forms fabricated by three dimensional printing,J Control Release,66,2000；Katstra et al.,Fabrication of complex oral delivery forms by three dimensional printing,Dissertation in Materials Science and Engineering,Massachusetts Institute of Technology,2001；Lipson et al.,Fabricated：The New World of 3D printing,John Wiley&Sons,Inc.,2013；Jonathan,Karim 3D printing in pharmaceutics：a new tool for designing customized drug delivery systems,Int J Pharm,499,2016)，材料喷射(参见Jonathan,Karim,3D printing in pharmaceutics：a new tool for designing customized drug delivery systems,Int J Pharm,499,2016)，挤出(参见Gibson et al.,Additive Manufacturing Technologies：3D Printing,Rapid Prototyping,and Direct Digital Manu

facturing.2 ed.Springer,New York,2015)，和光聚合(参见Melchels et al.,A review on stereolithography and its application in biomedical engineering.Biomaterials,31,2010)。

[0217] 在一些实施方案中，本文所述的口服药物剂型是注塑方式生产的。将不同部件的不同原材料装入注塑机中，按照模具形状制备后，进行组装。

[0218] 在一些实施方案中，本文所述的口服药物剂型是使用挤出方法3D打印的。在一些实施方式中，3D打印方法包括使用双螺杆挤出方法。在挤出过程中，材料通过打印喷嘴从机器人驱动的打印头挤出。与需要粉末床的粘合剂沉积不同，挤出方法可以在任何基材上打印。可以挤出多种材料用于三维打印，包括本文公开的热塑性材料、糊状物和胶体悬浮液、有机硅和其他半固体。一种挤出打印方法是熔融挤出沉积(MED)，它使用来自打印头的挤出材料来打印材料层，以形成口服药物剂型的组分或其组分。另一种常见的挤出打印类型是熔融沉积建模，它使用固体聚合物长丝进行打印。在熔融沉积建模中，齿轮系统将线材驱动到加热的喷嘴组件中进行挤出(参见Gibson等人，增材制造技术：3D打印、快速原型制作和直接数字制造，2版，Springer，纽约，2015年)。

[0219] 在一些具体实施方式中，3D打印是通过熔融挤出沉积(MED)进行的。在一些具体实施方式中，熔融挤出沉积技术包括制备待打印的材料，例如在热熔挤出机中制备粉末，然后将材料送入MED打印头。然后，MED打印头以添加剂方式(逐层沉积)打印材料以形成口服药物剂型或其组分。在一些实施方案中，口服药物剂型的每种材料或其组分从不同的MED打印头打印。在一些实施例中，MED打印头根据一个或多个G-code文件中的指令打印材料。例如，WO2019/137333、WO2018137686和美国专利第10,201,503号公开了示例性MED技术，其中每一项均通过引用完整地并入本文。

[0220] 在一些具体实施方式中，3D打印是通过熔融沉积成型(FDM)进行的。在一些具体实施方式中，三维打印是通过熔融挤出沉积或热熔挤出与3D打印技术(例如FDM)相结合来进行的。在一些实施例中，3D打印由非线材FDM进行。在一些实施例中，3D打印是通过喷墨打印进行的。在一些具体实施方式中，3D打印是通过选择性激光烧结(SLS)进行的。在一些实施例中，3D打印是通过立体光刻(SLA或SL)进行的。在一些实施例中，3D打印是通过PolyJet，多喷头打印系统(MJP)，

Perfactory，固体物体紫外激光打印机，生物绘图仪，3D生物打印，快速冷冻原型，台式系统，选择性沉积层压(SDL)，分层物体制造(LOM)，超声波合并，彩色喷墨打印(CJP)，EOSINT系统，激光工程净成型(LENS)和气溶胶喷射系统，电子束熔化(EBM)，激光CUSING®、选择性激光熔化(SLM)、Phenix PXTM系列、微烧结、数字零件材料化(DPM)或VX系统。

