



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 114007638 A

(43) 申请公布日 2022. 02. 01

(21) 申请号 202080047333.3

(22) 申请日 2020.05.01

(30) 优先权数据

62/843,221 2019.05.03 US

62/845,209 2019.05.08 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2021.12.27

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/US2020/031197 2020.05.01

(87) PCT国际申请的公布数据

W02020/227162 EN 2020.11.12

(71) 申请人 拉尼医疗有限公司

地址 美国加利福尼亚州

(72) 发明人 米尔·A·伊姆兰

萨拉·安萨罗尼

瑞德黑卡·科鲁波鲁

乔尔·哈利斯 米尔·哈什姆

阿努莎·加拉帕蒂

安维什·达萨里

(74) 专利代理机构 北京安信方达知识产权代理有限公司 11262

代理人 韦昌金 郑霞

(51) Int.Cl.

A61K 38/37 (2006.01)

A61K 9/22 (2006.01)

A61K 38/36 (2006.01)

A61P 7/04 (2006.01)

G07K 14/55 (2006.01)

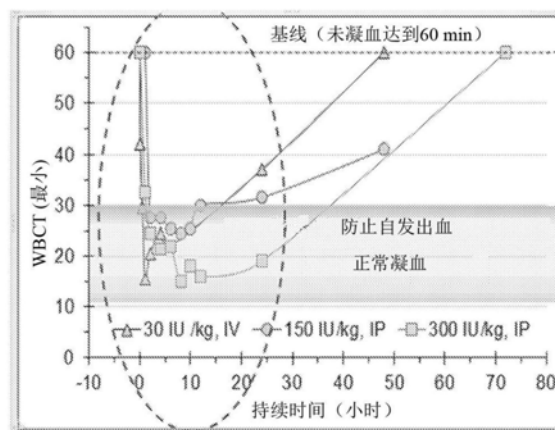
权利要求书2页 说明书65页 附图54页

(54) 发明名称

使用可吞咽药物递送设备递送到肠道中的凝血因子制剂

(57) 摘要

实施方案提供用于在胃肠道内递送治疗剂(TA)例如凝血因子(CF),例如因子VIII(FVIII),包括聚乙二醇化和其他形式的稳定化FVIII的设备、制剂和方法。许多实施方案提供用于将TA递送到肠壁(IW)的可吞咽设备,例如胶囊。实施方案还提供配置为包含在胶囊内、从胶囊推进到IW和/或周围组织(ST)中并降解以将TA释放到血流中以产生治疗效果(例如,改进的凝血)的TA制剂。所述制剂可以可操作地联接到递送设备,所述递送设备具有其中所述制剂被容纳在所述胶囊内的第一构型和其中所述制剂被推出所述胶囊并被推进到IW或ST(例如腹膜腔)中的第二构型。实施方案特别适用于递送用于治疗凝血障碍(例如血友病)的CF,其中此类CF在胃肠道内吸收不良和/或降解。



1. 一种用于治疗患者中的凝血障碍的治疗制剂,所述治疗制剂包含剂量高于75IU/kg患者体重并配置为通过患者肠壁插入患者的腹膜腔的稳定形式的因子VIII (FVIII),其中所述治疗制剂将FVIII释放到血流中。

2. 根据权利要求1所述的治疗制剂,其中所述稳定化的因子VIII包括聚乙二醇化的因子VIII。

3. 根据权利要求2所述的治疗制剂,其中所述治疗制剂中存在的聚乙二醇化的因子VIII的范围为75IU/kg体重至400IU/kg体重。

4. 根据权利要求2所述的治疗制剂,其中所述聚乙二醇化的因子VIII以150IU/kg体重至300IU/kg体重的范围存在于所述治疗制剂中。

5. 根据权利要求1所述的治疗制剂,其中所述治疗制剂包含在实体组织穿透构件中,所述实体组织穿透构件配置为通过在所述组织穿透构件上施加力来穿透肠壁。

6. 根据权利要求1至5中任一项所述的治疗制剂,具有在6至10小时范围内的 $T_{\max}$ 。

7. 根据权利要求1至6中任一项所述的治疗制剂,具有在约2.4IU/ml至4.0IU/ml范围内的 $C_{\max}$ 。

8. 根据权利要求1至7中任一项所述的治疗制剂,具有在60 (IU*h) /mL至70 (IU*h) /mL范围内的曲线下面积 (AUC)。

9. 根据权利要求1至8中任一项所述的治疗制剂,具有在1:4至1:8范围内的曲线上升部分与曲线下降部分的比率。

10. 根据权利要求1所述的治疗制剂,其中所述稳定化的FVIII包含与冯维勒布兰德因子化学复合的FVIII。

11. 根据权利要求1所述的治疗制剂,其中所述稳定化的FVIII包含经Fc融合改性的FVII。

12. 一种治疗患者中的凝血障碍的方法,所述方法包括:

以高于75IU/kg体重的剂量提供稳定化的因子VIII (FVIII);和

通过患者的肠壁将FVIII递送到患者的腹膜腔中;

其中所述FVIII被释放到血流中以治疗凝血障碍。

13. 根据权利要求12所述的方法,其中所述稳定化的因子VIII作为实体组织穿透构件提供,并且其中通过所述患者的肠壁递送所述稳定化的因子VIII包括通过在所述组织穿透构件上施加力使所述实体组织穿透构件穿透所述患者的肠壁,使得所述组织穿透构件在设备的口腔摄取之后从所述设备递送。

14. 根据权利要求12所述的方法,其中将FVIII释放到血流中产生血浆浓度-时间曲线,其特征在于至少一个选自 $T_{1/2}$ 、 $T_{\max}$ 、 $C_{\max}$ 、曲线下面积 (AUC)、生物利用度或曲线上升部分与曲线下降部分的比率的药代动力学参数。

15. 根据权利要求13或14所述的方法,其中所述稳定化的因子VIII包括聚乙二醇化的因子VIII。

16. 根据权利要求15所述的制剂,其中所述聚乙二醇化的因子VIII以75IU/kg体重至400IU/kg体重的范围存在于治疗制剂中。

17. 根据权利要求15所述的制剂,其中所述聚乙二醇化的因子VIII以150IU/kg体重至300IU/kg体重的范围存在于治疗制剂中。

18. 根据权利要求15所述的方法, 其中所述 $T_{\max}$ 在6至10小时的范围内。
19. 根据权利要求15或18所述的方法, 其中所述 $C_{\max}$ 在约2.4IU/ml至4.0IU/ml的范围内。
20. 根据权利要求15、18或19所述的方法, 其中所述曲线下面积 (AUC) 在60 (IU*h) /mL至70 (IU*h) /mL的范围内。

使用可吞咽药物递送设备递送到肠道中的凝血因子制剂

[0001] 相关申请的交叉引用

[0002] 本申请要求于2019年5月3日提交的美国临时专利申请序列号62/843,221和于2019年5月8日提交的号62/845,209的优先权和权益,两者出于所有目的均通过引用整体并入本文。

背景技术

[0003] 技术领域。本发明的实施方案涉及可口服递送的药物和其他治疗剂制剂以及用于将这些制剂递送到胃肠道腔壁例如小肠壁或周围组织中的可吞咽的药物递送设备。更具体地,本发明的实施方案涉及用于治疗凝血障碍的可口服递送的药物制剂。更具体地,本发明的实施方案涉及用于治疗血友病和冯维勒布兰德病(von Willebrand's disease)的可口服递送的固体药物制剂,包括作为凝血因子VII、VIII、IX和X的凝固蛋白,特别包括稳定形式的因子VIII。

[0004] 在过去的十年中,用于治疗各种疾病的新药的开发不断增加,包括例如各种凝血障碍。不幸的是,许多应用有限,因为它们不能口服。原因有很多,包括:口服耐受性差,并发症包括胃刺激和出血;药物化合物在胃中分解/降解;以及药物吸收差、缓慢或不稳定。常规的替代性药物递送方法例如静脉内和肌肉内递送有许多缺点,包括来自针刺的疼痛和感染风险、对使用无菌技术的要求以及在患者体中长时间保持IV管线的要求和相关风险。虽然已经采用其他药物递送方法,例如可植入药物递送泵,但这些方法需要半永久性植入装置,并且仍然可能存在许多IV递送局限性。因此,需要一种用于递送药物和其他治疗剂的改进和/或备选方法。

[0005] 在人类中存在几种遗传性出血性疾病,如果不治疗可能会致命。这些包括A型和B型血友病,它们是最常见的并且由患者外周血中凝血因子水平降低引起。它们还包括因子VII缺乏症和因子X缺乏症(也称为Stuart-Prower因子缺乏症)和由结合因子VIII的冯维勒布兰德因子缺乏引起的冯维勒布兰德病。A型血友病是最常见的血友病形式,由因子VIII(FVIII)缺乏引起。B型血友病是由因子IX(F IX)的合成减少或活性降低的缺陷因子IX的合成引起的。当前形式的血友病治疗涉及用重组或血浆来源的凝血因子(例如FVIII或FIX)替换缺失或有缺陷的凝血因子。通常这些因子是注射的,通常是静脉注射。

[0006] 然而,目前的血友病治疗形式存在许多问题和缺点。特别是,许多患者会产生针对替代凝血因子的抗体,这会降低其有效性并可能导致如下所述的严重并发症。其他问题包括进入医生办公室/诊所进行注射的要求,以及非常缓慢地向静脉注射的要求。此外,由于凝血因子通常经由外周静脉注射施用,静脉小的人或儿童可能很难接受注射,因为静脉很难找到并且很容易塌陷。对于需要更频繁注射的儿童来说,这个问题尤其成问题。此外,注射本身会导致出血。

[0007] 许多患者产生抗体(称为“抑制剂”或“抑制性抗体”)以响应接受抑制或以其他方式阻碍凝血因子作用的各种凝血因子。凝血因子VIII抑制抗体的产生是A型血友病患者管理中的一个严重并发症。大约20%的A型血友病患者对凝血因子VIII的治疗性输注产生抑

制性抗体。这是由于施用更高剂量的因子VIII或其他凝血因子。在出现抑制物的先前未经治疗的A型血友病患者中,抑制物通常在治疗后一年内出现。此外,使因子VIII失活的自身抗体偶尔会在先前因子VIII水平正常的个体中产生。如果抑制剂滴度足够低,尽管存在潜在的并发症,但可以通过增加因子VIII的剂量来控制患者。然而,通常情况下,抑制剂滴度如此之高,以至于不能通过增加因子VIII的剂量来超过它。虽然可以使用疗法来消除或降低这些抗体的滴度,但它们是昂贵的(例如,每名患者每年大约100万美元)、耗时的且涉及凝血因子的定期静脉内施用。此外,这些治疗方法仅对四分之三的患者有效。

[0008] 虽然过去已经研究了因子VIII替代疗法的其他施用途径,但它们并没有取得太大的成功。皮下(SC)施用受到可一次施用的活性药物量的限制,这些因素无法达到治疗水平。它还受限于这些因素对蛋白酶介导的降解的敏感性。另一个问题是与IV相比,SC途径的免疫原性增加,与IV注射途径相比,这可能导致抑制性抗体的产生增加或更快。因此,需要的是无需注射即可递送凝血因子如因子VII、VIII、IX和X,并且以不引起抑制剂抗体或针对凝血因子的其他免疫原性反应产生的方式递送凝血因子的组合物和方法。

[0009] 相关案列表本申请出于所有目的通过引用整体并入以下专利申请和专利:2017年11月7日提交的美国临时专利申请序列号62/582,857,标题为“Clotting Factor Preparations For Delivery Into Tissue Of The Intestinal Tract Using A Swallowable Drug Delivery Device”;2018年11月7日提交的美国专利申请序列号16/183,573,标题为“Clotting Factor Preparations For Delivery Into Tissue Of The Intestinal Tract Using A Swallowable Drug Delivery Device”;2018年12月31日提交的美国临时申请序列号62/786,831,标题为“Therapeutic Agent Preparations And Methods For Drug Delivery Into A Lumen Of The Intestinal Tract Using A Swallowable Drug Delivery Device”;2019年3月13日提交的美国临时申请序列号62/818,053,标题为“Therapeutic Agent Preparations And Methods For Drug Delivery Into A Lumen Of The Intestinal Tract Using A Swallowable Drug Delivery Device”;2019年3月18日提交的美国临时申请序列号62/820,174,标题为“Therapeutic Agent Preparations And Methods For Drug Delivery Into A Lumen Of The Intestinal Tract Using A Swallowable Drug Delivery Device”;2016年9月8日提交的美国专利申请序列号15/260,260,标题为“PCSK9 Antibody Preparations For Delivery Into A Lumen Of The Intestinal Tract Using A Swallowable Drug Delivery Device”;2011年6月30日提交的美国临时专利申请序列号61/571,642,标题为“Therapeutic Agent Preparations for Delivery Into a Lumen of The Intestinal Tract Using a Swallowable Drug Delivery Device”;2011年6月29日提交的美国临时专利申请序列号61/571,641,标题为“Device, System and Method for the Oral Delivery of Therapeutic Compounds”;2010年12月23日提交的美国专利申请序列号12/978,233,标题为“Swallowable Drug Delivery Device and Methods of Drug Delivery”;2010年12月23日提交的美国专利申请序列号12/978,164,标题为“Therapeutic Agent Preparations for Delivery Into a Lumen of The Intestinal Tract Using a Swallowable Drug Delivery Device”;2010年12月23日提交的美国专利申请序列号12/978,301,标题为“Swallowable Drug Delivery Device and Method of Delivery”;2012

年6月25日提交的美国专利申请序列号13/532,589,标题为“Device, System And Methods For The Oral Delivery Of Therapeutic Compounds”;美国专利号8,809,269,标题为“Therapeutic Agent Preparations Comprising Insulin for Delivery into a Lumen of the Intestinal Tract using a Swallowable Drug Delivery Device”;2014年5月15日提交的美国临时专利申请序列号61/993,907,标题为“Pharmaceutical Compositions And Methods For Fabrication Of Solid Masses Comprising Polypeptides And/Or Proteins”;2015年5月1日提交的美国临时专利申请序列号62/156,105,标题为“Pharmaceutical Compounds And Methods For Fabrication Of Solid Masses Comprising Polypeptides And/Or Proteins”;2015年5月8日提交的美国临时专利申请序列号62/159,134,标题为“Anti-Interleukin Antibody Preparations For Delivery Into A Lumen Of The Intestinal Tract Using A Swallowable Drug Delivery Device”;2015年9月8日提交的美国临时申请序列号62/215,586,标题为“PCSK9 Antibody Preparations For Delivery Into A Lumen Of The Intestinal Tract Using A Swallowable Drug Delivery Device”。

发明内容

[0010] 一方面,本发明提供用于治疗患者中的凝血障碍的治疗制剂,该制剂包含剂量高于75IU/kg患者体重的稳定形式的因子VIII (FVIII)。该制剂通常提供有组织穿透特征,例如锥形或尖端,并且被配置用于口服递送到患者的肠中并以固体形式插入穿过患者的肠壁并进入患者的腹膜腔。在进入腹膜腔后,制剂在腹膜腔的浆膜液中降解以将稳定形式的FVIII释放到血流中,产生治疗有效的FVIII血浆浓度。出乎意料地,已经发现腹膜内(IP)递送至少75IU/kg体重阈值水平的剂量的稳定的,通常是聚乙二醇化的FVIII,提供至少等于,并且在一些情况下优于通过血管内(IV)递送常用剂量的稳定化的FVIII获得的治疗结果。

[0011] 如本文和权利要求中所用,“因子VIII”是指因子VIII的所有生物活性形式,特别包括因子VIIIa。为方便起见,因子VIII的所有生物活性形式在本文中将被称为“因子VIII”或FVIII。

[0012] 在本发明的治疗制剂的具体实施方案中,稳定化的因子VIII可以包含聚乙二醇化的因子VIII。在其他实施方案中,聚乙二醇化的因子VIII可以以75IU/kg体重至400IU/kg体重的范围存在于治疗制剂中,通常以100IU/kg体重至350IU/kg体重的范围内,并且通常150IU/kg体重至300IU/kg体重的范围内。通常,但不是必须地,制剂成形为固体组织穿透构件,该固体组织穿透构件配置为通过在组织穿透构件上沿接合固体制剂的组织穿透端或特征的方向施加力来穿透肠壁的内表面并进入腹膜腔。

[0013] 本发明的治疗制剂,当腹膜内递送到患者时,将能够实现多个目标终点中的一个或多个,包括8至10小时的范围内的 T_{max} 、约2.5IU/ml至3.5IU/ml的范围内的 C_{max} 、60 (IU*h) / mL至70 (IU*h) / mL的范围内的曲线下面积 (AUC), 以及1:4至1:8的范围内的曲线上升部分至曲线下降部分的比率中的一个或多个。

[0014] 虽然本发明的治疗制剂中存在的稳定形式的FVIII将通常包含聚乙二醇化的FVIII (如下文更详细描述),但在其他情况下,稳定的FVIII可以与冯维勒布兰德因子化学复合和/或通过Fc融合改性,任选地代替或加到聚乙二醇化形式的FVIII,例如两种或更

多种形式的稳定化和/或未稳定化的FVIII可以组合成混合组合物。

[0015] 另一方面,本发明提供治疗患者中的凝血障碍的方法。该方法通常包括提供稳定化的因子VIII (FVIII),通常但不一定是聚乙二醇化的FVIII,形成为实体组织穿透构件,其可以是上文关于本发明的制剂所述的任何形式。通常在以保护形式口服摄取(防止过早穿透到食道、胃和幽门以及稳定的FVIII降解)后,使实体组织穿透构件穿透患者的肠壁并进入患者的腹膜腔,通过在组织穿透构件上施加力,使得组织穿透构件被递送到腹膜腔中。在进入腹膜腔后,该制剂通常溶解在浆料中以将高于75IU/kg体重的治疗有效剂量的稳定化的FVIII释放到血流中以治疗凝血障碍。

[0016] 在特定情况下,FVIII被释放到血流中以产生血浆浓度-时间曲线,其特征选自 $T_{1/2}$ (消除半衰期)、 C_{max} (血液中药物的最高浓度)、 T_{max} (达到 C_{max} 的时间)、曲线下面积(AUC-药物暴露的量度)、生物利用度或曲线上部分与曲线下部分的比率的至少一个药代动力学参数。 T_{max} 通常在8至10小时的范围内,而 C_{max} 可以在约2.5IU/ml至3.5IU/ml的范围内,曲线下面积(AUC)可以在60 (IU*h) /mL至70 (IU*h) /mL的范围内,而曲线上部分与曲线下部分的比率在1:4至1:8的范围内。

[0017] 优选的稳定的FVIII形式和浓度包括浓度范围为75IU/kg体重至400IU/kg体重的聚乙二醇化的因子VIII和浓度范围为150IU/kg体重至300IU/kg体重的聚乙二醇化的因子VIII。

[0018] 本发明的实施方案提供用于将药物和其他治疗剂递送到体内各个位置的设备、系统、套件和方法。许多实施方案提供一种用于在胃肠(GI)道和周围组织例如腹膜腔内递送药物例如凝固蛋白和其他治疗剂的可吞咽设备。本发明的具体实施方案提供一种可吞咽设备,例如用于将凝固蛋白和其他治疗剂递送到小肠壁和/或周围组织(例如,腹膜壁或腔)以及胃壁中的胶囊。此类凝固蛋白(CP)可以包括各种凝血因子(AKA凝血因子),包括因子VII、VIII、IX、X和冯维勒布兰德因子中的一种或多种。本发明的实施方案特别适用于口服递送在GI道内吸收性差、耐受性差和/或被降解的凝固蛋白和其他治疗剂,使得它们的生物学活性损失或降低。此外,本发明的实施方案特别适用于凝血因子和其他凝固蛋白的口服递送,以治疗以前只能通过血管内注射来递送的血友病和其他凝血障碍。此外,本发明的实施方案特别适用于递送凝血因子,例如因子VIII,同时极少或不产生破坏或降低凝血因子功效的抑制性抗体。此外,本发明的实施方案特别适用于将凝血因子和其他凝固蛋白递送到肠壁和腹膜腔中以快速吸收到血流中,同时减少在通过腹膜壁和/或淋巴组织运输过程中生物活性的损失。

[0019] 一方面,本发明提供用于递送到小肠壁和/或周围组织(例如,腹膜腔)或肠道中的其他位置的治疗剂制剂,该治疗剂制剂包含治疗有效剂量的至少一种用于治疗凝血障碍如A型血友病的凝血因子。凝血因子可以包含因子VII、VIII、IX、X、冯维勒布兰德因子等中的一种或多种以及它们各自的类似物和衍生物和片段。制剂可以具有包含在可吞咽胶囊(或类似设备)的实施方案中并从胶囊递送到肠壁或周围组织(例如,腹膜壁和/或腹膜腔)中以从肠壁或周围组织例如腹膜腔释放凝血因子(CF)剂量的形状和材料稠度。这样的形状可以对应于各种组织穿透结构,包括具有尖端,例如各种飞镖状或针状形状或其他类似结构的那些。对于递送到腹膜腔中的制剂的实施方案,针头或其他尖端理想地具有直的或对称的垂直尖端或飞镖形状,以便能够穿透肠壁并进入腹膜腔而不会被针形状中的任何不对称偏

转。制剂可以是固体、液体或粉末形式或其组合。优选地,包括CF的制剂是固体形式,允许制剂长期储存,以及成形(例如,形成组织穿透形状,例如针状)并具有机械力或对制剂施加的其他力以将其插入肠壁和/或周围组织,例如腹膜腔和/或腹膜壁。根据各种实施方案,凝固因子可以选自凝血因子,包括本领域中已知的因子VII、VIII、IX、X和冯维勒布兰德因子和/或其功能变体(例如,类似物和衍生物)中的一种或多种,这些变体保留凝血因子的性质。

[0020] 在具体实施方案中,本发明提供用于治疗凝血障碍的治疗制剂,该治疗制剂包含稳定形式的因子VIII(或其他凝血因子),以增加药物的循环半衰期(也称为 $T_{1/2}$)。可以通过以下方法中的一种或两种来实现稳定化:i)将因子VIII(或其他凝血因子)与稳定剂化学复合,或ii)在包含因子VIII的治疗制剂中包括包含稳定剂的赋形剂,所述稳定剂是在本文中也描述为稳定赋形剂。化学复合方法和试剂的实例包括聚乙二醇化(其中FVIII分子与PEG分子复合)或经由Fc融合,本文更详细地描述这两种方法。稳定赋形剂的实例包括蛋白酶抑制剂如肝素和FTP、冯维勒布兰德因子、白蛋白和钙。在使用中,因子VIII的稳定形式的递送有利地降低药物的剂量和投配频率中的一个或两个。

[0021] 另一方面,本发明提供用于治疗血友病或其他凝血障碍的方法,所述方法包括使用本文所述的可吞咽胶囊的一个或多个实施方案向患者口服施用包含治疗有效量的凝血因子(例如,因子VIII)的制剂,从而治疗凝血障碍。在具体实施方案中,本发明提供用于口服递送以下中的一种或多种的方法:i)治疗因子VII缺乏症、先天性血友病伴抑制物、获得性血友病或格兰兹曼氏血栓衰弱中的一种或多种的治疗量的因子VII;ii)治疗A型血友病的治疗量的因子VIII;iii)治疗B型血友病的治疗量的因子IX;iv)治疗因子X缺乏症的治疗量的因子X;和v)治疗冯威勒布兰德病的治疗量的冯威勒布兰德因子。此外,在以下更详细描述的具体实施方案中,可吞咽胶囊可被配置成在没有派尔氏结的情况下将凝血因子制剂递送到小肠的一部分。这种向小肠所需部分的靶向递送导致对凝血因子的免疫响应受到抑制,包括抑制或最小化一般抗体如IgG和针对凝血因子的特异性抑制剂抗体的产生。在使用中,该方法的实施方案提供对递送的凝血因子的改进的长期耐受性和功效的益处并且进而更好地长期控制患者的凝血障碍,而无需昂贵的治疗来消除抑制剂抗体。

[0022] 本发明还提供治疗凝血障碍的方法,所述方法包括选择患有血友病或其他凝血障碍的患者,并使用本文所述的可吞咽胶囊的一个或多个实施方案向患者施用治疗有效量的凝血因子或其他凝固蛋白。然后可以使用本领域中已知的方法测量和监测凝血时间(例如,凝血酶原时间或全血凝血时间(WBCT))以确定治疗功效。然后可以使用该信息来调节剂量(例如,增加或减少)和/或投配方案(例如,施用的凝血因子的投配频率)。在备选或附加实施方案中,本文所述的凝固因子的固体形式也可以通过其他可吞咽设备递送。

[0023] 在其他方面,本发明提供一种用于将治疗剂递送到小肠壁和/或周围组织例如腹膜壁和腹膜腔中的方法,所述方法包括吞咽药物递送设备,所述药物递送设备包括胶囊、致动器和治疗剂制剂,例如凝血蛋白或凝血因子制剂(例如,包含一种或多种凝血因子的制剂)。致动器响应小肠中的状况,例如pH值,以致动治疗剂制剂向小肠壁和/或周围组织例如腹膜壁的递送。在具体实施方案中,致动器可以包括胶囊上的释放元件或包衣,该释放元件或包衣在小肠中被选择的pH降解。一旦降解,该元件或包衣通过一种或多种递送方式(例如通过可操作地联接到一个或多个组织穿透构件的一个或多个球囊的扩张,所述组织穿透构件包含治疗剂制剂并且被配置为在球囊扩张时穿透并推进到肠壁或周围组织中)来启动治

疗剂制剂的递送。在具体实施方案中,球囊或其他推进方式被配置成将组织穿透构件推进穿过肠壁进入其被保留的腹膜腔。一旦组织穿透构件位于肠壁或周围组织例如腹膜腔中,它们降解以将治疗剂释放到血流中。在组织穿透构件定位并保持在腹膜腔中的具体实施方案中,包括治疗剂制剂的组织穿透构件配置为被腹膜腔内的组织流体降解。

[0024] 在相关实施方案中,本发明提供凝血因子制剂以及用于递送到肠壁或周围组织中的其他治疗制剂和相关方法,其中可实现递送的一个或多个药代动力学参数。此类参数可以包括例如绝对生物利用度(也称为F,以百分比表示)、 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、 C_{max} 和曲线下面积(或AUC)中的一种或多种。“绝对生物利用度”是指相对于静脉内(IV)剂量,制剂中到达体循环的药物量,其中假定IV剂量为100%生物利用度。 T_{max} 是治疗剂(例如凝血因子)在血流中达到其最大浓度 C_{max} 的时间段,并且 $T_{1/2}$ 是治疗剂在血流(或身体中其他位置)中的浓度在达到 C_{max} 后达到其初始 C_{max} 值的一半所需的时间段。因为所述治疗剂制剂直接递送到小肠或周围组织的壁,例如腹膜壁或腔中, T_{max} 是比在治疗剂例如通过肌肉内或皮下注射来非脉管注射到体内时对应的 T_{max} 时更快(例如,更短)。在各种实施方案中,通过使用本发明的一个或多个实施方案(例如可吞咽设备的实施方案)将包含凝血因子或其他治疗剂的治疗制剂插入肠壁中所实现的 T_{max} 可以是通过使用治疗剂的非血管注射所实现的 T_{max} 的80%、50%、30%、20%或甚至10%。如本文所用,术语“约”通常是指在数字的规定值的5%内,但在某些情况下可能更大或更小。在其中治疗剂包含凝血因子例如因子VIII的具体实施方案中, T_{max} 可以在约5至13小时的范围内。例如,对于ESPEROCT, T_{max} 可以在约5.4至9小时的范围内,具体实施方案是约7.2小时。对于其他聚乙二醇化的FVIII, T_{max} 可以在约7.8至13小时的范围内,具体实施方案是约10.4小时。对于抗体,例如IgG, T_{max} 可以是约24小时,而 $T_{1/2}$ 可以在约40.7小时至128小时的范围内,具体值是约87.7小时。

[0025] 取决于药物, $T_{1/2}$ 可以在5至50小时的范围内。对于涉及被稳定化的聚乙二醇化的因子VIII或其他形式的因子VIII(例如,通过与稳定剂例如PEG化学复合(例如,缀合或连接))的具体实施方案, $T_{1/2}$ 可以在约15.7至27.1小时的范围内。对于ESPEROCT, $T_{1/2}$ 可以在范围为16.3至27.1,具体实施方案为21.7,而对于其他聚乙二醇化的FVIII,11.25至18.75小时,具体实施方案为15小时。还考虑了其他范围和特定值。对于其中因子VIII与冯维勒布兰德因子复合的实施方案,考虑甚至更大的 $T_{1/2}$ 值。

[0026] 在具体实施方案中,包括例如其中治疗制剂包含凝血因子例如包括聚乙二醇化的或其他稳定形式的因子VIII的各种形式的因子VIII的那些实施方案,通过本发明的实施方案递送的治疗剂的绝对生物利用度可以是在约11%至60%的范围内。对于聚乙二醇化的FVIII,生物利用度可以在约11%至60%的范围内。还设想其他值。对于使用稳定赋形剂如钙、冯维勒布兰德因子、肝素、氟磷酸二异丙酯(DFP)或其他蛋白酶抑制剂的实施方案,考虑甚至更高水平的生物利用度,因为因子VIII在穿过腹膜壁进入脉管系统期间将被稳定化。

[0027] 而且,在相关实施方案中,治疗制剂以及用于将它们递送到小肠壁或周围组织中的相关方法可被配置为产生具有以 C_{max} 或 T_{max} 作为参考点的选定形状的治疗剂的血浆/血液浓度与时间分布(如描述为具有血浆-时间分布或血浆-时间曲线)。例如,血浆浓度与时间分布可以具有上升部分和下降部分,在上升部分期间从治疗剂的递送前浓度到 C_{max} 水平所花的时间(称为上升时间)与在下降部分期间从 C_{max} 水平回到递送前浓度所花的时间(称为下降时间)具有选定比率。在各种实施方案中,上升部分与下降部分的比率可以在约1比20、

1比10和1比5的范围内。在包含稳定形式的因子VIII(例如,通过聚乙二醇化)的治疗制剂的具体实施方案中,分布中上升时间与下降时间的比率可以是约1比5(例如,对于ADYNOVATE)和约1比11(对于ESPEROCT)。在包含抗体例如IgG的治疗制剂的具体实施方案中,分布中的上升时间与下降时间的比率可以是约1比9。

[0028] 另一方面,本发明提供一种用于将药物或其他治疗剂制剂递送到小肠或大肠、腹膜或胃肠道的其他器官的壁中的可吞咽设备。该设备包括尺寸被设定成被吞咽并穿过胃肠道的胶囊、定位在胶囊内用于将胶囊的纵向轴线与小肠的纵向轴线对齐的可展开对齐器、用于将治疗剂递送到肠壁中的递送机构以及用于展开对齐器或递送机构中的至少一个的展开构件。胶囊壁可以通过与GI道中的液体接触来降解,但也可以包括外包衣或层,该外包衣或层仅在小肠中发现的较高pH下降解,并用于在胶囊到达小肠(此时药物递送由包衣的降解启动)之前保护下面的胶囊壁以免在胃内降解。在使用中,此类材料允许在肠道的选定部分(例如小肠)中靶向递送治疗剂。合适的外包衣可以包括各种肠溶包衣,例如丙烯酸(具体实例包括获自EVONIK industries的EUDRAGIT)、甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的各种共聚物。在具体实施方案中,外包衣可以配置为在小肠上部(例如十二指肠)或中部(空肠)中发现的pH中降解,使得治疗剂制剂被递送到相应部分并避免小肠的下部(回肠)包含派伊尔结,淋巴结节聚集在一起,产生巨噬细胞和其他免疫相关细胞。在十二指肠或空肠的pH中降解的这种包衣的实例可以包括EUDRAGIT。通过将治疗剂递送到小肠中不具有派伊尔结的位置,包括针对特定治疗剂的各种抗体的产生,例如针对因子VIII的抑制剂抗体的随后的免疫响应被抑制或以其他方式最小化。因此,在使用中,这种将治疗剂受控放置或递送到小肠的上部、中部或其他选定部分可以抑制患者对特定治疗剂(例如,因子VIII或其他凝血因子)的免疫响应,导致与经由静脉内或皮下注射递送的给定治疗剂的疗效和耐受性相比,口服递送的给定治疗剂的疗效和耐受性提高。

[0029] 胶囊的另一个实施方案包括至少一个引导管、定位在至少一个引导管中的一个或多个组织穿透构件、递送构件和致动机构。组织穿透构件通常将包括中空针或其他类似结构,并且将具有腔以及用于穿透到肠壁中的可选择深度的组织穿透端部。在各种实施方案中,设备可以包括第二组织穿透构件和第三组织穿透构件,它们具有设想的附加编号。每个组织穿透构件可以包括相同或不同的药物。在具有多个组织穿透构件的优选实施方案中,组织穿透构件可对称地分布在胶囊的周界周围,以便在递送药物期间将胶囊锚固到肠壁上。在一些实施方案中,组织穿透构件的全部或一部分(例如,组织穿透端部)可由药物制剂本身制成。在这些和相关实施方案中,药物制剂可以具有被配置为穿透并保留在肠壁中的针或镖状或其他具有尖端的细长结构(有倒钩或没有倒钩)。

[0030] 组织穿透构件可由各种可生物降解材料制成,以便在小肠(或其他GI腔)内降解,并且因此提供用于在组织穿透构件被保留在肠壁中时将该部件从肠壁分离的故障安全机制。此类生物可降解材料可以对应于聚(乙交酯-共-丙交酯)(PGLA)、聚乳酸-共-乙醇酸(PLGA)、麦芽糖或其他糖、聚乙烯、聚环氧乙烷或本领域中已知的其他可生物降解聚合物中的一种或多种。另外,在这些和相关实施方案中,胶囊的可选择部分可由此类可生物降解材料制成,以便允许整个装置可控地降解成较小片。这些实施方案有助于装置穿过GI道并通过GI道排出。在具体实施方案中,胶囊可以包括可生物降解材料的接缝,这些接缝可控地降解以产生具有可选择尺寸和形状的胶囊片,以便于通过GI道。可对接缝施加预应力、进行穿

孔或以其他方式处理以加速降解。使用可生物降解接缝在GI道中产生可吞咽设备的受控降解这一概念也可应用于其他可吞咽设备(例如可吞咽相机),以促进穿过GI道并降低装置卡在GI道中的可能性。

[0031] 递送构件被配置为将药物从胶囊推进通过组织穿透构件腔并进入肠壁。通常,递送构件的至少一部分可以在组织穿透构件内推进。递送构件可以具有活塞或类似结构,该活塞或类似结构的尺寸被设定成适配在递送构件腔内。递送构件的远侧端部(推进到组织中的端部)可以具有柱塞元件,该柱塞元件推进组织穿透构件腔内的药物并且还与腔形成密封。柱塞元件可以是一体的或附接到递送构件。优选地,递送构件被配置为在针腔内行进固定距离,以便将固定或计量剂量的药物递送到肠壁中。这可以通过选择以下中的一个或多个来实现:递送构件的直径(例如,直径可以向远侧逐渐变细)、组织穿透构件的直径(可以在其远侧端部处变窄)、使用止动件和/或致动机构。对于具有由药物(例如,药物镖)制成的组织穿透构件的装置的实施方案,递送构件适于将镖推出胶囊并推进到组织中。

[0032] 递送构件和组织穿透构件可被配置用于递送液体、半液体或固体形式的药物或所有这三种。固体形式的药物可以包括粉末和丸剂二者。半液体可以包括浆料或糊剂。可将药物容纳在胶囊的腔内,或在液体或半液体的情况下将其容纳在封闭贮存器内。在一些实施方案中,胶囊可以包括第一药物、第二药物或第三药物(或更多药物)。可将这些药物容纳在组织穿透构件腔(在固体或粉末的情况下)或胶囊主体内的单独贮存器中。

[0033] 致动机构可联接到组织穿透构件或递送构件中的至少一个。致动机构被配置为将组织穿透构件推进到肠壁中的可选择距离以及推进递送构件以递送药物,然后从肠壁中撤回组织穿透构件。在各种实施方案中,致动机构可以包括被配置为由释放元件释放的预弹簧装载机构。合适的弹簧可以包括螺旋弹簧(包括圆锥形弹簧)和叶片弹簧,还设想其他弹簧结构。在具体实施方案中,弹簧可以是锥形的,以将处于压缩状态的弹簧的长度减小到甚至弹簧的压缩长度是约几个线圈(例如,两个或三个)或仅一个线圈的厚度的程度。