[0221] 在一些实施方式中，本文中描述的3D打印方法包括连续化生产方法。在一些实施例中，本文所述的3D打印方法包括批次生产方法。

[0222] 在一些实施方案中，本文所述的用于生产药物剂型的方法包括3D打印技术，例如3D打印与另一种方法的组合，例如，注塑成型和3D打印的组合。在一些具体实施方式中，用于生产的方法还包括注塑成型技术。在一些具体实施方式中，生产方法还包括超声波焊接方法。在一些实施方式中，3D打印技术、注塑成型技术和超声波焊接方法可以单独或任意组合使用。

[0223] 本文公开的用于3D打印药物剂型的方法说明书可以以多种方式生成，包括直接编码、从实体CAD模型推导、或其它特定于3D打印机的计算机界面和应用软件的手段。这些指令可能包括有关液滴数量和空间位置的信息，以及一般3D打印参数的信息，例如每个线性尺寸(X、Y、Z)中的液滴间距以及每个液滴的体积或质量。对于一组给定的材料，可以调整这些参数，以完善所创建结构的质量。所创建结构的整体分辨率是粉末粒径、液滴尺寸、打印参数和材料特性的函数。

[0224] 在一些实施方案中，口服药物剂型的一个或多个组分是单独创建的，例如单独打印，然后组装以形成口服药物剂型。在一些实施方案中，口服药物剂型的所有组分都是在单一方法中创建的，例如在单一方法中打印，而不需要以后的组装。

[0225] 本申请中描述的口服药物剂型及其组分可以按商业规模打印。例如，在一些实施方案中，本文公开的方法可用于每小时3D打印1,000至100,000单位的口服药物剂型，包括打印其组分以供以后组装。

[0226] 在一些实施方案中，用于打印口服药物剂型或其组分的材料分别由不同的打印头打印。本文中描述的3D打印方法包括以任何顺序打印材料，以允许生产口服药物剂型或其组分。

[0227] 在一些实施方案中，用于3D打印的方法包括在计算机系统上设计全部或部分口服药物剂型或其组分。在一些实施方案中，该方法包括将所需的胃滞留、药物释放曲线和/或口服药物剂型和/或组分的参数输入到计算机系统中。在一些具体实施方式中，该方法包括提供一个或多个待打印参数，例如，层表面积、厚度、药物质量分数、溶蚀速率。在一些实施方案中，该方法包括提供所需的药物释放曲线。在一些实施例中，所述方法包括创建待打印项目的虚拟图像。在一些实施例中，该方法包括创建包含预定参数的计算机模型。在一些实施方式中，该方法包括将预定参数馈送到3D打印机，并根据这些预定参数打印项目。在一些实施例中，该方法包括基于预定参数创建待打印项目的3D绘图，其中3D绘图是在计算机系统上创建的。在一些实施例中，该方法包括将诸如切片的3D绘图转换为3D打印代码，例如G代码。在一些实施例中，该方法包括使用计算机系统来执行3D打印代码，从而根据本文描述的方法进行打印。

五、向个体递送药物的方法

[0228] 在某些方面，提供一种将口服药物剂型递送给个体的方法，使得口服药物剂型在个体的胃中滞留较长时间，该方法包括向个体口服施用本文所述的任何口服药物剂型。在某些方面，提供一种将药物递送至个体的胃和/或上消化道的方法，该方法包括向个体口服给予本文所述的任何口服药物剂型，其中口服药物剂型包括药物。在一些实施方案中，药物在较长的时间内从口服药物剂型释放到胃和/或上消化道(包括速释剂型、缓释剂型、脉冲释放剂型或其任意组合)。在一些实施方案中，口服药物剂型被配置成在个体的胃中滞留较长的时间(例如，至少约6小时至约3个月)。在一些实施方案中，口服药物剂型中的药物可以在将口服药物剂型施用于个体后在预定时间从口服药物剂型中释放出来。例如，在一些实施方案中，药物或其至少一部分在个体的胃中释放，因为或随后，口服药物剂型达到设计用于胃滞留的给药后状态。在一些实施方案中，药物或其至少一部分在个体的胃中释放至少约2小时、4小时、6小时、8小时、10小

时、12小时、14小时、16小时、18小时、20小时、22小时、24小时、26小时、28小时、30小时、32小时、34小时，或给个体服用药物剂型后36小时。在一些实施方案中，药物剂型在胃中滞留至少约72小时、80小时、88小时、96小时、104小时、112小时、120小时、128小时、136小时、144小时、152小时、160小时、168小时。