[0034] 在具体实施方案中,致动机构包括弹簧、第一运动转换器和第二运动转换器和轨道构件。释放元件联接到弹簧以将弹簧保持在压缩状态,使得释放元件的降解释放弹簧。第一运动转换器被配置为转换弹簧的运动以将组织穿透元件推进到组织中并从组织中撤回。第二运动转换器被配置为转换弹簧的运动以将递送构件推进到组织穿透构件腔中。运动转换器被弹簧推动并沿着杆或其他轨道构件行驶,该轨道构件用于引导转换器的路径。它们接合组织穿透构件和/或递送构件(直接或间接)以产生期望的运动。它们理想地被配置为将弹簧沿其纵向轴线的运动转换成组织穿透构件和/或递送构件的正交运动,但还设想在其他方向上的转换。运动转换器可以具有楔形、梯形或弯曲形状,还设想其他形状。在具体实施方案中,第一运动转换器可以具有梯形形状并且包括狭槽,该狭槽接合组织穿透构件上的销,该销在狭槽中行驶。狭槽可以具有与转换器的整体形状成镜像或以其他方式对应于转换器的整体形状的梯形形状,并且用于在梯形的上坡部分期间推动组织穿透构件,然后在下坡部分期间将其拉回。在一个变型中,运动转换器中的一个或两个可以包括凸轮或凸轮状装置,该凸轮或凸轮状装置通过弹簧转动并接合组织穿透和/或递送构件。

[0035] 在其他变型中,致动机构还可以包括机电设备/机构,例如螺线管或压电设备。在一个实施方案中,压电装置可以包括具有非展开和展开状态的成形压电元件。该元件可被配置为在施加电压时进入展开状态,然后在移除电压时返回到非展开状态。该实施方案和

相关实施方案允许致动机构往复运动,以便推进组织穿透构件然后将其撤回。

[0036] 释放元件联接到致动机构或联接到致动机构的弹簧中的至少一个。在具体实施方案中,释放元件联接到定位在胶囊内的弹簧,以便将弹簧保持在压缩状态。释放元件的降解释放弹簧以致动致动机构。在许多实施方案中,释放元件包括被配置为在暴露到小肠或大肠中的化学条件(例如pH)时降解的材料。通常,释放元件被配置为在暴露到小肠中的选定pH(例如,约7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、8.0或更高)时降解。然而,它也可以配置为响应小肠中的其他条件降解,例如渗透压、小肠内容物的液体含量、内容物的粘度、菌群、压缩力、各种胆盐的存在和/或浓度等。在具体实施方案中,释放元件可被配置为响应于小肠流体中的特定化学条件(例如在摄入膳食(例如,富含脂肪或蛋白质的膳食)后发生的那些)而降解。

[0037] 可以通过选择释放元件的材料、那些材料的交联量以及释放元件的厚度和其他尺寸来实现释放元件由小肠(或GI道中的其他位置)中的一种或多种条件(例如pH、渗透压、胆盐的存在等)而发生的生物降解。较少量的交联和/或较薄的尺寸可增加降解的速率,反之亦然。用于释放元件的合适材料可以包括可生物降解材料,例如被配置为在暴露到小肠中的较高pH或其他条件时降解的各种肠溶材料。可使肠溶材料与一种或多种聚合物共聚或以其他方式混合,以获得除生物降解外的许多特定材料属性。此类属性可以包括但不限于刚度、强度、柔韧性和硬度。

[0038] 在具体实施方案中,释放元件可以包括膜或塞,其适配在引导管上方或以其他方式阻塞引导管并将组织穿透构件保持在引导管内。在这些和相关实施方案中,组织穿透构件联接到弹簧负载致动机构,使得当释放元件充分降解时,它释放组织穿透构件,然后该组织穿透构件弹出引导管以穿透到肠壁中。在其他实施方案中,释放元件可成形为用作将组织穿透元件保持就位的闩锁。在这些和相关实施方案中,释放元件可位于胶囊的外部或内部。在内部实施方案中,胶囊和引导管被配置为允许肠液进入胶囊内部,以允许释放元件降解。

[0039] 在一些实施方案中,致动机构可借助于传感器(例如pH传感器或其他化学传感器)来制动,该传感器检测小肠中胶囊的存在并向致动机构(或联接到致动机构的电子控制器)发送信号以致动该机构。pH传感器的实施方案可以包括基于电极的传感器或基于机械的传感器,例如在暴露到小肠中的pH或其他化学条件时收缩或扩张的聚合物。在相关实施方案中,通过使用来自传感器的扩张或收缩的机械运动,可扩张/可收缩传感器还可以包括致动机构本身。

[0040] 根据用于检测设备在小肠(或GI道中的其他位置)中的另一个实施方案,传感器可以包括应变计或其他压力/力传感器,用于检测胶囊在肠道中的特定位置内经受的蠕动收缩次数。在这些实施方案中,胶囊的尺寸理想地被设定成在蠕动收缩期间被小肠抓住。GI道内的不同位置具有不同的蠕动收缩次数。小肠每分钟收缩12至9次,其中频率随肠的长度降低。因此,根据一个或多个实施方案,蠕动收缩次数的检测不仅可以用于确定胶囊是否在小肠中,而且还可以用于确定胶囊在肠内的相对位置。

[0041] 作为内部激活药物递送的替代或补充,在一些实施方案中,用户可借助于R(射频)、磁装置或本领域中已知的其他无线信号发送装置从外部激活致动机构以递送药物。在这些和相关实施方案中,用户可以使用手持设备(例如,手持RF设备),该手持设备不仅包括信号发送装置,而且还包括用于在设备处于小肠或GI道中的其他位置时通知用户的装置。

后一实施方案可以通过在可吞咽设备上包括RF发射器以在装置处于小肠或其他位置时向用户发出信号(例如,通过发出来自传感器的输入)来实现。同一手持设备还可被配置为在致动机构被激活并且所选的药物被递送时提醒用户。通过这种方式,向用户提供药物被递送的确认。在另一种方法中,外部声学传感器可以用于通过检测致动机构特有的声音被激活来检测致动机构何时被激活,例如,通过检测一个或多个本征频率声音,这些声音在使用包括可操作地连接到组织穿透构件的活塞和汽缸机构的腔室的实施方案中可能出现。前述方法中的一个或多个允许用户服用其他合适的药物/治疗剂以及做出其他相关决定(例如,糖尿病患者是否要吃饭以及应当吃什么食物)。手持设备还可被配置为向可吞咽设备发送信号以超控致动机构,从而防止延迟或加速药物的递送。在使用中,此类实施方案允许用户基于其他症状和/或患者行为(例如,吃饭、决定去睡觉、服用其他药物、锻炼等)进行干预,以阻止、延迟或加速药物的递送。

[0042] 用户还可以在吞咽胶囊后的选定时间段从外部激活致动机构。该时间段可与食物通过用户的GI道移动到GI道中的特定位置(例如小肠)的典型传送时间或传送时间范围相关。外部激活可以通过多种方式完成,包括无线电控制方式(例如,使用RF通信设备)、磁性方式(例如,通过使用用户用外部磁体激活的内置于可吞咽设备中的微型磁性开关或释放器)或声学方式(例如,经由超声波传输设备和内置于可吞咽设备中的声学接收和/或开关)。

[0043] 本发明的另一方面提供治疗剂制剂,例如使用本文所述可吞咽设备的实施方案递送到小肠壁(包括周围组织,例如腹膜壁或腹膜腔)或肠道中的其他壁中的各种凝血因子。该制剂包含治疗有效剂量的至少一种治疗剂,例如凝血因子或其他凝固蛋白。而且,它可以包括固体、液体或这两者的组合,并且可以包括一种或多种药物赋形剂。制剂具有形状和材料稠度以容纳在可吞咽胶囊的实施方案中,从胶囊递送到肠壁、腹膜、腹膜腔壁或其他周围组织中,并在肠壁或周围组织例如腹膜、腹膜腔内降解并且释放该剂量的治疗剂。在具体实施方案中,该制剂配置为在腹膜或腹膜腔的流体中降解,使得凝血因子或其他治疗剂沿着内脏和/或壁层腹膜的浆膜分散。制剂还可以具有可选择的表面积与体积的比率以增强或以其他方式控制制剂在小肠或周围组织例如腹膜(例如膜脏层)和腹膜腔或其他体腔的壁中降解的速率。在各种实施方案中,制剂可被配置为联接到致动器(例如释放元件或致动机构),该致动器具有其中将制剂容纳在胶囊中的第一构型以及其中将制剂推出胶囊并推进小肠腹膜中的第二构型。可以从常规口服递送方法所需的剂量向下滴定制剂中的药物或其他治疗剂的剂量,从而可减少来自药物的潜在副作用。

[0044] 通常,但不一定,制剂将被成形和以其他方式被配置为容纳在组织穿透构件,例如中空针的腔中,组织穿透构件被配置为被推出胶囊并被推进到小肠壁和/或腹膜(例如腹膜脏层)或腹膜腔。制剂本身可以包括被配置为被推进到小肠的壁和/或腹膜壁或肠道中的其他腔中的组织穿透构件。组织穿透构件的这种配置可以包括具有尖头的各种形状,包括例如针、飞镖和其他类似形状。在具体实施方案中,组织穿透构件包括具有尖端的各种细长形状。它还可以包括具有尖端的各种等距形状,例如三角形、带有尖端的正方形、带有尖端的圆锥形或带有尖端的半球形。

[0045] 本发明的另一方面提供使用可吞咽药物递送设备的实施方案将药物和治疗剂递送到GI道的壁中的方法。此类方法可以用于递送治疗有效量的多种药物和其他治疗剂。这

些包括另外由于在胃中化学分解将需要注射的许多大分子肽和蛋白质,例如凝血因子、抗体、生长激素、甲状旁腺激素、胰岛素、干扰素和其他类似化合物。可以通过本发明的实施方案递送的合适的药物和其他治疗剂包括各种凝血因子(例如因子VIII)抗体(TNF抑制种类的抗体、化疗剂(例如干扰素)、抗生素、抗病毒剂、胰岛素和相关化合物、胰高血糖素样肽(例如, GLP-1、艾塞那肽)、甲状旁腺激素、生长激素(例如, IGF和其他生长因子)、抗癫痫剂、免疫抑制剂和抗寄生虫剂例如各种抗疟剂。可根据患者的体重、年龄、病症或其他参数来滴定特定药物的剂量。

[0046] 在本发明的各种方法实施方案中,药物可吞咽药物递送设备的实施方案可以用于递送多种药物以治疗多种病症或用于治疗特定病症(例如,治疗HIV/AIDS的蛋白酶抑制剂的混合物)。在使用中,此类实施方案允许患者放弃必须针对一个或多个特定病症服用多种药物的必要性。而且,此类实施方案提供一种用于确保两种或更多种药物方案在大约相同的时间被递送并吸收到小肠并且因此递送并吸收到血流中的手段。由于化学成分、分子量等的不同,药物可以不同的速率通过肠壁从大肠吸收,产生不同的药代动力学分布曲线。本发明的实施方案通过在大约相同时间将期望的药物混合物直接注射到肠壁来解决这个问题。这继而改进(例如,通过例如在5%的时间内基本上同步)所选药物混合物的药代动力学参数(例如,通过实现不同药物的类似 $T_{1/2}$)并且因此改进所选药物混合物的功效。

[0047] 另一方面,本发明的各种实施方案提供包含固体形状块的药物组合物,该块包含药物例如凝血因子或在哺乳动物体内具有生物学的抗体,其中凝血因子(或其他凝固蛋白)的至少一部分生物学活性在由前体材料(例如粉末)形成成形物质后保持。对于凝血因子的情况,生物活性可以对应于凝血过程的促进或加速,包括促进一种或多种凝血因子的激活(例如,促进因子X的激活,如对于因子VIII也是如此)。对于抗体的情况,生物活性可以对应于对抗原的结合亲和力。生物活性可以与凝血因子(例如,没有任何官能团的裂解)或其他凝固蛋白或其他药物在形成后(例如,通过将生物活性测定与化学测定相关联)的结构完整性相关,使得在在组成水平上,凝血因子或其他凝固蛋白(例如,基于重量)的选定百分比相对于前体材料中的选定百分比在形成后保持。通常,该形状将通过压缩工艺(例如,压缩成型)形成,但也可以考虑其他工艺,例如非压缩成型或3-D打印。药物可以对应于肽、凝血因子或其他凝固蛋白、免疫球蛋白或其他蛋白质,其中成形物质中药物的生物活性是压缩前的至少70%,并且更优选地,压缩前的至少90%,并且更优选地,至少95%。这些数字还可以对应于在成形物质中残留的药物相对于前体材料中的药物的重量百分比(例如,通过将生物活性测定与如上所述的重量组成的化学测定相关联)。在这些和相关实施方案中,成形物质的密度可以在约1.00和1.15mg/mm³的范围内,并且在更优选的实施方案中,在1.02和1.06mg/mm³的范围内。该形状通常包括丸剂形状,但也可以具有片剂、圆锥形、圆柱形、立方体、球形或其他类似形状。通常,然后将丸剂或其他形式的成形物质插入本文所述的组织穿透构件的实施方案中。

[0048] 本发明的实施方案还提供用于形成包含免疫球蛋白、凝血因子或其他凝固蛋白的固体成形物质的方法,其中成形物质通过前体材料的成形形成并且其中成形物质中的肽、凝血因子或其他凝固蛋白的至少一部分的生物活性(例如,抗原结合亲和力、特异性等)在形成后被保留。在许多实施方案中,通过压缩前体材料来完成成形,其中选择压缩力以使蛋白质或多肽的生物活性的降解最小化。还考虑其他成形方法,例如非压缩成型和3-D打印。

通常,前体材料将包括包含药物和一种或多种赋形剂的粉末混合物。前体材料还可以包括液体、浆料或糊状物。赋形剂可以包括润滑剂、粘合剂、填充剂等中的一种或多种。成形物质可以是片剂、微片剂、丸剂或锭剂形状的形式。根据一个或多个实施方案,使用形成过程的实施方案产生的成形物质可以具有另一性质,例如密度或粒度(用于配制成形物质的粉末),其与蛋白质或肽的最低生物活性水平相关。此外,在给定批次的成形物质内以及批次与批次之间,该相关性质可以一致地保持在选定范围内。本文描述的固体物质的实施方案可以配置为与任何合适的药物递送系统组合使用,以针对待治疗的病症经由任何合适的施用途径施用。此类施用途径可以包括但不限于口服、舌下、肠胃外、静脉内、肌肉内、经皮、心室内、心脏内或颅内。例如,根据一个实施方案,含有凝血因子的微片(例如,含有因子VII、VIII等的微片)可以口服并递送到小肠中,在小肠中凝血因子被递送到小肠壁中,并且随后进入其中片剂溶解以释放凝血因子的腹膜和腹膜腔。在另一个实施方案中,微片可以注射或以其他方式皮下放置(例如,肌肉内),其中它们溶解以将凝血因子或其他凝固蛋白释放到血流中。

[0049] 以下编号条款描述本文描述的发明的其他实施方案、方面和实施方案:

[0050] 1. 一种用于治疗患者中的凝血障碍的治疗制剂,该制剂包含100IU/kg体重剂量的稳定形式的因子VIII(FVIII)或固体形式的因子VIII类似物(FVIIIa),该制剂成形为固体组织穿透构件,固体组织穿透构件被配置为穿透患者的肠壁并在口服摄入后通过在组织穿透构件上施加力插入患者的腹膜腔中,其中在插入后,组织穿透构件保持在腹膜腔中,其中它在腹膜腔的浆膜液中降解以将稳定形式的FVIII或FVIIIa释放到血流中以产生血浆浓度-时间曲线,其特征至少在于至少一种选自 $T_{1/2}$ 、 T_{max} 、曲线下面积(AUC)、生物利用度或曲线上部分与曲线下部分比率的药代动力学参数。

[0051] 2. 条款1的制剂,其中 $T_{1/2}$ 在约14至18.75小时的范围内。

[0052] 3. 条款2的制剂,其中 $T_{1/2}$ 在约14至16小时的范围内。

[0053] 4. 条款3的制剂,其中 $T_{1/2}$ 是约15小时。

[0054] 5. 条款1的制剂,其中 $T_{1/2}$ 在约16.25至27.13小时的范围内。

[0055] 6. 条款5的制剂,其中 $T_{1/2}$ 在约21至22小时的范围内。

[0056] 7. 条款6的制剂,其中 $T_{1/2}$ 是约21.7小时。

[0057] 8. 条款1的制剂,其中 T_{max} 在约10至11小时的范围内。

[0058] 9. 条款8的制剂,其中 T_{max} 是约10.4小时。

[0059] 10. 条款1的制剂,其中AUC在约11至39 (IU*h) /mL的范围内。

[0060] 11. 条款10的制剂,其中AUC是约20 (IU*h) /mL。

[0061] 12. 条款1的制剂,其中AUC在约17至60 (IU*h) /mL的范围内。

[0062] 13. 条款12的制剂,其中AUC是约20 (IU*h) /mL。

[0063] 14. 条款1的制剂,其中曲线的上升部分与下降部分的比率是约1:5。

[0064] 15. 条款1的制剂,其中曲线的上升部分与下降部分的比率是约1:11。

[0065] 16. 条款1的制剂,其中稳定形式的FVIII或FVIIIa被化学改性。

[0066] 17. 条款16的制剂,其中稳定形式的FVIII或FVIIIa被聚乙二醇化改性。

[0067] 18. 条款16的制剂,其中稳定形式的FVIII或FVIIIa已与冯维勒布兰德因子化学复合。

- [0068] 19. 条款16的制剂,其中稳定形式的FVIII或FVIII A被Fc融合改性。
- [0069] 20. 条款1的制剂,还包含稳定赋形剂。
- [0070] 21. 条款20的制剂,其中稳定赋形剂包含钙、冯维勒布兰德因子(VWF)、肝素、白蛋白、DFP中的至少一种。
- [0071] 22. 条款20的制剂,其中稳定赋形剂包含与因子VIII的剂量以1:1摩尔比存在的冯维勒布兰德因子。
- [0072] 23. 条款1的制剂,还包含抗聚集剂。
- [0073] 24. 条款23的制剂,其中针对释放的FVIII或FVIII A的抑制剂抗体的产生由于FVIII或FVIII A分子的聚集减少而最小化。
- [0074] 25. 条款23的制剂,其中生物利用度、AUC或 $C_{\max}$ 中的至少一个由于FVIII或FVIII A分子的聚集减少而增加。
- [0075] 26. 条款25的制剂,其中所述药代动力学参数中的至少一个增加至少约10%。
- [0076] 27. 条款23的制剂,其中所述抗聚集剂包含精氨酸、谷氨酸、亮氨酸、海藻糖或Pluronic F68中的至少一种。
- [0077] 28. 条款27的制剂,其中所述抗凝集剂包含海藻糖并且抗凝集剂与FVIII或FVIII A的重量比在约1:25至25:1的范围内。
- [0078] 29. 条款23的制剂,其中所述抗凝集剂包含精氨酸、谷氨酸、亮氨酸并且抗凝集剂与FVIII或FVIII A的重量比在约1:15至15:1的范围内。
- [0079] 30. 条款23的制剂,其中所述抗聚集剂包含Pluronic F68并且抗聚集剂与FVIII或FVIII A的重量比在约1:5的范围内。
- [0080] 31. 条款1的制剂,其中所述制剂包含配置为增强腹膜壁对FVIII或FVIII A的渗透性的试剂。
- [0081] 32. 条款32的制剂,其中渗透性增强剂是透明质酸酶。
- [0082] 33. 条款32的制剂,其中透明质酸酶与FVIII或FVIII A的重量比在约1:50至50:1的范围内。
- [0083] 34. 条款32的制剂,其中渗透性增强剂增强FVIII或FVIII A进入患者淋巴组织的摄取。
- [0084] 35. 条款32的制剂,其中生物利用度、AUC或 $C_{\max}$ 中的至少一个由于腹膜壁渗透性增加而增加。
- [0085] 36. 条款35的制剂,其中所述药代动力学参数中的至少一个在约8%至12%的范围内增加。
- [0086] 37. 条款36的制剂,其中所述药代动力学参数中的至少一个增加至少约10%。
- [0087] 38. 条款1的制剂,其中FVIII或FVIII A是重组改性的FVIII或FVIII A。
- [0088] 39. 条款38的制剂,其中重组改性的FVIII或FVIII A从FVIII的野生型版本改性。
- [0089] 40. 条款38的制剂,其中重组改性的FVIII或FVIII A包括FVIII或FVIII A分子的B域中的缺失。
- [0090] 41. 条款1的制剂,其中稳定形式的FVIII或FVIII A被Fc融合改性。
- [0091] 42. 条款1的制剂,其中所述组织穿透构件配置为具有尖端的轴。
- [0092] 43. 条款42的制剂,其中组织穿透构件具有镖状或针状结构。

- [0093] 44. 条款1的制剂,其中所述力是机械力。
- [0094] 45. 一种用于治疗患者中的凝血障碍的治疗制剂,该制剂包含固体形式的凝血因子,该制剂成形为组织穿透构件,该组织穿透构件的表面的至少一部分包括促凝剂包衣,该组织穿透构件配置为穿透患者的肠壁并在口服摄入后通过在组织穿透构件上施加力插入患者的腹膜腔中,其中促凝剂包衣溶解以减少或防止组织穿透部位出血并且其中组织穿透构件保留在腹膜腔中,在腹膜腔中它在腹膜腔的浆膜液中降解以将凝血因子释放到血流中以治疗凝血障碍。
- [0095] 46. 条款45的制剂,其中促凝包衣包含凝血因子。
- [0096] 47. 条款45的制剂,其中所述组织穿透构件配置为具有尖端的轴。
- [0097] 48. 条款45的制剂,其中凝血因子包括因子VIII或因子VIII类似物。
- [0098] 49. 一种治疗患者中的凝血障碍的方法,该方法包括:以固体形式提供100IU/kg体重剂量的稳定形式的因子VIII (FVIII) 或因子VIII类似物 (FVIIIa),该固体形式剂量的FVIII或FVIIIa成形为组织穿透构件;在口服摄入后通过在组织穿透构件上施加力使得组织穿透构件被递送到腹膜腔中,从而使固体剂量的FVIII或FVIIIa穿透肠壁并进入腹膜腔;将治疗有效剂量的FVIII或FVIIIa从腹膜腔中的固体剂量CF释放到血流中以治疗凝血障碍;并且其中FVIII或FVIIIa释放到血流中产生血浆浓度-时间曲线,其特征至少一个选自 $T_{1/2}$ 、 T_{max} 、 C_{max} 、曲线下面积 (AUC)、生物利用度或曲线上部分与曲线下部分的比率的药代动力学参数。
- [0099] 50. 条款49的方法,其中 $T_{1/2}$ 在约14至18.75小时的范围内。
- [0100] 51. 条款50的方法,其中 $T_{1/2}$ 在约14至16小时的范围内。
- [0101] 52. 条款51的方法,其中 $T_{1/2}$ 是约15小时。
- [0102] 53. 条款49的方法,其中 $T_{1/2}$ 在约16.25至27.125小时的范围内。
- [0103] 54. 条款53的方法,其中 $T_{1/2}$ 在约21至22小时的范围内。
- [0104] 55. 条款54所述的方法,其中 $T_{1/2}$ 是约21.7小时。
- [0105] 56. 条款49的方法,其中 T_{max} 在约10至11小时的范围内。
- [0106] 57. 条款56的方法,其中 T_{max} 是约10.4小时。
- [0107] 58. 条款49的方法,其中AUC在约11至39 (IU*h) /mL的范围内。
- [0108] 59. 条款58的方法,其中AUC是约20 (IU*h) /mL。
- [0109] 60. 条款49的方法,其中AUC在约17至60 (IU*h) /mL的范围内。
- [0110] 61. 条款60的方法,其中AUC是约20 (IU*h) /mL。
- [0111] 62. 条款49的方法,其中曲线的上升部分与下降部分的比率是约1:5。
- [0112] 63. 条款49的方法,其中曲线的上升部分与下降部分的比率是约1:11。
- [0113] 64. 条款49的方法,其中稳定形式的FVIII或FVIIIa被化学改性。
- [0114] 65. 条款64的方法,其中稳定形式的FVIII或FVIIIa被聚乙二醇化改性。
- [0115] 66. 条款49的方法,其中稳定形式的FVIII或FVIIIa已与冯维勒布兰德因子化学复合。
- [0116] 67. 条款49的方法,其中稳定形式的FVIII或FVIIIa被Fc融合改性。
- [0117] 68. 条款49的方法,其中AUC是约20 (IU*h) /mL。
- [0118] 69. 条款49的方法,其中曲线的上升部分与下降部分的比率是约1:5。

- [0119] 70. 条款49的方法,其中曲线的上升部分与下降部分的比率是约1:11。
- [0120] 71. 条款49的方法,其中稳定形式的FVIII或FVIII A被化学改性。
- [0121] 72. 条款71的方法,其中稳定形式的FVIII或FVIII A被聚乙二醇化改性。
- [0122] 73. 条款71的方法,其中稳定形式的FVIII或FVIII A与冯维勒布兰德因子化学复合。
- [0123] 74. 条款71的方法,其中稳定形式的FVIII或FVIII A被Fc融合改性。
- [0124] 75. 条款49的方法,其中治疗有效剂量的FVIII或FVIII A通过腹膜腔的浆膜液中的固体剂量的FVIII或FVIII A的降解释放到血流中。
- [0125] 76. 条款49的方法,其中所述组织穿透构件包括降解特征,所述降解特征配置为提高所述组织穿透构件在腹膜腔的浆膜液中的降解速率。
- [0126] 77. 条款49的方法,其中所述周围组织是腹膜壁或腹膜腔。
- [0127] 78. 条款49的方法,其中所述周围组织是腹膜腔,所述方法还包括:将FVIII或FVIII A从腹膜腔释放到血流中。
- [0128] 79. 条款49的方法,还包括:监测患者中的凝血时间。
- [0129] 80. 条款79的方法,还包括:响应患者中所监测的凝血时间调节随后的固体形式剂量中的FVIII或FVIII A的剂量。
- [0130] 82. 条款80的方法,其中使用凝血酶原时间测试监测凝血时间测试。
- [0131] 84. 条款79的方法,还包括:当患者中的凝血时间低于阈值水平时减少口服摄入的凝血因子的剂量。
- [0132] 85. 条款84的方法,其中阈值水平在约25至30秒的范围内。
- [0133] 86. 条款49的方法,还包括将固体剂量凝血因子递送到小肠的一部分,其中患者对递送的凝血因子的免疫响应降低。
- [0134] 87. 条款86的方法,其中小肠的所述部分包括没有派伊尔结的部分。
- [0135] 88. 条款86的方法,其中针对释放的FVIII或FVIII A的抑制剂抗体的产生被最小化或消除。
- [0136] 89. 条款86的方法,其中小肠的所述部分是十二指肠或空肠。
- [0137] 90. 条款86的方法,其中响应于凝血因子释放到患者血流中,患者抗凝血因子抑制剂抗体的血清滴度增加不超过约10%。
- [0138] 91. 条款86的方法,其中响应于凝血因子释放到患者的血流中,白细胞介素7的血清滴度增加不超过约10%。
- [0139] 92. 条款49的方法,其中与通过肌肉或皮下注射递送凝血因子相比,患者体中对凝血因子的免疫响应降低。
- [0140] 93. 条款92的方法,其中患者对凝血因子的免疫响应是肌肉内或皮下注射的约二分之一至三十分之一的范围内的量。
- [0141] 94. 条款49的方法,其中所述制剂包含抗聚集剂。
- [0142] 95. 条款94的方法,其中由于FVIII或FVIII A分子的聚集减少,使针对释放的FVIII或FVIII A的抑制剂抗体的产生最小化。
- [0143] 96. 条款94的方法,其中生物利用度、AUC或 $C_{\max}$ 中的至少一个由于FVIII或F分子的聚集减少而增加。

- [0144] 97. 条款96的方法, 其中所述药代动力学参数中的至少一个增加至少约10%。
- [0145] 98. 条款96的方法, 其中所述抗聚集剂包括精氨酸、谷氨酸、亮氨酸、海藻糖或Pluronic F68中的至少一种。
- [0146] 99. 条款49的方法, 其中所述制剂包括配置为增强腹膜壁对FVIII或FVIII A的渗透性的药剂。
- [0147] 100. 条款99的方法, 其中渗透性增强剂是透明质酸酶
- [0148] 101. 条款99的方法, 其中渗透性增强剂增强FVIII或FVIII A进入患者淋巴组织的摄取。
- [0149] 102. 条款99的方法, 其中生物利用度、AUC或 $C_{\max}$ 中的至少一个由于腹膜壁渗透性增加而增加。
- [0150] 103. 条款102的方法, 其中所述药代动力学参数中的至少一个增加至少约10%。
- [0151] 104. 条款103的方法, 其中所述药代动力学参数中的至少一个在约8%至12%的范围内增加。
- [0152] 下面参考附图更全面地描述本发明的这些和其他实施方案和方面的进一步细节。

附图说明

- [0153] 图1A是示出可吞咽药物递送设备的实施方案的横向视图。
- [0154] 图1B是示出包括可吞咽药物递送设备的系统的实施方案的横向视图。
- [0155] 图1C是示出包括可吞咽药物递送设备和一套使用说明的套件的实施方案的横向视图。
- [0156] 图1D是示出包括药物贮存器的可吞咽药物递送设备的实施方案的横向视图。
- [0157] 图2是示出可吞咽药物递送设备的实施方案的横向视图, 该可吞咽药物递送设备具有用于将组织穿透构件推进到组织中的弹簧装载致动机构。
- [0158] 图3是示出可吞咽药物递送设备的实施方案的横向视图, 该可吞咽药物递送设备具有弹簧装载致动机构, 该弹簧装载致动机构具有第一运动转换器。
- [0159] 图4是示出可吞咽药物递送设备的实施方案的横向视图, 该可吞咽药物递送设备具有弹簧装载致动机构, 该弹簧装载致动机构具有第一运动转换器和第二运动转换器。
- [0160] 图5是示出第一运动转换器和第二运动转换器与组织穿透构件和递送构件的接合的透视图。
- [0161] 图6是示出可吞咽药物递送设备的实施方案的横截面视图, 该可吞咽药物递送设备具有单个组织穿透构件和用于推进组织穿透构件的致动机构。
- [0162] 图7A是示出可吞咽药物递送设备的实施方案的横截面视图, 该可吞咽药物递送设备具有多个组织穿透构件和用于推进组织穿透构件的致动机构。
- [0163] 图7B是示出图7A的实施方案的组织穿透构件的展开以将药物递送到递送部位并在递送期间将设备锚固在肠壁中的横截面视图。
- [0164] 图8A-8C是示出药物递送设备在小肠中的定位和组织穿透构件的展开以递送药物的侧视图; 图8A示出具有完整释放元件的组织穿透构件展开之前小肠中的设备; 图8B示出释放元件被降解并且组织穿透元件被展开的小肠中的设备; 并且图8C示出组织穿透元件被缩回并且药物被递送的小肠中的设备。

[0165] 图9A示出可吞咽药物递送设备的实施方案,该可吞咽药物递送设备包括具有可生物降解接缝的胶囊,这些接缝被定位成在GI道中产生胶囊的受控降解。

[0166] 图9B示出在GI道中降解成较小片之后的图9A的实施方案。

[0167] 图10示出具有可生物降解接缝的胶囊的实施方案,这些接缝包括孔和/或穿孔以加速胶囊的生物降解。

[0168] 图11是示出可吞咽药物递送设备的实施方案的用途,包括装置在GI道中的传送和设备递送药物的操作。

[0169] 图11A-11E是示出组织穿透构件通过小肠壁递送并进入腹膜腔以将凝血因子或其他药物释放到血流中的侧视图。

[0170] 图12A和12B是示出可吞咽药物递送设备的胶囊的实施方案的横向视图,该可吞咽药物递送设备包括帽以及涂有pH敏感的可生物降解包衣的主体,图12A示出未组装状态的胶囊,并且图12B示出组装状态的胶囊。

[0171] 图13A和13B示出包含展开球囊、对齐器球囊、递送球囊和各种连接管的未折叠多球囊组件的实施方案;图13A示出用于展开球囊的单圆顶配置的组件的实施方案;并且图13B示出用于展开球囊的双圆顶配置的组件的实施方案。

[0172] 图13C是示出嵌套球囊配置的实施方案的透视图,该嵌套球囊配置可以用于本文所述的球囊(包括对齐器球囊)的一个或多个实施方案。

[0173] 图14A-14C是示出多隔室展开球囊的实施方案的侧视图;图14A示出分离阀闭合的非膨胀状态下的球囊;图14B示出阀打开且化学反应物混合的球囊,并且图14C示出膨胀状态下的球囊。

[0174] 图15A-15G是示出用于折叠多球囊组件的方法的侧视图,每个图中的折叠配置适用于展开球囊的单圆顶和双圆顶配置,例外之处在于图15c涉及双圆顶配置独有的折叠步骤;并且图15D涉及双圆顶配置独有的最终折叠步骤;图15E涉及单圆顶配置独有的折叠步骤,并且图15F和15G是涉及单圆顶配置独有的最终折叠步骤的正交视图。

[0175] 图16A和16B是示出具有附接的递送组件的最终折叠多球囊组件的实施方案的正交视图。

[0176] 图17A和17B是示出插入胶囊中的最终折叠多球囊组件的实施方案的正交透明视图。

[0177] 图18A是组织穿透构件的实施方案的侧视图。

[0178] 图18B是示出组织保持特征的放置的组织穿透构件的实施方案的底视图。

[0179] 图18C是具有套管针尖端和倒锥形轴的组织穿透构件的实施方案的侧视图。

[0180] 图18D是具有分开的药物容纳区段的组织穿透构件的实施方案的侧视图。

[0181] 图18E和18F是示出具有成形药物容纳区段的组织穿透构件的实施方案的组件的侧视图。图18E示出组装之前的组织穿透构件和成形药物区段;并且图18F示出组装之后的组织穿透构件和成形药物区段。

[0182] 图18G-18I示出具有用于增强组织穿透构件在组织流体中的降解和/或溶解的降解/溶解特征的组织穿透构件的实施方案;图18G是示出一个或多个孔口部分或全部穿过组织穿透构件的形式的降解/溶解特征的透视图;图18H和18I分别是侧视图和横截面图,示出组织穿透构件表面上的一个或多个凹槽或通道形式的降解/溶解特征;图18H还示出组织穿

透构件的实施方案,其中凝血因子包衣放置在其表面的至少一部分上以便在组织穿透构件穿透的组织部位快速溶解并防止或减少流血。

[0183] 图19提供用于组装递送组件的实施方案的部件和步骤的各种视图。

[0184] 图20A-20I提供示出可吞咽设备将药物递送到肠壁的实施方案的多种操作方法的多种视图。

[0185] 图21是血浆浓度与时间的图,示出使用本文所述的可吞咽胶囊的实施方案递送治疗剂的药代动力学参数和血浆浓度-时间曲线(也称为血浆浓度-时间分布或血浆浓度-时间曲线)的形状。

[0186] 图22是使用本文所述的可吞咽设备的实施方案递送聚乙二醇化的FVIII (100IU/kg体重)的预测血浆浓度-时间分布。

[0187] 图23是使用本文所述的可吞咽胶囊的实施方案递送ESPEROCT (100IU/kg体重)的预测血浆浓度-时间分布。

[0188] 图24A和24B是通过可吞咽胶囊的实施方案每天(图24B)和通过使用常规方式注射每月(图24A)递送的阿利库单抗的预测血浆浓度-时间分布。

[0189] 图25A是与通过在30IU/kg体重的剂量下IV递送达到的FVIII活性与时间相比,150IU/kg体重和300IU/kg体重的聚乙二醇化的FVIII的腹膜内(IP)递送的FVIII活性与时间的图。

[0190] 图25B是图25A中圆圈区域的放大图。

[0191] 图26A-26C是在300IU/kg剂量下在第0天(图26A)、在150IU/kg下在第10天(图26B)IP递送和在30IU/kg的剂量下在第5天IV递送(图26C)的聚乙二醇化的FVIII浓度和聚乙二醇化的FVIII活性与时间的图。

[0192] 图27A是150IU/kg和300IU/kg剂量的IP递送和30IU/kg剂量的IV递送途径的聚乙二醇化的FVIII浓度与时间的图。

[0193] 图27B是图27A中圆圈区域的放大图。

[0194] 图28A是150IU/kg和300IU/kg剂量的聚乙二醇化的FVIII的IP递送和30IU/kg剂量的IV递送途径的全血凝固时间(WBCT)与时间的图。

[0195] 图28B是图28A中圆圈区域的放大图。

[0196] 图29是在150IU/kg和300IU/kg的IP剂量下IP递送聚乙二醇化的FVIII和在30IU/kg剂量下IV递送途径的激活部分凝血活酶时间(aPTT)与时间的图。

[0197] 图30A-30C是在150IU/kg和300IU/kg的IP剂量下和在30IU/kg剂量下IV递送途径的激活部分凝血活酶时间(PD)和聚乙二醇化的FVIII活性(PK)的PD-PK图。

[0198] 图31是免疫原性图。

具体实施方式

[0199] 本发明的实施方案提供用于将药物递送到身体中的各个位置的设备、系统和方法以及包含药剂的治疗组合物。如本文所用,术语“药剂”是指任何形式的药物制剂,其可以包括一种或多种药物或其他治疗剂以及一种或多种药物赋形剂。许多实施方案提供一种用于在GI道内递送药剂到小肠壁中的可吞咽设备。具体实施方案提供一种可吞咽设备,例如用于将药剂,例如治疗凝血障碍的凝血因子递送到小肠和/或腹膜和/或腹膜腔或其他GI器官