[0229] 在某些方面，提供一种将口服药物剂型递送给个体的方法，个体服用药物剂型后，药物剂型将完整经历滞留启动、滞留时间控制以及滞留结束三个阶段。滞留启动包括药物剂型进入胃部空间后，药物剂型主体内的可膨胀材料吸水膨胀，可动臂随可膨胀材料的体积增大开始转动。滞留启动还包括在可膨胀材料吸水膨胀之前，约束构件解除对可动臂的抑制。滞留时间控制可以根据各个部件的材料、尺寸的选择来控制。胃滞留结束也可以通过部件的溶解/分解/降解来实现，比如可膨胀材料溶解/分解/降解，移动部件重新回到第一隔室，可动臂收拢；或者可动臂与主体的连接端部分或全部溶解/分解/降解，可动臂从主体脱落；或者药物剂型整体软化或可动臂软化，药物剂型的力学强度减弱，发生形变继而从原定的滞留位置离开。

[0230] 本领域技术人员将认识到，在本申请公开的范围和精神范围内，可以实施若干实施例。下面的例子进一步说明了披露，这些例子不应被解释为将披露的范围或精神限制在其中描述的特定程序中。

[0231] 本领域技术人员将认识到，在本申请公开的范围和精神范围内，本申请所公开的组件、部件、结构、材料可以根据药物剂型需要达到的目标或技术效果进行排列、组合，这些排列组合的方式均应在本发明的保护范围内。

实施例

[] 实施例1

[0232] 本实施例示出了本文所述的口服药物剂型的设计、生产和测试。图9a提供了口服药物剂型的展开示意图。所制备剂型的部件组成如表1所示。该口服药物剂型包括：主体结构，所述主体结构形成可膨胀材料室；其中，主体结构由盖子和基座组成，基座为半透膜；可膨胀材料室包含溶胀块和推动柱，该溶胀块包含可膨胀的材料；四个臂，所述四个臂可操作的连接在主体上；所述臂通过由可

膨胀材料提供的力绕着口服药物剂型的主体旋转；其中，口服药物剂型被配置成具有紧密形式的给药前状态和具有提供胃滞留的展开形式的给药后状态，以及，口服药物剂型的给药后状态的展开形式是由于，至少部分地，在胃肠液存在下可膨胀材料的膨胀。

[0233] 表1口服药物剂型的部件组成

部件	组成（其中，比值为质量比）
半透膜	醋酸纤维素：共聚维酮：三乙酸甘油酯=50：25：25
盖子	醋酸纤维素：邻苯二甲酸二乙酯=70：30
溶胀块	交联聚维酮
推动柱	醋酸纤维素：邻苯二甲酸二乙酯=70：30
臂	醋酸纤维素：邻苯二甲酸二乙酯=70：30

[0234] 本文所述的口服药物剂型的制备方法为：(1)溶胀块的制备：按照处方量，准确称量交联聚维酮，用压片机压片，制成圆柱形溶胀块；(2)模型组装：向半透膜内部依次装入溶胀块、推动柱和盖子，在盖子上装配四个臂，通过胶水将各部件联接，装入1号硬明胶胶囊壳，得到本文所述的口服药物剂型的胶囊。

[0235] 将6枚本文所述的口服药物剂型的胶囊进行展开测试，测试方法为：将6枚本文所述的口服药物剂型的胶囊自由投放至pH为1.2左右的盐酸介质中，设置溶出仪转速为100rpm，观察胶囊由初始状态至最终完全打开状态，并记录时间。测试结果如图12所示，表明本文所述的口服药物剂型在1小时左右完全展开，满足溶胀展开要求。

实施例2

[0236] 本实施例示出了本文所述的口服药物剂型的臂的设计、生产和测试。分别制备两种臂，如图13a和图13b所示，其中，图13b的臂的连接端两侧设置有侧翼加强筋，两种臂的材料组成(质量比)均为：尤特奇/聚丙烯酸树脂：三乙酸甘油酯＝8：2，设计尺寸一致。