的壁中的胶囊。如本文所用,“GI道”是指食道、胃、小肠、大肠和肛门,而“肠道”是指小肠和大肠。此外,如本文所用,术语“腹膜”是指内脏腹膜和壁腹膜之一或两者,并且可与术语腹膜壁互换。此外,如本文所用,术语腹膜腔是指壁腹膜和脏腹膜之间的空间。此外,如本文使用的,术语“约”表示在参数、变量、维度等(例如,药代动力学参数如 $T_{1/2}$ 、 T_{max} 、 C_{max} 等)的给定的所述数值的10%内,更优选地,但必须在5%内。

[0200] 现在参考图1-11,用于将药剂100递送到肠道例如小肠壁和/或腹膜壁或腹膜腔中的递送部位DS的设备10的实施方案包括胶囊20,该胶囊包括至少一个引导管30、定位在至少一个引导管中或以其他方式可以在至少一个引导管中推进的一个或多个组织穿透构件40、递送构件50、致动机构60和释放元件70。药剂100(在本文中描述为制剂100)通常包含至少一种药物或其他治疗剂101,并且可以包括本领域中已知的一种或多种药物赋形剂。共同地,递送构件50和机构60中的一个或两个可以包括用于将药剂100递送到肠道壁中的装置。本文设想的其他递送设备包括一个或多个可扩张球囊(例如,递送球囊172)或本文所述的其他可扩张设备/构件。

[0201] 设备10可被配置用于递送液体、半液体或固体形式的药剂100或所有这三种。药剂/制剂100的固体形式可以包括粉末和丸剂。半液体形式可以包括浆料或糊剂。无论为何种形式,制剂100理想地具有允许药剂被推出设备进入肠壁(或GI道中的其他腔壁)并且然后在肠壁中降解以释放药物或其他治疗剂101的形状和材料稠度,在各种实施方案中,药物或其他治疗剂可以相当于用于治疗血友病或如本文所述的其他凝血障碍的一种或多种凝血因子。例如,用于治疗A型血友病的因子VIII和用于治疗B型血友病的因子IX。制剂的材料稠度可以包括制剂的硬度、孔隙率和溶解度(在体液中)中的一个或多个,以及它的形状,具有穿透肠壁并且进入腹膜腔的组织穿透端。材料稠度可以通过以下中的一个或多个实现: i) 用于制备制剂的压实力; ii) 使用本领域中已知的一种或多种药物崩解剂; iii) 使用其他药物赋形剂; iv) 制剂的粒度和分布(例如,微粉化颗粒); 以及v) 使用本领域中已知的微粉化和其他颗粒形成方法。适用于制剂100的形状可以包括圆柱形、立方体、矩形、圆锥形、球形、半球形以及它们的组合。而且,可选择形状以便限定制剂100的特定表面积和体积,因此限定两者之间的比率。表面积与体积的比率又可以用于在GI道内的肠腔壁或其他腔壁内实现选择的降解速率。较大的比率(例如,较大的每单位体积表面积)可以用于实现较快的降解速率,反之亦然。在具体实施方案中,表面积与体积的比率可以在约1:1至100:1的范围内,具体实施方案是2:1、5:1、20:1、25:1、50:1和75:1(大约在5%内)。通常将制剂/药剂100预装填在组织穿透构件40的腔44内,但也可将其容纳在胶囊20的内部24内的其他位置,或在液体或半液体的情况下将其容纳在封闭贮存器27内。可将药物预形成适配到腔中或以例如粉末形式装填。通常,设备10将被配置为递送作为药剂100的一部分的单一药剂101。然而,在一些实施方案中,设备10可被配置用于递送多种药剂101,包括可混合到单种或多种药剂100中的第一药物、第二药物或第三药物。对于具有多种药物/药物的实施方案,可将药物容纳在单独的组织穿透构件40中或胶囊20内单独的隔室或贮存器27内。在另一个实施方案中,可将第一剂量102的包含第一药剂101的药剂100装填到穿透构件40中,并且可将第二剂量103的药剂100(包含相同或不同的药剂101)涂覆到如在图1b的实施方案中所示的胶囊表面25上。在两种剂量的药物102和103中的药剂101可以是相同的或不同的。通过这种方式,可实现相同或不同药物的双峰药代动力学释放。第二剂量103的药剂100可以具有肠溶

包衣104,以确保它在小肠中释放并且也实现药剂100的定时释放。肠溶包衣104可以包括本文所述或本领域中已知的一种或多种肠溶包衣。

[0202] 用于将药剂100递送到小肠壁和/或腹膜壁或GI道内的其他位置的系统11可以包括设备10,该设备包含用于治疗一种或多种选定病症的一种或多种药剂100。在一些实施方案中,该系统可以包括本文描述用于与设备10通信的手持设备13,如在图1B的实施方案中所示。系统11还可配置为套件14,该套件包括包装在包装12中的系统11和一套使用说明书15,如在图1C的实施方案中所示。说明书可向患者指示何时相对于一个或多个事件(例如摄入膳食或生理测量(例如血糖、胆固醇等))采用设备10。在此类实施方案中,套件14可以包括多个设备10,该设备根据要治疗的病症包含用于选择的施用时期(例如一天、一周或多周)的药剂100方案。

[0203] 胶囊20的尺寸被设定成被吞咽并穿过肠道。也可根据要递送的药物量以及患者的体重和成人与儿科应用对尺寸进行调节。胶囊20包括内部体积24和外表面25,该外表面具有尺寸适于引导管30的一个或多个开孔26。除了设备10的其他部件(例如,致动机构等)外,内部体积还可以包括一个或多个隔室或贮存器27。胶囊20的一个或多个部分可由本领域中已知的各种生物相容性聚合物(包括各种可生物降解聚合物,其在优选实施方案中可以包含PLGA)制成。其他合适的可生物降解材料包括本文所述的各种肠溶材料以及丙交酯、乙交酯、乳酸、乙醇酸、对二氧环己酮、己内酯、三亚甲基碳酸酯、己内酯以及它们的共混物和共聚物。如本文进一步详细地描述,在各种实施方案中,胶囊20可以包括生物可降解材料的接缝22,以便可控地降解成更容易穿过肠道的较小片23。另外,在各种实施方案中,胶囊可以包括各种不透射线或回波材料,用于使用荧光透视、超声或其他医学成像方式定位装置。在具体实施方案中,胶囊的全部或一部分可以包括不透射线/回波标记20m,如在图1A和1B的实施方案中所示。在使用中,这些材料不仅允许定位GI道中的设备10,而且还允许确定装置通过GI道的传送时间。

[0204] 在优选实施方案中,组织穿透构件40定位在引导管30内,这些引导管用于引导并支撑构件40推进到组织(例如小肠壁和/或腹膜壁或GI道的其他部分)中。组织穿透构件40通常将包括中空针或其他类似结构,并且将具有腔44以及用于穿透到肠壁(IW)中的可选择深度的组织穿透端部45。构件40还可以包括用于与本文所述的运动转换器90接合的销41。穿透深度可由构件40的长度、本文所述的运动转换器90的构型以及止动件或凸缘40s在构件40上的放置来控制,在一个实施方案中,该止动件或凸缘可以对应于本文所述的销41。药剂100通常将通过腔44递送到组织中。在许多实施方案中,将腔44用期望的药剂100预装填,使用递送构件50或其他推进装置(例如,借助于施加到构件40的可塌缩实施方案的力)来将该期望的药物推出腔。作为替代方案,可将药剂100从胶囊20中的另一位置/隔室推进到腔44中。在一些实施方案中,组织穿透构件40的全部或一部分可由药剂100本身制成(例如,凝血因子例如因子VII、VIII、IX或X或其他凝结蛋白)。在这些和相关实施方案中,药剂可以具有被配置为在插入后穿透并保留在肠壁(例如小肠壁)或周围组织例如腹膜壁或腹膜腔)中的针或镖状结构(有倒钩或没有倒钩)或具有尖端的其他细长结构。可根据药物、剂量和期望的肠壁穿透深度来设定镖的尺寸和形状。可以使用制药领域已知的各种压缩模制方法将药剂100形成为镖、丸剂或其他形状。

[0205] 在各种实施方案中,设备10可以包括第二42和第三43组织穿透构件40,如图7A和

7B的实施方案中所示,它们具有设想的附加编号。每个组织穿透构件40可以用于递送相同或不同的药剂100。在优选实施方案中,组织穿透构件40可基本上对称地分布在胶囊20的周界21周围,以便在递送药剂100期间将胶囊锚固到肠壁(IW)上。以这种方式锚固胶囊20降低胶囊因在药物递送期间发生的蠕动收缩而移位或移动的可能性。在具体实施方案中,可将锚固力的量调节为在小肠蠕动收缩期间施加的典型力。可以通过将组织穿透构件40中的一些或全部配置为具有弯曲或弓形形状进一步促进锚固。

[0206] 递送构件50被配置为将药剂100推进通过组织穿透构件腔44并进入肠壁IW。因此,递送构件50的至少一部分可以在组织穿透构件腔44内推进,因此构件50具有被配置为适配在递送构件腔44内的尺寸和形状(例如,活塞状形状)。

[0207] 在一些实施方案中,递送构件的远侧端部50d(推进到组织中的端部)可以具有柱塞元件51,该柱塞元件将药剂推进到组织穿透构件腔44内并且还与腔形成密封。柱塞元件51可以是一体的或附接到递送构件50。优选地,递送构件50被配置为在针腔44内行进固定距离,以便将固定或计量剂量的药物递送到肠壁(IW)中。这可以通过选择以下中的一个或多个来实现:递送构件的直径(例如,直径可以向远侧逐渐变细)、组织穿透构件的直径(可以在其远侧端部处变窄)、使用止动件和/或致动机构。然而,在一些实施方案中,可响应于各种因素例如GI道中的一个或多个感测条件来原位调节构件50的行程或行进距离。可以通过使用联接到致动机构60的机电实施方案的逻辑资源29(包括控制器29c)来实现原位调节。这允许可变剂量的药物和/或药物注射到肠壁中的距离的变化。

[0208] 致动机构60可联接到组织穿透构件40或递送构件50中的至少一个。致动机构被配置为将组织穿透构件40推进到肠壁IW中的可选择距离以及推进递送构件以递送药剂100,然后从肠壁中撤回组织穿透构件。在各种实施方案中,致动机构60可以包括被配置为由释放元件70释放的弹簧装载机构。合适的弹簧80可以包括螺旋弹簧(包括圆锥形弹簧)和叶片弹簧,还设想其他弹簧结构。在具体实施方案中,弹簧80可以是大致锥形的,以将处于压缩状态的弹簧的长度减小到甚至弹簧的压缩长度是约几个线圈(例如,两个或三个)或仅一个线圈的厚度的程度。

[0209] 在具体实施方案中,致动机构60可以包括弹簧80、第一运动转换器90和第二运动转换器94以及轨道构件98,如在图2、4和8A-8C的实施方案中所示。释放元件70联接到弹簧80以将弹簧保持在压缩状态,使得释放元件的降解释放弹簧。弹簧80可以通过闩锁或其他连接元件81联接到释放元件70。第一运动转换器90被配置为转换弹簧80的运动以将组织穿透构件40推进到肠壁或其他组织中或者从肠壁或其他组织中撤回。第二运动转换器94被配置为转换弹簧80的运动以将递送构件50推进到组织穿透构件腔44中。运动转换器90和94被弹簧推动并沿着适配到转换器90的轨道构件腔99中的杆或其他轨道构件98行驶。轨道构件98用于引导转换器90的路径。转换器90和94接合组织穿透构件40和/或递送构件50(直接或间接)以产生期望的运动。它们具有被配置为将弹簧80沿其纵向轴线的运动转换成组织穿透构件40和/或递送构件50的正交运动的形状和其他特征,但还设想在其他方向上的转换。运动转换器可以具有楔形、梯形或弯曲形状,还设想其他形状。在具体实施方案中,第一运动转换器90可以具有梯形形状90t并且包括狭槽93,该狭槽接合组织穿透构件上的销41,该销在狭槽中行驶,如在图2、图3和图4的实施方案中所示。狭槽93也可以具有与转换器90的整体形状成镜像或以其他方式对应于转换器的整体形状的梯形形状93t。狭槽93用于在梯

形的上坡部分91期间推动组织穿透构件40,然后在下坡部分92期间将其拉回。在一个变型中,运动转换器90和94中的一个或两个可以包括凸轮或凸轮状装置(未示出)。凸轮可以通过弹簧80转动,以便接合组织穿透和/或递送构件40和50。可以使用本领域中已知的各种基于MEMS的方法来制造包括运动转换器90和94在内的机构60的一个或多个部件(以及设备10的其他部件),以便允许选定量的小型化以适配在胶囊20内。同样如本文所述,它们可由本领域中已知的各种可生物降解材料形成。

[0210] 在其他变型中,致动机构60还可以包括机电设备/机构,例如螺线管或压电设备。在一个实施方案中,在机构60中使用的压电装置可以包括具有非展开和展开状态的成形压电元件。该元件可被配置为在施加电压时进入展开状态,然后在移除电压或发生电压的其他变化时返回到非展开状态。该实施方案和相关实施方案允许致动机构60往复运动,以便推进组织穿透构件然后将其撤回。可以使用电池或基于压电的能量转换器来产生压电元件的电压,该能量转换器通过例如由于胶囊20周围小肠的蠕动收缩而压缩胶囊所发生的机械变形产生电压。基于压电的能量转换器的进一步描述在美国专利申请序列号12/556,524中发现,该专利申请通过引用方式完整并入本文用于所有目的。在一个实施方案中,组织穿透构件40的展开实际上可由小肠的蠕动收缩触发,小肠的蠕动收缩为压电元件提供产生电压的机械能。

[0211] 释放元件70通常将联接到致动机构60和/或联接到致动机构的弹簧;然而,还设想其他构型。在优选实施方案中,释放元件70联接到定位在胶囊20内的弹簧80,以便将弹簧保持在压缩状态85,如在图2的实施方案中所示。释放元件70的降解释放弹簧80以致动致动机构60。因此,释放元件70可用作致动器70a(致动器70还可以包括弹簧80和机构60的其他元件)。如下文进一步解释,释放元件70和致动器70a具有其中治疗剂制剂100被容纳在胶囊20内的第一构型以及其中治疗剂制剂从胶囊被推进到小肠壁和/或腹膜壁或肠道中的腔体或其他腔壁的第二构型。

[0212] 在许多实施方案中,释放元件70包括被配置为在暴露到小肠或大肠中的化学条件(例如pH)时降解的材料。通常,释放元件70被配置为在暴露到小肠中的选定pH(例如,7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、8.0或更高)时降解。释放元件还可被配置为在特定pH范围内(例如7.0至7.5)降解。在具体实施方案中,可针对要递送的特定药物选择释放元件70降解的pH(本文定义为降解pH),以便在小肠中对应于选定pH的位置处释放药物。此外,对于具有多种药剂100的设备10的实施方案,该装置可以包括被配置为在第一pH下降解的第一释放元件70(联接到用于递送第一药物的致动机构)和被配置为在第二pH下降解的第二释放元件70(联接用于递送第二药物的致动机构)(对于不同数量的药物,设想额外数量的释放元件)。

[0213] 释放元件70还可被配置为响应于小肠(或其他GI位置)中的其他条件而降解。在具体实施方案中,释放元件70可被配置为响应于小肠流体中的特定化学条件(例如在摄入膳食(例如,含有脂肪、淀粉或蛋白质的膳食)后发生的那些)而降解。通过这种方式,药剂100的释放可与膳食的消化基本上同步或以其他方式时控。

[0214] 设想用于释放元件70的生物降解的各种方法。在具体实施方案中,可以通过以下方法中的一种或多种实现释放元件70由于小肠(或GI道中的其他位置)中的一种或多种条件而发生的生物降解:i)选择释放元件的材料,ii)这些材料的交联量;以及iii)释放元件

的厚度和其他尺寸。较少量的交联和/或较薄的尺寸可增加降解的速率,反之亦然。用于释放元件的合适材料可以包括可生物降解材料,例如被配置为在暴露到肠中的较高pH时降解的各种肠溶材料。合适的肠溶材料包括但不限于以下物质:邻苯二甲酸乙酸纤维素、偏苯三酸乙酸纤维素、邻苯二甲酸羟丙基甲基纤维素、聚乙酸乙烯邻苯二甲酸酯、羧甲基乙基纤维素、共聚甲基丙烯酸/甲基丙烯酸甲酯以及本领域中已知的其他肠溶材料。可使所选的肠溶材料与一种或多种其他聚合物共聚或以其他方式组合,以获得除生物降解外的许多其他特定材料属性。此类属性可以包括但不限于刚度、强度、柔韧性和硬度。

[0215] 在备选实施方案中,释放元件70可以包括膜或塞70p,膜或塞适配在引导管30上方或以其他方式阻塞引导管并将组织穿透构件40保持在引导管内。在这些和相关实施方案中,组织穿透构件40联接到弹簧装载致动机构,使得当释放元件充分降解时,它释放组织穿透构件,然后该组织穿透构件弹出引导管以穿透到肠壁中。在其他实施方案中,释放元件70可成形为用作将组织穿透构件40保持就位的闩锁。在这些和相关实施方案中,释放元件可位于胶囊20的外部或内部。在后一种情况下,胶囊20和/或引导管30可被配置为允许肠液进入胶囊内部,以允许释放元件降解。

[0216] 在一些实施方案中,致动机构60可借助于检测小肠中胶囊存在的传感器67(例如pH传感器68或其他化学传感器)来致动。传感器67然后可向致动机构60或联接到致动机构60的电子控制器29c发送信号以致动该机构。pH传感器68的实施方案可以包括基于电极的传感器或者它可以是基于机械的传感器,例如在暴露到小肠中的选定pH或其他化学条件时收缩或扩张的聚合物。在相关实施方案中,通过使用来自传感器的扩张或收缩的机械运动,可扩张/可收缩传感器67还可以包括致动机构60本身。

[0217] 根据用于检测小肠(或GI道中的其他位置)中的设备的另一个实施方案,传感器67可以包括用于检测胶囊20在肠道中的特定位置内经受的蠕动收缩次数的压力/力传感器,例如应变计。在这些实施方案中,胶囊20的尺寸理想地被设定成在蠕动收缩期间被小肠抓住。GI道内的不同位置具有不同的蠕动收缩次数。小肠每分钟收缩12至9次,其中频率随肠的长度降低。因此,根据一个或多个实施方案,蠕动收缩次数的检测不仅可以用于确定胶囊20是否在小肠中,而且还可以用于确定胶囊在肠内的相对位置。在使用中,这些和相关实施方案允许在小肠中的特定位置处释放药剂100。

[0218] 作为内部激活药物递送(例如,使用释放元件和/或传感器)的替代或补充,在一些实施方案中,用户可借助于RF设备、磁设备或本领域中已知的其他无线信号发送设备从外部激活致动机构60以递送药剂100。在这些和相关实施方案中,用户可以使用如在图1b的实施方案中所示的手持通信设备13(例如手持RF设备,例如手机)来发送信号17或从设备10接收信号。在此类实施方案中,可吞咽设备可以包括发射器28,例如RF收发器芯片或其他类似的通信设备/电路。手持设备13可不仅包括信号发送装置,而且还包括用于在设备10处于小肠或GI道中的其他位置时通知用户的装置。后一实施方案可以通过使用联接到发射器28的逻辑资源29(例如,处理器29)以在装置处于小肠或其他位置时向用户发出信号(例如,通过发出来自传感器的输入)以进行检测并发信号来实现。逻辑资源29可以包括控制器29c(硬件或软件),以控制该过程的一个或多个方面。同一手持设备还可被配置为在致动机构60被激活并且所选的药剂100被递送时提醒用户(例如,使用处理器29和发射器28)。通过这种方式,向用户提供药剂100被递送的确认。这允许用户服用其他合适的药物/治疗剂以及做出

其他相关决定(例如,糖尿病患者是否要吃饭以及应当吃什么食物)。手持设备还可被配置为向可吞咽设备10发送信号以超控(over-ride)致动机构60,从而防止延迟或加速药剂100的递送。在使用中,此类实施方案允许用户基于其他症状和/或患者行为(例如,吃饭、决定去睡觉、锻炼等)进行干预,以阻止、延迟或加速药物的递送。用户还可以在吞咽胶囊后的选定时间段从外部激活致动机构60。该时间段可与食物通过用户的GI道移动到GI道中的特定位置(例如小肠)的典型传送时间或传送时间范围相关。

[0219] 在具体实施方案中,胶囊20可以包括可生物降解材料的接缝22,这些接缝可控地降解以将胶囊破碎成具有可选择尺寸和形状的胶囊片23,以便于穿过GI道,如图10A和10B的实施方案中所示。接缝22还可以包括用于使流体进入接缝以加速生物降解的孔或其他开口22p,如图10的实施方案中所示。用于加速接缝22生物降解的其他手段可以包括对接缝施加预应力和/或在接缝中包括穿孔22f,如在图10的实施方案中所示。在另外其他实施方案中,接缝22可由通过吸收超声能量(例如高频超声(HIFU))而容易降解的材料构成和/或具有通过吸收超声能量而容易降解的结构,从而允许使用外部或内窥镜(或其他微创方法)施用的超声将胶囊降解成较小片。

[0220] 接缝22的合适材料可以包括本文所述的一种或多种可生物降解材料,例如PLGA、乙醇酸等。可以使用聚合物领域已知的各种结合方法例如模制、热熔结等将接缝22附接到胶囊主体20。另外,对于同样由可生物降解材料制成的胶囊20的实施方案,可以通过以下中的一个或多个来实现接缝22的更快生物降解:i)由较快的生物降解材料制成接缝,ii)对接缝施加预应力,或iii)对接缝进行穿孔。使用可生物降解接缝22在GI道中产生可吞咽设备的受控降解这一概念也可应用于其他可吞咽设备例如可吞咽相机(或其他可吞咽成像装置),以促进穿过GI道并降低这种装置卡在GI道中的可能性。因此,可生物降解接缝22的实施方案可适于可吞咽成像和其他可吞咽设备。

[0221] 本发明的另一个方面提供使用可吞咽药物递送设备10的一个或多个实施方案将药物和其他治疗剂(药剂100的形式)递送到GI道的壁中的方法。现在将描述这种方法的示例性实施方案。所述的药物递送实施方案发生在小肠SI中。然而,应当理解,这是示例性的并且本发明的实施方案可以用于在GI道中的多个位置(包括胃和大肠)递送药物。为了便于讨论,可吞咽药物递送设备10有时在本文中会被称为胶囊。如上所述,在各种实施方案中,可将设备10包装为密封包装12内的套件11,该密封包装包括设备10和一套使用说明15。如果患者正在使用手持设备13,则可指示患者手动或经由位于说明15或包装12上的条形码18(或其他识别标记18)将数据输入设备13中。如果使用条形码,则患者将使用设备13上的条形码阅读器19来扫描条形码。打开包装12、阅读说明15并输入任何所需的数据之后,患者吞咽可吞咽药物递送设备10的实施方案。取决于药物,患者可结合膳食(之前、期间或之后)或生理测量结果来服用设备10。胶囊20的尺寸被设定成穿过GI道并通过蠕动作用穿过患者的胃S并进入小肠SI,如在图11的实施方案中所示。一旦进入小肠,释放元件70就被小肠中的碱性pH(或小肠特有的其他化学或物理条件)降解,从而根据本发明的一个或多个实施方案致动致动机构60并将药剂100递送到小肠SI的壁中。对于包括中空针或其他中空组织穿透构件40的实施方案,通过使用致动机构60将针40推进到肠壁IS的粘膜中选定距离来实现药物递送,然后通过推进递送构件50通过针腔44来注射药物。撤回递送构件50,然后将针40撤回回到胶囊的主体内(例如,通过弹簧的回弹),从而使其与肠壁分离。对于具有多个针的设备

10的实施方案,第二针42或第三针43也可以用于递送额外剂量的相同药物或单独药剂101。针或其他组织穿透构件40的推进可以基本上同时或依次进行。在使用多个针的优选实施方案中,针推进可基本上同时进行,以便在药物递送期间将设备10锚固在小肠中。现在参考图11A-E,在许多实施方案中,包括其中药剂101包含凝血因子CF的那些实施方案,包括致动机构50的设备10被配置为推进针或其他组织穿透构件40穿过肠壁IW和腹膜壁或腹膜P,例如,内脏腹膜PV并进入腹膜腔PC。一旦在那里,针被腹膜腔PC中的浆膜和其他液体降解以将凝血因子CF释放到浆膜和其他腹膜腔流体中,并且继而通过凝血因子CF或其他药物101扩散进入包括内脏和壁层腹膜的腹膜的脉管系统中。在这些和相关实施方案中,可以通过将构件140配置为具有对称尖头145以及增加反应物的量以产生用于推进构件140的增加了的压力来促进将组织穿透构件140定位到腹膜腔PC中,完成通过肠壁IW和内脏腹膜PV,并且然后进入腹膜腔PC。它们也可以通过增加球囊160中的反应物165的量来促进,从而产生增加量的气体169,并且继而产生用于推动构件140进入腹膜腔的气压。在被配置用于将组织穿透构件140递送到腹膜腔PC中的设备10的各种实施方案中,按重量计反应物165的量(例如,碳酸氢钾、碳酸氢钠等)可以相对于仅进入肠壁IW的定位构件140的那些在10%至30%的范围内增加。

[0222] 在药物递送后,设备10然后穿过肠道(包括大肠LI)并最终被排出。对于具有可生物降解接缝22或其他可生物降解部分的胶囊20的实施方案,胶囊在肠道中被降解成较小片,以促进穿过肠道并从肠道排出,如在图9A和9B的实施方案中所示。在具有可生物降解组织穿透针/构件40的具体实施方案中,如果针卡在肠壁中,则针生物降解,从而从壁上释放胶囊20。

[0223] 对于包括传感器67的设备10的实施方案,可以通过传感器向致动机构60和/或联接到致动机构的处理器29/控制器29c发送信号来实现机构60的致动。对于包括外部致动能力的设备10的实施方案,用户可以在吞咽胶囊之后的选定时间段从外部激活致动机构60。该时间段可与食物通过用户的GI道移动到GI道中的特定位置(例如小肠)的典型传送时间或传送时间范围相关。

[0224] 上述方法的一个或多个实施方案可以用于递送包含治疗有效量的多种药物和其他治疗剂101的制剂100以治疗多种疾病和病症。这些包括另外由于在胃中化学分解而需要注射的许多大分子肽和蛋白质,包括例如本文所述的各种凝血因子。可根据患者的体重、年龄或其他参数来滴定特定药物的剂量。而且,当通过本发明的一个或多个实施方案递送时实现期望或治疗效果的药剂101(例如,用于血糖调节的胰岛素)的剂量可小于如果通过常规口服递送方式(例如,在胃中消化并通过小肠壁、胃或GI道中的其他位置吸收的可吞咽丸剂)递送药物所需的量。这是由于药物不会被胃中的酸和其他消化液降解,而且全部而不是仅一部分药物被递送到小肠壁(或肠道中的其他腔,例如大肠、胃等)。取决于药剂101,在制剂100中递送的剂量102可以在通过常规口服递送(例如,丸剂)递送的剂量的100%至5%的范围内,以实现期望的治疗效果(例如,血糖调节、癫痫调节等),设想甚至更低的量。可基于特定药物、常规口服方法在胃肠道中发生的降解量、投配频率与使用本文所述的可吞咽胶囊的实施方案的投配频率、待治疗的病症和患者的体重、年龄和状况来滴定具体剂量减小。对于一些药物(在肠道中的降解水平已知),可采用标准的剂量减少(例如,10%至20%)。对于更容易降解和吸收不良的药物,可以使用更大量的剂量减少。通过这种方式,可减少由设

备10递送的一种或多种特定药物的潜在毒性和其他副作用(例如,胃痉挛、肠易激、出血等),因为摄入剂量降低。这继而又提高了患者的依从性,因为患者的副作用的严重性和发生率都降低。采用药剂101的剂量减少的实施方案的额外益处包括降低患者对药物产生耐受性(需要更高剂量)的可能性,以及在抗生素的情况下,降低患者产生耐药菌株的可能性。而且,对于经历胃旁路手术以及小肠的部分被切除或其工作(例如消化)长度被有效缩短的其他手术的患者,可实现其他水平的剂量减少。

[0225] 除了递送单一药物外,可吞咽药物递送设备10及其使用方法的实施方案可以用于递送多种药物以治疗多种病症或用于治疗特定病症(例如,蛋白酶抑制剂以治疗HIV/AIDS)。在使用中,此类实施方案允许患者放弃必须针对一个或多个特定病症服用多种药物的必要性。而且,它们提供一种用于促进两种或更多种药物方案在大约相同的时间被递送并吸收到小肠(因此血流)中的手段。由于化学成分、分子量等的不同,药物可以不同的速率通过肠壁被吸收,从而产生不同的药代动力学分布曲线。本发明的实施方案通过基本上同时注射期望的药物混合物来解决这个问题。这进而提高了药代动力学,因此提高了所选药物混合物的功效。另外,消除服用多种药物的需要对患有的一种或多种长期慢性病的患者(包括认知或身体能力受损的患者)特别有益。

[0226] 在各种应用中,上述方法的实施方案可以用于递送包括药物和治疗剂101的制剂100以提供对多种医学病症和疾病的治疗。可以用本发明的实施方案治疗的医学病症和疾病可以包含但不限于:癌症、激素病症(例如,甲状腺功能减退/甲状腺功能亢进、生长激素病症)、骨质疏松症、高血压、胆固醇和甘油三酯升高、糖尿病和其他葡萄糖调节紊乱、感染(局部或全身,例如败血症)、癫痫和其他癫痫症、骨质疏松症、冠心病心律失常(心房和心室两者)、冠状动脉缺血性贫血或其他类似病症。还设想其他病症和疾病。

[0227] 在许多实施方案中,可无需注射凝血因子或其他凝结蛋白或其他治疗剂(或其他非口服递送形式,例如栓剂)而是仅依赖于递送到小肠壁和/或腹膜壁或GI道的其他部分的治疗剂来进行特定疾病或病症的治疗。类似地,患者不需要服用常规口服形式的药物或其他治疗剂,而是同样仅依赖于使用可吞咽胶囊的实施方案递送到小肠壁和/或腹膜壁中。在其他实施方案中,递送到小肠的壁和/或腹膜壁中的治疗剂可以与注射剂量的试剂结合递送。例如,患者可以使用可吞咽胶囊的实施方案服用每日剂量的治疗剂,但仅需要每隔几天或当患者的病情需要(例如,高血糖)时服用注射剂量。对于传统上以口服形式递送的治疗剂也是如此(例如,患者可服用可吞咽胶囊并根据需要服用常规口服形式的药剂)。可根据需要滴定在此类实施方案中递送的剂量(例如,吞咽和注射的剂量)(例如,使用标准剂量反应曲线和其他药代动力学方法可以用于确定合适的剂量)。而且,对于使用可以通过常规口服方式递送的治疗剂的实施方案,可将使用可吞咽胶囊的实施方案递送的剂量滴定至低于通常针对口服递送药剂给出的剂量,因为药剂在胃或肠道的其他部分中具有很少或没有降解(本文同样可应用标准剂量反应曲线和其他药代动力学方法)。

[0228] 现在将参考剂量描述用于治疗各种疾病和病症的包含一种或多种药物或其他治疗剂101的制剂100的各个实施方案。应当理解,包含特定治疗剂和相应剂量的这些实施方案是示例性的,并且制剂100可以包含本文所描述的被配置成用于使用设备10的各个实施方案递送到肠道中的管腔壁(例如,小肠壁)中的多种其他治疗剂(以及本领域中已知的那些治疗剂)。剂量可大于或小于所述的那些,并且可以使用本文所述或本领域中已知的一种

或多种方法进行调节。

[0229] 在一组实施方案中,治疗剂制剂100可以包含用于治疗一种或多种生长障碍以及伤口愈合的治疗有效剂量的生长激素。在一个实施方案中,制剂100可以容纳在约0.1-4mg的范围内的治疗有效量的生长激素,具体范围分别为0.1-1mg、1-4mg、1-2mg和2-4mg,并且设想仍更大的范围。特定剂量可以基于以下因素中的一个或多个滴定:i)要治疗的特定病症及其严重性(例如,A型血友病、冯威勒布兰德障碍等);ii)患者的体重;iii)患者的年龄;和iv)投配频率(例如,每天一次对每天两次)。

[0230] 可采用和/或修改已知药物递送系统的药物递送组成和组分以用于本文所述的本发明的一些实施方案中。例如,可修改用于用药物贴剂通过皮肤表面递送药物的微针和其他微结构并将其包含在本文所述的胶囊内,并用于将药物制剂另外递送到胃肠道的腔壁(例如小肠壁和/或腹膜壁)中。合适的聚合物微针结构可从加利福尼亚州的Corium商购获得,例如MicroCor™微递送系统技术。还可将MicroCor™贴剂递送系统(包括药物制剂或组分)的其他组分掺入本文所述的胶囊中。替代性地,可从多个供应商商购获得以配制聚合物或其他药物递送基质与选定药物和其他药物制剂组分的组合,以产生具有理想的药物释放性质的期望形状(例如本文所述的可释放组织穿透形状)。例如,这些供应商可以包括Corium、明尼苏达州的SurModics、新加坡的BioSensors International等。

[0231] 本文描述的治疗组合物的各种实施方案的一个优点和特征是,通过被封闭或以其他方式包含在可吞咽胶囊或其他可吞咽设备中,凝血因子(例如,因子VIII)或其他生物(例如,肽或蛋白质)药物有效载荷通过胃肠(GI)道中肽酶和蛋白酶的作用免于降解和/或水解。这些酶在整个生命系统中无处不在。GI道尤其富含蛋白酶,其功能是将饮食中的复杂蛋白质和肽分解成较小段,并释放氨基酸,然后氨基酸从肠道吸收。本文所述的设备和组合物被设计成保护治疗肽、凝血因子或其他蛋白质免受这些GI蛋白酶的作用并将肽或蛋白质有效载荷直接递送到肠壁中。在本文所述的用于保护蛋白质或肽有效载荷免受GI蛋白酶的作用的影响的组合物的各种实施方案中存在两个特征。首先,在某些实施方案中,包含展开引擎和机器的胶囊壳直到其到达十二指肠和十二指肠下段才溶解,这是由于胶囊外表面上的pH敏感性包衣可防止其在胃的低pH下溶解。其次,在某些实施方案中,中空聚合物微矛(例如聚乙烯、聚氧化乙烯、麦芽糖、有机硅等)包含实际的治疗肽或蛋白质;聚合物微矛被设计成胶囊外壳一溶解就穿透肠肌;并且微矛本身缓慢溶解在肠肌壁中以释放药物有效载荷。因此,肽、凝血因子或其他蛋白质有效载荷不会暴露到GI蛋白酶的作用并且因此不会经由GI道中的蛋白水解进行降解。这继而有助于治疗性肽或蛋白质的高生物利用度,而如果不使用上述方法中的一种或两种并且肽或蛋白质暴露到GI蛋白酶,则会产生预期的生物利用度。特别是对于包含与特定受体或分子上的其他靶标区域结合的化合物的组合物的实施方案,此类方法保持化合物的结合亲和力和特异性,允许其与所需受体结合。

[0232] 通过本发明的实施方案提供的凝血因子或其他凝固蛋白特别适用于治疗各种凝结障碍。可以治疗的特定凝血障碍包括A型和B型血友病以及冯威勒布兰德病。此类实施方案导致具有特定药代动力学性质的凝血因子和其他凝固蛋白的递送,与静脉内、皮下或肌肉内注射相比,这些性质是有利的。它们还允许使用提供以下一种或多种益处的剂量,包括:更高的治疗率、降低过敏反应的发生率(包括例如过敏性休克;肌痛以及神经认知和眼科事件)和降低免疫原性和/或免疫原性反应(与皮下和/或肌肉内注射相比)。在一个实施方

案中,可以通过将通过标准注射(例如,肌肉内、静脉内等)施用凝血因子或其他凝固蛋白的患者群体的此类发生率与传统化合物的口服递送的此类发生率进行比较来确定过敏反应的降低的发生率,并且然后使用该减少来模拟患者群体中一种或多种凝血因子(例如,因子VIII)或其他凝固蛋白的已知过敏反应发生率的预测减少。