[0237] 分别对图13a和图13b的臂的机械性能进行测试，测试方法为：(1)压缩工装安装：分别将图13a和图13b的4个臂放置于循环压缩夹具中，并在拉力机上固定好循环压缩夹具，倒入浸泡介质(pH1.2的盐酸)使得臂被浸没；(2)循环压缩：按以下参数进行循环压缩①压缩速度：1mm/min②最大触发压力3.2N(下压至该压力改为上行)，最小触发压力0.1N(上行至该压力则下压)③总循环数为100次；(3)弯曲观察：将完成弯曲的臂放置至数码显微镜下进行观察，测量弯曲角度。测试结果如表2所示。

[0238] 表2机械性能测试结果

臂	弯曲角度（°）					结束循环数
	样品 1	样品 2	样品 3	样品 4	均值	
无加强筋臂	5.73	7.97	5.45	9.59	7.19	100 次
有加强筋臂	0.03	0.16	0.79	0.215	0.30	100 次

[0239] 由表2可知，本文所述的口服药物剂型的臂均具有较强的抗侧向弯曲能力。设置加强筋臂的抗弯折性能更优异。

实施例3

[0240] 本实施例示出了本文所述的口服药物剂型的设计、生产和测试。图9a提供了口服药物剂型的示意图。所制备剂型的部件组成如表3所示。该口服药物剂型包括：主体结构，所述主体结构形成可膨胀材料室；其中，主体结构由盖子和基座组成，基座上设置如图8所示的进水口；可膨胀材料室包含溶胀块和推动柱，该溶胀块包含可膨胀的材料；四个臂，所述四个臂可操作的连接在主体上；所述臂通过由可膨胀材料提供的力绕着口服药物剂型的主体旋转；其中，口服药物剂型被配置成具有紧密形式的给药前状态和具有提供胃滞留的展开形式的给药后状态，以及，口服药物剂型的给药后状态的展开形式是由于，至少部分地，在胃肠液存在下可膨胀材料的膨胀。

[0241] 表3口服药物剂型的部件组成

部件	组成（其中，比值为质量比）
基座	醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯：硬脂酸：羟丙纤维素=76.5：8.5：15
盖子	醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯：硬脂酸：羟丙纤维素=76.5：8.5：15
溶胀块	羟丙甲纤维素：羟丙纤维素：交联羧甲基纤维素钠：硫酸钡=15：10：60：15
推动柱	醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯：硬脂酸：羟丙纤维素=76.5：8.5：15
臂	醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯：硬脂酸：羟丙纤维素=76.5：8.5：15

[0242] 本文所述的口服药物剂型的制备方法为：(1)溶胀块的制备：按照处方量，准确称量各组分，用压片机压片，制成圆柱形溶胀块；(2)模型组装：向基座内部依次装入溶胀块、推动柱和盖子，在盖子上装配四个臂，通过胶水将各部件联接，装入0号硬明胶胶囊壳，得到本文所述的口服药物剂型的胶囊。

[0243] 将4枚本文所述的口服药物剂型的胶囊进行展开测试，测试方法为：(1)介质制备：取氯化钠溶解于纯化水中，用盐酸调节pH至1.6，加入FaSSGF粉末，搅拌均匀，量取900mL倒入溶出仪中；(2)将4枚本文所述的口服药物剂型的胶囊安装至展开夹具上，将夹具固定在溶出仪转篮杆上，设置转速为100rpm，浸泡入介质中，观察记录胶囊的展开时间。测试结果如表4所示，展开状态如图14所示。

[0244] 表4测试结果

样品序号	展开时间（min）	均值和范围（min）
1	60	67.5（30-90）
2	90	

3	90	
4	30	

[0245] 表4的测试结果表明本文所述的口服药物剂型在1小时左右完全展开，满足溶胀展开要求。

实施例4

[0246] 本实施例示出了本文所述的口服药物剂型的设计、生产和测试。图9a提供了口服药物剂型的示意图。所制备剂型的部件组成如表6所示。该口服药物剂型包括：主体结构，所述主体结构形成可膨胀材料室；其中，主体结构由盖子和基座组成，基座上包括进水口；可膨胀材料室包含溶胀块和推动柱，该溶胀块包含可膨胀的材料；四个臂，所述四个臂可操作的连接在主体上，载药槽位于四个臂的内部空间中，载药槽的底部包括显影层；所述臂通过由可膨胀材料提供的力绕着口服药物剂型的主体旋转；其中，口服药物剂型被配置成具有紧密形式的给药前状态和具有提供胃滞留的展开形式的给药后状态，以及，口服药物剂型的给药后状态的展开形式是由于，至少部分地，在胃肠液存在下可膨胀材料的膨胀。

[0247] 表6口服药物剂型的部件组成

部件	组成（其中，比值为质量比）
基座	醋酸纤维素：三乙酸甘油酯=8：2
盖子	醋酸纤维素：三乙酸甘油酯=8：2
溶胀块	交联聚维酮
推动柱	醋酸纤维素：三乙酸甘油酯=8：2
臂	醋酸纤维素：三乙酸甘油酯=8：2
显影层	乙基纤维素：乙酰柠檬酸三丁酯：硫酸钡=15：10：75

[0248] 本文所述的口服药物剂型的制备方法为：(1)溶胀块的制备：按照处方量，准确称量各组分，用压片机压片，制成圆柱形溶胀块；(2)模型组装：向基座内部依次装入溶胀块、推动柱和盖子，在盖子上装配四个臂，通过胶水将各部件联接，转入0号硬明胶胶囊壳，得到本文所述的口服药物剂型的胶囊。

[0249] 将本文所述的口服药物剂型进行犬试验，具体为：选用8～12kg雄性比格犬，在口服药物剂型给药前，比格犬至少禁食14h，可自由饮水；实验当天，比格犬首先灌喂流食特殊配餐约120mL(犬维持饲料：水＝1：3(w/w))至咽喉部，进食10min后口服给予胶囊1粒，同时灌喂50mL水以确保胶囊进入胃部；完成给药后可自由饮水，给药后5.83h、11.83h(即6h和12h采样点前10min)同法给予120mL食物。为了评估制剂的滞留时间和状态，在给药前和给药后0.5小时、1小时、10小时、24小时、36小时进行犬正视图和侧视图X光图像拍摄来观察制剂在犬体内的位置和状态，X光影像如图15所示，由图15可知，本文所述的口服药物剂型在胃部能够滞留24小时以上，并能实现在生物体内解体，避免潜在的肠梗阻风险。

实施例5

[0250] 本实施例示出了本文所述的口服药物剂型的设计、生产和测试。图9a提供了口服药物剂型的示意图。所制备剂型的部件组成如表7所示。该口服药物剂型包括：主体结构，所述主体结构形成可膨胀材料室；其中，主体结构由盖子和基座组成，基座上包括进水口；可膨胀材料室用于装载溶胀块和推动柱；四个臂，所述四个臂可操作的连接在主体上；所述臂通过由可膨胀材料提供的力绕着口服药物剂型的主体旋转；其中，口服药物剂型被配置成具有紧密形式的给药前状态和具有提供胃滞留的展开形式的给药后状态，以及，口服药物剂型的给药后状态的展开形式是由于，至少部分地，在胃肠液存在下可膨胀材料的膨胀。本实施例所述的口服药物剂型的可膨胀材料室未装载溶胀块和推动柱。

[0251] 表7口服药物剂型的部件组成

部件	组成（其中，比值为质量比）
基座	醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯：硬脂酸：羟丙纤维素=76.5：8.5：15
盖子	醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯：硬脂酸：羟丙纤维素=76.5：8.5：15
臂	醋酸羟丙甲纤维素琥珀酸酯：硬脂酸：羟丙纤维素=76.5：8.5：15

[0252] 本文所述的口服药物剂型的制备方法为：在盖子上装配四个臂，将基座与盖子进行装配，通过胶水将各部件联接，装入0号硬明胶胶囊壳，得到本文所述的口服药物剂型的胶囊。