[0233] 因子VIII剂量的实施方案

[0234] 根据一个或多个实施方案,使用可吞咽胶囊的一个或多个实施方案施用的凝血因子或其他凝固蛋白的剂量通常但不一定是治疗有效量。如本文所用,短语“治疗有效量”是指导致以下的凝血因子(例如因子VII、VIII、IX、X)或其他凝固蛋白的剂量:i)在给定凝结障碍的凝结的一个或多个临床测量(例如,凝血时间,例如凝血酶原时间)中的可检测改进;或ii)抑制、预防、减轻或延迟凝血障碍例如血友病(A型或B型)或冯维勒布兰德病的症状的凝血因子或其他凝固蛋白的剂量。根据各种实施方案,由本发明的实施方案递送的凝血因子(例如,因子VII、VIII、IX和X)的治疗有效量可以在约1000至10,000IU的范围内,具体实施方案为1400、1500、2000、2500、3000、3500、4000、4500、50000、6000、7000、7500、8000、9000、9100和9500IU。对于其中药物剂量由重量确定的实施方案,凝血因子的治疗有效量可以在约0.1至10mg的范围内,具体实施方案是约1.5至10mg、1至5mg、1至3mg约0.03至1.73mg、约0.02至1.15mg和约0.34至约1mg,其他范围也涵盖在内。可以选择特定剂量并取决于待递送的一种或多种特定凝血因子(例如,因子VII、VIII等)、待治疗的病症、临床环境(例如,预防与急性出血)、患者体重、年龄和性别。表1列出在各种临床环境中分别用因子VIII和IX治疗A型和B型血友病的示例性剂量,单位为IU/kg患者体重。本文更详细地描述用于这些和其他凝血障碍和其他病症(例如,脑出血)的其他剂量。

[0235] 表1

[0236] 用于治疗 and/或预防A型和B型血友病患者出血的因子VIII(FVIII)和因子IX(F9)的示例性剂量。

临床设置	A 型血友病 FVIII 剂量(IU/kg 患者体重)	B 型血友病 F9 剂量(IU/kg)
轻度/中度关节积血或血肿	20-30	20-40
严重的关节积血或血肿 外出血伴贫血 中度创伤后出血	30-50	40-60
颅外伤 脑出血	50-100	50-100
手术预防	50-100	50-100
初级预防	25-30(每周 3 次)	30-40(每周 2 次)

[0238] 根据各种实施方案,特定凝血因子(例如表1中描述的那些)的剂量可以基于凝血时间测量值例如凝血酶原时间或全血凝血时间来滴定(即调节)。因此,例如,当患者出现较长的凝血时间时,可以增加凝血因子的剂量,而对于较短的凝血时间,可以减少剂量。以这种方式,对于给定患者可以在他们的治疗过程中优化由本发明的实施方案递送的凝血因子

的剂量,并考虑可能影响包括凝血时间的其血液凝结/凝血性质的条件,例如生长、饮食和其他药剂。在具体实施方案中,患者可被提供具有不同剂量的特定凝血因子(例如,因子VIII)的可吞咽胶囊的库存,然后基于凝血时间测量从库存中选择要使用的剂量。在具体实施方案中,可以向患者提供表或其他信息,用于基于(来自可吞咽胶囊的发明者)凝血时间或相关测量来选择特定剂量的凝血因子。根据一些实施方案,表或其他信息可以电子地存储在手机、平板电脑或其他计算设备中的一个或多个的存储器或逻辑资源中以及云中。

[0239] 在相关或另外的实施方案中,凝血酶原时间或其他凝血时间测量可以用于为给定患者和凝血障碍选择最佳的凝血因子来源。例如对于因子VIII,凝血酶原时间可以用于选择血浆衍生的因子VIII与本文所述的遗传改性的因子VIII分子,基于哪个产生并维持正常生理范围内的凝血时间,例如25至30秒。

[0240] 用于减少或防止组织穿透构件穿透到小肠或其他GI腔壁中的局部出血的实施方案。

[0241] 在各种实施方案中,组织穿透构件40、140可以被具体地配置为减少由于组织穿透构件插入小肠和/或腹膜而引起的任何出血的不太可能的可能性。现在参考图18H,在具体实施方案中,这可以通过将凝血因子101(例如,因子VIII)的快速溶解层或包衣101c置于组织穿透构件140的表面140s的全部或部分上来实现,使得凝血因子在其中组织穿透构件进入的组织部位(例如,小肠、腹膜等)处立即释放。这允许凝血因子在该部位快速启动凝血并且因此防止或最小化该部位或附近部位的任何出血。在另外的或备选的实施方案中,本领域中已知的一种或多种快速止血剂(如下所述)也可以通过本身或与由组织穿透构件140递送的凝血因子(例如,凝血因子VIII)组合用于组织穿透构件(TPM)140的表面包衣101c。现在参考图15G、20H和20I,在其他另外的或备选的实施方案中,一种或多种凝血因子101(例如,因子VIII)可以涂覆到递送球囊172的全部或一部分上,使得当球囊膨胀以插入TPM 140进入小肠(SI)的组织,或其他位置(例如,腹膜壁等)时,面172f与小肠壁(或其他GI管腔壁)接触以用凝血因子,如凝血因子或快速止血剂涂覆TPM的进入点。理想地,凝血因子101的包衣101c位于球囊172的面172f的中央部分,并且或在那些位置具有最高量的活性成分或厚度。在另外的或备选的实施方案中,展开球囊130的尺寸和压力也可以被配置成使得一定量的凝血因子甚至可以轻微地渗入内皮表面,包括小肠壁的紧密连接处。以此方式,小肠壁内存在凝血因子以立即从组织穿透构件的穿透开始凝血。在另外的或备选的实施方案中,涂覆在TPM 140或递送球囊172上的凝血因子可以包括医学领域已知的快速止血剂(RHA)。除了由TPM 140递送的凝血因子(患者缺乏凝血因子)外,这些RHA可以单独涂覆到TPM 140或球囊130上。此类RHA可以包括一种或多种因子浓缩剂、粘膜粘附剂或促凝血补充剂。可以在以下论文中找到此类RHA的更完整列表和描述:Khoshmohabat等人:Overview of Agents Used for Emergency Hemostasis.Trauma Mon.2016 Feb 6;21(1),which is fully incorporated by reference herein for all purposes。

[0242] 将凝血因子和其他凝固蛋白递送到肠壁或肠管中的其他位置的益处。

[0243] 在使用中,提供将凝血因子或其他凝固蛋白递送到肠壁和/或腹膜壁和相邻组织(例如,腹膜壁或腔)或肠道中的其他靶位点例如,大肠)用于治疗一种或多种上述或病症的本发明的实施方案提供优于注射形式的凝血因子(例如,因子VII、VIII、IX和X)的许多益处。此类益处可以包括但不限于:i)更高的治疗比率;ii)在治疗范围或窗口内更一致地维

持CF;和iii)降低不良反应的发生率和严重性,包括以下一个或多个:过敏性休克或其他过敏反应(包括注射部位)、注射部位瘀伤和出血、鼻咽炎、上呼吸道感染、流感、背痛肌痛、神经认知事件和眼科事件;以及降低的免疫原性和/或免疫原性反应,包括产生本文所述的抑制性抗体。这些益处归因于以下一个或多个:i)通过本发明的实施方案递送的剂量小得多;ii)剂量每日递送与每周或每月递送;和iii)剂量是口服递送或血管内递送的事实。

[0244] 在许多实施方案中,通过本发明的实施方案口服递送的凝血因子或其他凝固蛋白的剂量的治疗比率可以相对于通过注射(例如,每周、每两周或每月静脉内、肌肉内或皮下等)递送的凝血因子例如因子VIII的治疗比率显著增加。在各种实施方案中,术语“显著”对应于治疗比率增加两倍或更多,例如七至三十倍或更多。对于当注射(例如,静脉内、肌肉内或皮下等)时通常每2至3天每周剂量递送的凝血因子,例如因子VII、VIII、IX或X,治疗比率(例如,毒性剂量/有效剂量)在使用通过本发明提供的可吞咽设备以每日口服剂量递送时,可增加三至七倍的范围,而在每月注射凝血因子剂量的情况下,当通过本发明的实施方案以每日口服剂量递送时,治疗比率可增加30倍。此外,当一天多次给予口服剂量的凝血因子(或其他凝固蛋白)时,可以获得增加。在免疫原性/免疫响应(与肌肉内和/或皮下注射相比)、过敏反应和其他不良反应中的一种或多种发生率中可以看到类似的改进(例如,2、3、30倍或甚至更多)。免疫原性/免疫响应,是机体产生针对施用的凝固蛋白/凝血因子的抗体(例如抑制性抗体),其中和或以其他方式降低凝血因子或其他凝固蛋白的临床功效。过敏反应的发生率和严重性降低两倍到30倍,这是由于抗体以每日剂量与每周剂量或甚至更少的频率周期给予,甚至更少的频率周期往往会使免疫系统脱敏(过敏反应的程度可以使用本领域中已知的方法确定,并且可以与本领域中已知的一种或多种体外测试相关联)。类似地,包括产生针对一种或多种凝血因子例如因子VIII的抑制性抗体的降低的免疫原性程度可以降低两倍至多达三十倍或更多。这是由于三个因素造成的:1)剂量未通过皮下和/或肌肉内递送(这往往会加剧此类响应);2)剂量以1/7至至少1/30的倍数的小得多的量递送,例如取决于注射剂量是否每周、每两周、每月等递送;和3)如上所讨论,凝血因子(或其他凝固蛋白)的剂量被递送到小肠的上部,避免派伊尔结以及随后产生的免疫细胞和其他免疫响应。对给定凝血因子(例如,因子VIII等)的免疫响应的量可以使用本领域中已知的一种或多种免疫分析方法来定量以测量例如生成的抗体(例如,抑制剂抗体)的产生比递送的凝血因子(例如,因子VIII)或其他凝固蛋白)和/或被患者自身的抗体(例如,抑制剂抗体)中和的所施用的凝血因子的百分比。在这些和相关实施方案中,凝血因子(或其他凝固蛋白)的剂量和剂量方案可以配置为在患者中产生最小的免疫响应,其中最小表示小于递送的凝血因子(或其他凝固蛋白)的10%被患者自身的抗体中和并且更优选低于5%。

[0245] 在其他实施方案中,当以每天口服剂量与每两天或三天,或每两周或每月静脉剂量施用时,可以通过测量针对给定凝血因子(例如,因子VIII)的抗体的血清滴度的差异来定量对施用的凝血因子(或其他凝固蛋白)的免疫响应和/或过敏反应。在这些和相关实施方案中,凝血因子(或其他凝固蛋白)的剂量和剂量方案可以配置为在患者体中产生最小的免疫响应,其中最小表示针对所施用的凝血因子(例如,因子VIII)的患者自身抗体(例如抑制剂抗体)的血清浓度增加小于10%。并且更优选地增加小于5%。

[0246] 在相关方法中,可以针对给定凝血因子的剂量和施用测量细胞因子(例如,白细胞介素,例如白细胞介素7)和/或白细胞的血清滴度。在这些和相关实施方案中,凝血因子或

其他凝固蛋白的剂量和剂量方案可以配置为在患者中产生最小的免疫响应,其中最小表示一种或多种患者的白细胞和/或特定细胞因子(例如,白细胞介素7)的血清浓度增加小于10%,更优选地增加小于5%。在相关实施方案中,可以通过使用白细胞差异的变化(例如,嗜酸性粒细胞或发生在过敏反应中的嗜碱性粒细胞的百分比增加)来定量免疫响应。在这些和相关实施方案中,凝血因子或其他凝固蛋白的剂量和剂量方案可以配置为在患者中产生最小的免疫响应,其中最小表示患者的总白细胞计数中特定类型的白血细胞(例如,嗜酸性粒细胞)的百分比变化小于10%。

[0247] 通过常规注射方式(例如,通过静脉内、肌肉内或皮下注射)以日剂量与更长的剂量间隔(例如,每两天或三天、每两周或每月剂量)递送各种凝血因子或其他凝固蛋白的剂量获得的另一益处是特定凝血因子或其他凝固蛋白的患者血浆浓度曲线波动的减少,这继而导致随着时间的推移更平滑的血浆浓度。使用在附录1中更详细解释的药代动力学模型,生成在每两周递送期间(图24A)与从每两周剂量逐渐递减的每日剂量(图24A)递送阿利库单抗的血浆浓度曲线。从图中可以看出,对于通过本发明的实施方案口服递送的阿利库单抗,曲线中的每日波动量要小得多。还使用附录2中显示和详细描述方程为这些抗体中的每一个计算称为“%稳态波动”的值。该值反映给定药物血浆浓度的每日波动量。如下表2所示,当通过本发明的实施方案以日剂量相对于皮下注射(66.3%至0.39%)递送抗体时,特定抗体的血浆浓度稳态波动的计算量显著降低。结果是阿利库单抗的稳态波动减少约170倍。该模型还用于显示两种抗白细胞介素抗体,即苏金单抗和布罗达单抗(如美国专利申请序列号15/150,379中所述,出于所有目的通过引用完全并入本文)的稳态血浆波动减少,结果在表3中显示。在这些情况下,稳态波动的减少从171倍到216倍。因此,当使用本发明的实施方案以每日剂量与使用皮下注射每两周或每月给予药物时,该模型一致地显示给定药物(例如,凝血因子)的稳态血浆浓度降低170%至216%。使用这样的模型,对于本文描述的各种凝血因子,预期类似的绝对值(例如,0.12%至0.39%)和%稳态波动的减少。此类减少的益处包括以下一个或多个:降低不良事件风险、降低过敏反应和免疫原性(例如,降低针对特定凝血因子(例如因子VIII)的抑制性抗体的发生率和产生量);以及当患者保持在给定凝血因子的治疗范围内的更长时间段,允许凝血因子更好和更一致地治疗预期的凝血障碍,例如血友病。减少的稳态波动也可以用于定量患者对特定凝血因子的免疫响应的减少,例如抑制剂抗体数量的减少。这种减少可以是成比例的(例如,成正比、分数比例等)或以一阶或二阶比例的形式。

[0248] 表2

[0249] 使用药物的常规皮下投配与通过本发明的实施方案每日投配相比,阿利库单抗的血浆/血清浓度的稳态波动%。

[0250]

	阿利库单抗
常规皮下施用	66.33%
使用本发明的实施方案的每日口服投配	0.39%
稳态波动减少	170x

[0251] 表3

[0252] 使用药物的常规皮下投配与通过本发明的实施方案的每日投配相比,苏金单抗和布罗达单抗的血浆/血清浓度的稳态波动%。

[0253]		苏金单抗	布罗达单抗
	常规皮下投配	56.15%	20.48%
	使用本发明的实施方案的每日投配	0.26%	0.12%
	稳态波动减少	216x	171x

[0254] 包含因子VIII的治疗组合物的实施方案

[0255] 如上所讨论,本发明的各种实施方案提供包含凝血因子例如因子VIII的治疗组合物,用于治疗凝血障碍例如A型血友病或B型血友病。

[0256] 现在将简要说明因子VIII化合物。因子VIII (本文中也称为FVIII或FVIII) 是一种糖蛋白,可放大凝血信号级联反应,允许在受伤时及时凝血。编码FVIII的基因位于X染色体Xq28 {Thompson, 2003#37} 的长臂上并且由26个外显子组成,这些外显子由不同大小的内含子插入。FVIII合成为19个氨基酸长的信号肽和2332个氨基酸序列。它主要由肝脏产生。肾脏、脾脏和淋巴细胞产生较少量的FVIII。没有任何培养的人类细胞系可以表达FVIII,目前使用中国仓鼠卵巢细胞、幼仓鼠肾细胞或用人类FVIII cDNA基因改性的人类胚胎肾细胞产生FVIII。

[0257] FVIII分子由三种不同类型的结构域组成:A1、A2和A3结构域,它们彼此同源且对催化活性至关重要;B结构域,其在物种间高度可变且糖基化程度高,但对蛋白质的促凝活性不是必需的 {Kaufman, 1997#36}; 和C1、C2结构域,它们涉及与其他凝固因子 (FIX和FX) 和磷脂的结合。

[0258] FVIII由内质网 (ER) 内的核糖体上的mRNA产生,然后信号肽在ER腔中被切割,并且蛋白质在B结构域上被富含甘露糖残基的寡糖糖基化。内质网中也发生与包括Bip (免疫球蛋白结合蛋白)、钙连接蛋白和钙网蛋白的ER分子伴侣的连接,并且Bip将FVIII聚集体转运到细胞质中进行降解。B结构域的缺失增加FVIII的分泌,可能是因为它与Bip的结合受到抑制。另一个分子伴侣ERGC-53负责在Bip与蛋白质分离后FVIII易位到高尔基体。ERGC-53与B结构域上的甘露糖残基结合。在高尔基体中,FVIII经历进一步的糖基化、二硫键形成和折叠。由于B结构域内的两个肽键被切割,因此产生的分泌蛋白是由重链和轻链形成的异源二聚体。血友病患者中的一些错义突变会导致FVIII分泌减少,因为蛋白质向细胞质的转运增加,以便从ER降解,并且由于高尔基体降解增加。

[0259] 循环中的FVIII通过与B结构域上发生的冯维勒布兰德因子 (VWF) 结合而稳定。在正常受试者中,循环FVIII的半衰期是约18小时。重组FVIII在血友病患者中的半衰期为10至20小时,具体取决于血型 and VWF水平。静脉施用1-2小时后可检测到FVIII的最大活性。FVIII通过与作为肝脏多配体内吞受体的低密度脂蛋白相关受体蛋白 (LRP) 结合而从循环中去除 {Saenko, 1999#39}。

[0260] 在本发明的实施方案中使用的因子VIII,包括用于制剂100的因子,通常包括人因子VIII并且可以是天然存在的形式或重组形式。前者包括源自人血浆的因子VIII。后者包括野生型因子VIII的变体,其与野生型的活性相比具有相同或更高的生物活性,但与野生型因子VIII的不同之处在于一个或多个氨基酸的插入、缺失或取代。

[0261] 本发明的实施方案递送的因子VIII的类型

[0262] 本发明的各种实施方案考虑递送多种不同类型的可用因子VIII替代疗法。第一种是血浆来源的浓缩因子VIII。通常,此类源自血浆的因子VIII是从混合的人血浆中提取并

纯化以最小化病原体 (例如, ALPHANATE和HUMATE-P) 的污染。第二种是通过重组DNA技术在哺乳动物细胞系中产生的重组人因子VIII, 产生全长人因子VIII蛋白 (例如, HELIXATE®、KOGENATE®、RECOMBINATE®和ADVATE®)。第三种是从野生型版本修改的重组人因子VIII, 最常见的修改是B结构域缺失 (例如, REFACTO、AFSTYLA和NOVOEIGHT)。最后, 一些产品含有因子VIII野生型或重组形式或两者的类似物, 经过改性以增加其在循环中的半衰期, 也称为T_{1/2}。此类修改的示例包括聚乙二醇化和Fc融合。聚乙二醇化是PEG (聚乙二醇) 链与药物或其他治疗剂的共价偶联。PEG既无毒又具有生物相容性。由于PEG的这些和其他材料性质, 它非常适合增加不稳定药物分子的循环半衰期, 包括不稳定的生物治疗剂, 例如因子VIII或其他凝血因子。特别是, PEG聚合物的亲水性允许水分子结合以在PEG化药物的表面形成水层。这会增加生物药物的流体动力学半径, 并干扰和降低肾脏清除率。此外, 聚乙二醇化为蛋白水解、调理蛋白的结合以及清除受体或细胞表面的相互作用 (如RES的那些) 提供空间屏障。含有治疗性蛋白质 (如FVIII) 的脂质颗粒的聚乙二醇化是另一种选择, 它赋予PEG对颗粒的保护有益作用, 而不会通过将其共价连接到蛋白质上而改变关键功能。在颗粒本身内, FVIII被包裹在管腔中或嵌入脂质双层中。蛋白质在体内从颗粒中释放出来, 在那里它可以参与必要的分子间相互作用, 例如与VWF的结合。现在将简要介绍上述类型的因子VIII。