[0253] 将本文所述的口服药物剂型进行浸泡测试，具体为：(1)浸泡介质配制：取5L脱气纯水，用盐酸调节pH至1.2左右；量取900mL倒入溶出仪中；(2)浸泡测试：将6枚本文所述的口服药物剂型投入介质中，进行浸泡，其中3枚经过10h后取出，另3枚经过24h后取出，分别进行反向压缩强度测试；(3)反向压缩测试：取3枚未浸泡的本文所述的口服药物剂型、3枚浸泡10h的本文所述的口服药物剂型和3枚浸泡24h的本文所述的口服药物剂型倒置于工装上，并将工装固定在拉力机上按4mm/min的压缩速度进行反向压缩，并记录最大压缩强度。测试结果如表8所示。

[0254] 表8浸泡测试结果

浸泡时间	测试方向	测试序号	压缩强度（N）	均值
未浸泡	反向压缩	1	8.07	8.20±0.12
		2	8.24	
		3	8.29	

浸泡 10h	反向压缩	1	3.73	3.71±0.27
		2	3.43	
		3	3.96	
浸泡 24h	反向压缩	1	3.79	3.69±0.31
		2	3.94	
		3	3.35	

[0255] 由表8可知，本文所述的口服药物剂型具有良好的机械强度，且随着浸泡时间的增长，结构的机械强度能够逐步降低，有利于制剂结构解体并从幽门排出，降低服药过程中的安全性风险。

实施例6

[0256] 本实施例示出了本文所述的口服药物剂型的设计、生产和测试。图16提供了口服药物剂型的示意图。所制备剂型的部件组成如表9所示。该口服药物剂型包括：主体结构，所述主体结构形成可膨胀材料室；其中，主体结构由盖子和基座组成，基座上包括进水口；可膨胀材料室用于装载溶胀块和推动柱塞；五个臂，所述五个臂可操作的连接在主体上；所述臂通过由可膨胀材料提供的力绕着口服药物剂型的主体旋转；其中，口服药物剂型被配置成具有紧密形式的给药前状态和具有提供胃滞留的展开形式的给药后状态，以及，口服药物剂型的给药后状态的展开形式是由于，至少部分地，在胃肠液存在下可膨胀材料的膨胀。本实施例所述的口服药物剂型的可膨胀材料室未装载溶胀块和推动柱。

[0257] 表9口服药物剂型的部件组成

部件	组成（其中，比值为质量比）
基座	醋酸纤维素：邻苯二甲酸二乙酯=85：15

盖子	醋酸纤维素：邻苯二甲酸二乙酯=85：15
推动柱	醋酸纤维素：邻苯二甲酸二乙酯=85：15
臂	醋酸纤维素：邻苯二甲酸二乙酯：羟丙纤维素=80：15：5

[0258] 本文所述的口服药物剂型的制备方法为：在盖子上装配五个臂，将基座与盖子进行装配，通过胶水将各部件联接，装入0号硬明胶胶囊壳，得到本文所述的口服药物剂型的胶囊。

[0259] 将本文所述的口服药物剂型进行浸泡测试，具体为：(1)浸泡介质配制：取5L脱气纯水，用盐酸调节pH至1.2左右；量取900mL倒入溶出仪中；(2)浸泡测试：将6枚本文所述的口服药物剂型投入介质中，进行浸泡，其中3枚经过10h后取出，另3枚经过24h后取出，分别进行反向压缩强度测试；(3)反向压缩测试：取3枚未浸泡的本文所述的口服药物剂型、3枚浸泡10h的本文所述的口服药物剂型和3枚浸泡24h的本文所述的口服药物剂型倒置于工装上，并将工装固定在拉力机上按4mm/min的压缩速度进行反向压缩，并记录最大压缩强度。测试结果如表10所示。

[0260] 表10浸泡测试结果

浸泡时间	测试方向	测试序号	压缩强度（N）	均值
未浸泡	反向压缩	1	20.23	20.33±0.17
		2	20.53	
		3	20.23	
浸泡 10h	反向压缩	1	11.41	11.29±0.12
		2	11.28	
		3	11.18	
浸泡 24h	反向压缩	1	11.70	11.50±0.21
		2	11.52	
		3	11.29	

[0261] 由表10可知，本文所述的口服药物剂型浸泡24h后，反向压缩强度仍有未浸泡的至少45%的强度，本文所述的口服药物剂型机械性能仍然良好。同样的尺寸下，五臂的口服药物剂型的机械强度大于四臂的口服药物剂型的机械强度。

权利要求书

[权利要求 1] 一种药物剂型，所述药物剂型被配置为具有紧凑形式的给药前状态和扩展形式的给药后状态，该药物剂型包括：

臂以及与臂连接的主体；

所述主体包括：第一隔室，配置成容纳可膨胀构件；第二隔室；第一隔室与第二隔室通过孔口连通；可自所述第一隔室移动至所述第二隔室的移动构件；以及流体入口，连接到所述第一隔室和/或第二隔室；可膨胀构件提供的力延伸至移动构件，使所述移动构件的至少一部分容纳于所述第二隔室并推动所述臂延伸至主体之外或绕主体旋转；以及

药物，所述药物载于所述臂和/或所述主体。

[权利要求 2] 如权利要求1所述的药物剂型，其特征在于，所述可膨胀构件包含可溶胀材料。

[权利要求 3] 如权利要求2所述的药物剂型，其特征在于，所述药物剂型为口服药物剂型，所述口服药物剂型的给药后状态的展开形式至少部分地是由于在胃肠液存在下可溶胀材料的膨胀。

[权利要求 4] 如权利要求1至3任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述口服药物剂型的胃滞留时间约为6小时至约3个月。

[权利要求 5] 如权利要求1至4任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述可溶胀材料在暴露于胃肠液后至少膨胀约1.2倍的体积。

[权利要求 6] 如权利要求1至5任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述可溶胀材料在所述第一隔室中的量至少为约5mg。

[权利要求 7] 如权利要求1至6任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述臂、第一隔室、第二隔室、移动构件以及可膨胀构件均由药学可接受的材料组成。

[权利要求 8] 如权利要求1至7任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述臂的数量为2至6个。

[权利要求 9] 如权利要求1至8任一项所述的药物剂型，其特征在于，在所述给药后状态下，相邻两个臂之间的角度相等，且取值范围为60° −120°。

[权利要求 10] 如权利要求1至9任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述主体包括开口，所述臂穿过所述开口，所述臂的至少部分容纳于所述第二隔室。

[权利要求 11] 如权利要求1至10任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述第一隔室由基座形成，所述第二隔室由盖形成。

[权利要求 12] 如权利要求11所述的药物剂型，其特征在于，所述臂包括容纳于第二隔室的连接端，与连接端连接的延伸段以及与连接端位置相反的末端。

[权利要求 13] 如权利要求12所述的药物剂型，其特征在于，所述臂的连接端包括枢轴和推动件，所述枢轴与所述盖连接；所述推动件与所述移动构件抵接。

[权利要求 14] 如权利要求13所述的药物剂型，其特征在于，所述臂的连接端还包括与所述枢轴连接的颈部以及过渡段。

[权利要求 15] 如权利要求14所述的药物剂型，其特征在于，所述延伸段的宽度与所述颈部的宽度比值范围为5：1～1：1。

[权利要求 16] 如权利要求13所述的药物剂型，其特征在于，所述推动件包括四个侧面，所述四个侧面的形状选自梯形、三角形或其组合。

[权利要求 17] 如权利要求12至16任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述臂的末端包括凸起，在所述给药前状态下，相邻的臂的末端的凸起抵接。

[权利要求 18] 如权利要求1所述的药物剂型，其特征在于，在所述给药前状态下，所述臂形成相对独立容纳空间，所述药物位于所述容纳空间中。

[权利要求 19] 如权利要求1至18任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述主体还包括中间柱，在所述给药前状态下，所述中间柱的沿轴线长度不超过所述臂的沿轴线长度。

[权利要求 20] 如权利要求19所述的药物剂型，其特征在于，所述中间柱上载有药物。

[权利要求 21] 如权利要求1所述的药物剂型，其特征在于，所述移动构件包括底部以及与底部连接的凸部，所述凸部与所述推动件抵接。

[权利要求 22] 如权利要求21所述的药物剂型，其特征在于，所述底部的底面为圆形或圆环形。

[权利要求 23] 如权利要求21或22所述的药物剂型，其特征在于，所述底部与所述凸部圆滑过渡，或所述底部与所述凸部具有倒角。

[权利要求 24] 如权利要求21至23任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述凸部具有弧顶或平顶。

[权利要求 25] 如权利要求21至24任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述移动构件的外表面与所述臂的连接端的外侧面和底面相匹配，在所述给药后状态，所述臂的连接端的外侧面抵接所述移动构件的底部，连接端的底面抵接所述移动构件的凸部的外侧面。

[权利要求 26] 如权利要求1至25任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述移动构件上配置结合特征，在所述给药后状态，位于所述移动构件上的结合特征与所述臂和/或盖和/或基座和/或可膨胀构件上的结合特征结合。

[权利要求 27] 如权利要求26所述的药物剂型，其特征在于，所述结合特征是形状配合面或机械卡合组件或粘合剂。

[权利要求 28] 如权利要求1至27任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述开口包括靠近中心轴位置的第一宽度以及远离中心轴位置的第二宽度。

[权利要求 29] 如权利要求28所述的药物剂型，其特征在于，所述第二宽度大于第一宽度。

[权利要求 30] 如权利要求1至29任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述盖和/或臂上设置加强筋。

[权利要求 31] 如权利要求30所述的药物剂型，其特征在于，所述加强筋位于所述臂的颈部。

[权利要求 32] 如权利要求30或31所述的药物剂型，其特征在于，在所述给药后状态，所述加强筋抵接所述主体。

[权利要求 33] 如权利要求1至32任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述基座上设置至少一个进水口。

[权利要求 34] 如权利要求1至32任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述基座由半透膜形成。

[权利要求 35] 如权利要求1至34任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述药物剂型还包括约束构件，其被配置成抑制臂的伸展。

[权利要求 36] 如权利要求35所述的药物剂型，其特征在于，所述约束构件由可溶蚀材料制备，所述约束构件在施用给个体后约30分钟内解除对臂伸展的抑制。

[权利要求 37] 一种药物剂型，该药物剂型包括：

沿Z轴方向延伸的主体，所述主体包括内部腔室以及容纳于内部腔室中的可膨胀结构，所述内部腔室包括流体入口；

臂，所述臂可绕主体旋转；

以及药物；

其中，所述药物剂型被配置为具有沿Z轴方向延伸的第一状态，以及同时沿XY轴以及Z轴方向延伸的第二状态；所述第二状态至少部分是由于可膨胀结构的膨胀发生的；所述沿XY轴方向的延伸是由臂绕主体旋转发生的。

[权利要求 38] 如权利要求37所述药物剂型，其特征在于，所述臂的数量为2个至6个。

[权利要求 39] 如权利要求38所述药物剂型，其特征在于，所述臂在第二状态下与XY轴所在平面平行或重合，或与XY轴所在平面相交。

[权利要求 40] 如权利要求38所述药物剂型，其特征在于，所述臂在第二状态下，每个臂在Z轴上的投影高度相同或不同。

[权利要求 41] 一种药物剂型，所述药物剂型被配置为具有紧凑形式的给药前状态和扩展形式的给药后状态，该药物剂型包括：

臂以及与臂连接的主体，所述臂可绕所述主体旋转，所述主体包括推动装置，所述推动装置由外部条件触发并推动所述臂绕所述主体旋转以形成扩展形式的给药后状态；

所述药物剂型被配置为具有紧凑形式的给药前状态时包括外表面以及与外表面相对的内部；

药物部件，所述药物部件载于所述药物剂型的内部，所述药物剂型在扩展形式的给药后状态下，所述药物至少部分暴露。

[权利要求 42] 如权利要求41所述的药物剂型，其特征在于，所述推动装置包括可膨胀材料。

[权利要求 43] 如权利要求41或42所述的药物剂型，其特征在于，所述推动装置还包括移动构件。

[权利要求 44] 如权利要求41至43任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述药物部件载于所述臂和/或所述主体。

[权利要求 45] 如权利要求41至44任一项所述的药物剂型，其特征在于，所述药物剂型在具有紧凑形式的给药前状态下，药物剂型表面无药物暴露。