[0263] 通过本发明的实施方案的稳定化的因子VIII递送的实施方案

[0264] 在具体实施方案中, 本发明提供用于治疗凝血障碍的治疗制剂, 其包含稳定形式的因子VIII (或其他凝血因子), 以增加药物的循环半衰期并因此增加其AUC和生物利用度。可以通过以下方法中的一种或两种来实现稳定化: i) 将给定类型的因子VIII (例如, 野生型或重组型) 与稳定剂化学复合, 或ii) 在包含因子VIII的治疗制剂100中包含赋形剂, 所述赋形剂包含稳定剂。化学复合方法和试剂的实例包括其中FVIII分子与PEG分子复合的聚乙二醇化或经由Fc融合, 这两种方法在本文中都有更详细的描述。也可以考虑用于化学复合的其他稳定剂, 包括例如冯维勒布兰德因子或一种或多种水凝胶。

[0265] 在各种实施方案中, 稳定剂/赋形剂可以在治疗制剂101的配制过程中与因子VIII产品不均匀混合。或者, 它可以用作包衣。稳定赋形剂的实例包括钙、冯维勒布兰德因子、白蛋白和非螯合蛋白酶抑制剂, 如肝素和DFP (二异丙基氟磷酸)。在具体实施方案中, 包含在具有因子VIII的制剂101中的稳定赋形剂可以包括肝素、DFP和钙的组合。对于冯维勒布兰德因子 (VWF) 的情况, 在具体实施方案中, 它可以以约1:1的比率与特定因子VIII混合, 以便TPM140中的大部分因子VIII快速结合VWF以形成FVIII:VWF复合物, 在通过肠壁和/或腹膜壁期间保护FVIII的稳定性。对于钙的情况, 希望包括足够量的这种化学物质, 以便当药物部分142溶解在组织 (例如小肠壁或腹膜壁或腔) 中并通过腹膜壁进入在门静脉或其他脉管系统中, 它被含有通常在血液中发现的钙浓度, 例如8.6-10.3mg/dl的液体包围。鉴于TPM140在mm范围内的小尺寸以及其中通常包含的少量因子VIII (1至3mg), 为了实现该目标在TPM140中包含的钙含量可以低于2mg, 包括1、0.5和0.254mg钙的具体实施方案。在使用中, 稳定形式的因子VIII的递送减少所需剂量和施用频率之一或两者。它还降低出血的发生率, 因为患者的凝血因子VIII浓度在更长的时间内保持在所需的治疗范围内。

[0266] 包含抗聚集剂的因子VIII制剂的实施方案。

[0267] 在各种实施方案中, 稳定剂/赋形剂可以包括配置为在体内和/或在冻干或用于制

造FVIII或FVIII A治疗制剂的其他生产过程期间减少或消除FVIII或FVIII A分子的聚集的试剂。这种制剂具有几个优点,现在将对其进行描述。重组因子VIII (rFVIII) 具有在25-30%接受A型血友病治疗的患者中产生免疫原性的潜在性。免疫原性的一个主要原因是在制造过程中或体内形成聚集体。因此,本发明的实施方案考虑在包含FVIII、FVIII A (或本文所述的其他凝血因子) 的治疗剂中包含可以使因子VIII蛋白免于在用于制备FVIII、FVIII A制剂101和/或制备药物部分142 (也称为微片) 的制造 (冻干) 过程期间由于压缩应力和其他力或反应而聚集的试剂。可作为制剂101中的赋形剂包含的此类抗凝集剂的实例包括氨基酸,例如精氨酸 (带正电荷)、谷氨酸 (带负电荷) 和亮氨酸 (非极性)。此类试剂可以通过防止制剂中成分之间的蛋白质-蛋白质相互作用和额外的氢键相互作用在冻干和储存期间稳定rFVIII。抗聚集剂的另一个实例包括Pluronic F-68,一种非离子表面活性剂。特别地,Pluronic F-68的作用是在冻干和微压片过程 (用于压缩或以其他方式形成药物部分142和/或TPM 14的过程) 期间保护FVIII免受压力。

[0268] 包含渗透性增强剂的因子VIII制剂的实施方案。

[0269] 考虑到FVIII的大尺寸,膜渗透性,特别是浆膜或其他腹膜的渗透性,在通过设备10和胶囊20的实施方案进行腹膜内递送期间,在增强蛋白质摄取到淋巴系统中方面可能起重要作用。因此,本发明的实施方案考虑向治疗制剂101和/或药物部分142加入膜渗透性增强剂以促进FVIII穿过腹膜的吸收。这种渗透性增强剂的一个实例包括透明质酸酶。该化合物将允许通过TPM 140和/或药物部分142的溶解/生物降解形成的FVIII或FVIII A溶液在其解复合时扩散穿过腹膜的更大区域。透明质酸还将提高空肠内注射/递送形式的FVIII、FVIII A或其他凝血因子制剂101的扩散能力和生物利用度。这继而将导致如此递送的FVIII、FVIII A或其他凝血因子的 $C_{\max}$ 、生物利用度和AUC中的一个或多个的改进。例如,如果加入透明质酸酶使FVIII的摄取增加甚至10%,则 $C_{\max}$ 和之前为聚乙二醇化的FVIII定义的AUC将成比例增加。这种增加将反映在聚乙二醇化的FVIII的生物利用度增加8-12%。下表4提供FVIII或FVIII A分子 (或本文所述的其他凝血因子) 与本文所述的各种稳定剂、抗聚集剂和渗透性增强剂的药物部分142/制剂101中的赋形剂的示例重量比。

[0270] 表4

[0271]

化合物	FVIII 或 FA 与赋形剂的重量比	赋形剂分子的类型
海藻糖	25:1-1:25	保护剂
L-精氨酸盐酸盐	15:1-1:15	稳定剂
L-谷氨酸	15:1-1:15	稳定剂
L-亮氨酸	15:1-1:15	稳定剂
Pluronic F68	5:1-1:5	稳定剂
透明质酸酶	50:1-1:50	渗透增强剂
VWF	50:1-1:50	复合
PEG	15:1-1:15	结合剂

[0272] ADVATE (抗血友病因子(重组) (rAHF), 可从Shire Corporation获得) 是一种由2,332个氨基酸组成的纯化的糖蛋白, 所述氨基酸由基因工程的中国仓鼠卵巢(CHO) 细胞系合成, 但不含血浆或白蛋白。用于生产ADVATE的CHO细胞系源自用于生物合成RECOMBIMATE的细胞系。ADVATE被证明在其生化和理化性质以及非临床体内药理学方面与RECOMBIMATE相当。CHO细胞合成的rAHF具有与人抗血友病因子(hAHF) 相同的凝血生物学效应。在结构上, 重组蛋白具有与在人抗血友病因子中发现的类似的异质重链和轻链组合。ADVATE是一种无菌、无热原的静脉注射粉剂。冯维勒布兰德因子(VWF) 与因子VIII共表达, 有助于在培养中稳定它。最终产品每IU rAHF含有不超过2ng VWF。ADVATE的比活性为每mg蛋白质4000至10000国际单位。可以每隔一天(每周3至4次) 使用每公斤体重20-40IU的因子VIII进行预防。

[0273] 聚乙二醇化的FVIII

[0274] ADYNOVATE®聚乙二醇化的FVIII(可从Shire Corporation获得) 是一种重组全长人凝血因子VIII(与一个或多个聚乙二醇分子(MW 20kDa) 共价结合的2,332个氨基酸, 分子量(MW280kDa))。

[0275] ESPEROCT

[0276] 可从NovoNordisk获得的ESPEROCT®是与40-kDa聚乙二醇(PEG) 分子化学名称缀合的人凝血因子VIII(FVIII) 的重组类似物。ESPEROCT的正式化学名称是turoctocog alfa pegol(缩写为N8-GP) 并且是turoctocog alfa的聚乙二醇版本。它于2019年2月获得FDA批准。N8-GP适用于患有A型血友病的所有年龄的成人和儿童, 用于常规预防, 减少出血发作的频率, 按需治疗和控制出血发作, 以及围手术期出血管理。从根本上讲, N8-GP与turoctocog alfa, 一种重组人凝血因子VIII(rFVIII) 相同, 该重组人凝血因子具有由编码天然存在的B结构域的N端10个氨基酸和C端11个氨基酸的序列制成的截短的B结构域。Turoctocog alfa是在中国仓鼠卵巢(CHO) 细胞中生产的, 不加入任何人类或动物来源的材料[11]。在分泌期间, 一些rFVIII分子在重链(HC) 的C末端氨基酸720处被切割, 并且将C末端结合到该位置的单克隆抗体用于纯化过程, 从而允许分离完整的rFVIII。它由Novo

Nordisk开发,于2013年10月16日获得美国FDA批准。然而,turoctocog alfa和N8-GP之间的本质区别是40-kDa聚乙二醇(PEG)基团与一般turoctocog alfa rFVIII结构的截短B结构域中特定O-聚糖的特异性连接。这种对一般turoctocog alfa rFVIII结构的修改延长N8-GP的体内半衰期,并转化为延长的半衰期因子VIII分子,用于因子VIII替代治疗患有A型血友病的患者。N8-GP显示通过成人和青少年每4天注射一次或儿童每3-4天(每周两次)注射一次的固定剂量方案为重度A型血友病患者提供有效的常规预防。此外,N8-GP提供有效的预防,并保持1.18的低中位年化出血率(ABR)。此外,还发现N8-GP可有效治疗和控制出血事件以及围手术期出血管理。在临床试验和年龄组中,N8-GP显示出良好的耐受性,没有发现安全问题。N8-GP的整体安全性与其他长效FVIII产品的报道类似^[1]

[0277] ALPHANATE

[0278] ALPHANATE®(可从Grifols Biologics, Inc. 获得)是一种无菌、冻干的因子VIII浓缩物,该浓缩物与从混合人血浆中纯化的冯维勒布兰德因子复合。提取的蛋白质经过多个过程和化学处理,以确保无菌和病毒载量最小化。两种因子的促凝血活性均以国际单位(IU)报告。通过加入人白蛋白来稳定最终产品。该产品中1IU因子VIII大约相当于1ml新鲜人血浆的因子VIII活性。该产品的比活性至少为每mg蛋白质5IU。对于A型血友病患者的预防,IU的剂量和输注频率将由有经验的医生根据具体情况确定。在12名患有严重A型血友病的成年患者中评估了药代动力学特征,平均半衰期为 17.9 ± 9.6 小时,在输注后10分钟时为 $96.7 \pm 14.5\%$ 。在输注后10分钟的恢复也被确定为 2.4 ± 0.4 IU FVIII上升/dL血浆每IU FVIII输注/kg体重。

[0279] ELOCTATE

[0280] ELOCTATE®可从Biogen Corporation获得。ELOCTATE中的活性成分是B结构域缺失的重组因子VIII, Fc融合蛋白(BDD-rFVIII Fc)。BDD-rFVIII Fc是一种重组蛋白,由B结构域缺失的人凝血因子VIII类似物组成,该类似物与人免疫球蛋白G1(IgG1) Fc域序列共价连接。分子的因子VIII部分具有90kDa的重链和80kDa的轻链(类似于内源性因子VIII),它们由来自中央B结构域的14个(共908个)氨基酸连接。FVIII部分具有与内源性因子VIII相当的翻译后改性。该分子的Fc结构域包含IgG1的铰链、CH2和CH3区。BDD-rFVIII Fc包含1890个氨基酸,表观分子量为220kDa。大部分表达的蛋白质被切割成一个双链分子;然而ELOCTATE也可能包含高达39%的单链、未加工形式。两种分子均已显示出具有相当的因子VIII活性。该蛋白质由人类胚胎肾细胞系产生,并从细胞培养基中纯化。ELOCTATE以无菌、无热原、冻干粉的形式提供,含有无菌水,用于复溶和静脉注射。它有不同的强度。对于常规预防:建议每4天服用50IU/kg。剂量必须根据患者的反应进行调节,剂量范围为25-65IU/kg,间隔3-5天。

[0281] HUMATE-P

[0282] HUMATE®-P(可从CLS Behring获得)是一种纯化的、无菌的、冻干的因子VIII(FVIII)和冯维勒布兰德因子(VWF)浓缩物,用于治疗A型血友病和VW病患者。HUMATE-P是从混合人血浆的冷不溶性部分中纯化出来的。VWF或FVIII的一个国际单位(IU)大约等于1.0mL新鲜混合人血浆中VWF或FVIII的活性量。根据个体患者的PK,可能每6、8或12小时重复施用一次。

[0283] HELIXATE FS和KOGENATE FS

[0284] **HELIXATE®FS** (可从CLS Behring获得) 和 **KOGENATE®FS** (可从Bayer Corporation获得) 是通过将全长人因子VIII引入幼仓鼠肾细胞来生产的。然后纯化得到的因子VIII蛋白并且不含来自动物源的蛋白。本产品的生物活性与血浆来源的人因子VIII相同。**HELIXATE FS**和**KOGENATE FS**的活性药物成分相同,因为这两种API均由Bayer生产,**HELIXATE FS**根据两家公司之间的协议由CLS Behring分销。两种药物的推荐预防施用方案是成人每周3次25IU/kg,儿童隔天25IU/kg。

[0285] **RECOMBINATE**

[0286] **RECOMBINATE®** (可从Baxter Healthcare Corporation获得) 是一种由中国仓鼠卵巢 (CHO) 细胞系合成的糖蛋白,该细胞系经过基因工程改造以共表达人类因子VIII和冯维勒布兰德因子 (VWF)。CHO细胞系将重组因子VIII (rFVIII) 分泌到细胞培养基中。使用一系列色谱柱从培养基中纯化与VWF复合的因子VIII。CHO细胞合成的rFVIII具有与人因子VIII相同的生物学效应。在结构上,该蛋白质具有与人因子VIII中发现的类似的重链和轻链组合。**RECOMBINATE**是一种无菌、无热原、冻干的浓缩重组因子VIII粉末制剂,用于静脉注射。该制剂的一个国际单位 (IU) 含有约1.5μg因子VIII蛋白质。最终产品每IU rFVIII含有不超过2ng重组VWF (rVWF),这对冯维勒布兰德病患者不会产生任何临床相关影响。该产品不含防腐剂。假设患者的基线<1%,1IU该产品会导致因子VIII峰值活性比患者基线高两倍。因此,应当在患者中增加X%的FVIII活性,IU剂量应是约 $(X \cdot \text{kg}) / 2$ 。在一项涉及69名患者的PK研究中,**RECOMBINATE**的循环平均半衰期为 14.6 ± 4.9 小时 ($n=67$)。用**RECOMBINATE**观察到的实际基线回收率为 123.9 ± 47.7 IU/dL ($n=23$),并且用**RECOMBINATE**的实际回收率与预期回收率的计算比率为 $121.2 \pm 48.9\%$ 。

[0287] 通过本发明的实施方案递送因子VIII产品。

[0288] 如本文所述,包括可吞咽设备10和治疗制剂100的本发明的各种实施方案可适用于治疗各种凝血障碍的因子VIII替代疗法的口服递送。根据一个实施方案,使用设备10的实施方案口服递送因子VIII的预期预防性施用方案将对应于每天口服一丸,并且每丸IU的量将基于活性药物成分的制造商的推荐来计算。其他实施方案考虑更频繁地 (例如,一天两次) 或更不频繁地 (每2、3、5、7天或其他天数一次) 递送。下文描述特定类型的因子VIII的更具具体施用方案。

[0289] 特定类型的因子VIII的施用方案

[0290] **HELIXATE®FS**和**KOGENATE®FS**的推荐剂量为25IU/kg,每周3次 (大约每两天一次)。对于这些化合物,70kg成人的总剂量为每两天1750IU,当使用口服设备10/胶囊20的实施方案口服施用时,这将转化为每天875IU。**HELIXATE FS**和**KOGENATE FS**都具有4000IU/mg蛋白质的比活性,因此,875IU的日剂量将转化是约0.22mg因子VIII,这很容易通过每天20粒口服胶囊轻松递送。**ELOCTATE**以50IU/kg的剂量每4天施用一次。因此,正常体重成人70kg的总剂量为每4天3500IU,这相当于当使用胶囊20的实施方案口服施用时每粒胶囊每天约875IU。由于**ELOCTATE**的比活性为4000-10020IU/mg蛋白质,因此单次口服胶囊可给予0.22-0.00mg的日剂量范围。**AFSTYLA**和聚乙二醇化的FVIII的推荐剂量为每两天或每三天约20-50IU/kg。

[0291] 70kg的成年人的范围是:每两天/三天1400-3500IU,相当于每两天施用时每天约700-1750IU或当每三天施用时每天约467-1167IU。因此,当用设备10的实施方案口服递送

时,这些剂量将对应于467-1750IU(取决于患者和活性成分)之间的日剂量。对于具有7400-16000IU/mg因子VIII的比活性的AFSTYLA,每天一个口服设备将提供0.03-0.24mg的剂量范围。最后,对于比活性为2700-8000IU/mg的聚乙二醇化的FVIII,由单个胶囊20口服递送的日剂量范围将为0.06-0.65mg。所有这些剂量都可以进行调节,例如增加(例如,2x、3x、4x等)以解决特定施用途径(例如,递送到腹膜腔,相对于IV注射)的生物利用度的降低。即使当剂量加倍、三倍等时,单个设备每日口服设备10/胶囊20也足以施用治疗剂量的因子VIII。

[0292] 对于一些因子VIII产品(例如,ADVATE®、REFACTO®、NOVOEIGHT®),在处方信息中报告1mg因子VIII蛋白的比活性,便于计算药物的重量(例如,mg),使用设备10的实施方案施用药物以达到期望的治疗效果(例如,改进凝血、减少凝血时间等)。例如,ADVATE的推荐投配方案是每隔一天20-40IU/kg。对于一个70kg的成年人,每隔一天可以达到1400-2800IU,每天可以达到700-1400IU。由于ADVATE的比活性为4000-10,000IU/mg蛋白质(例如,因子VIII),药物(mg)的治疗范围将在0.07-0.14mg范围内(考虑以IU为单位的剂量和10,000IU/mg的最高因子活性)或在0.175-0.35mg的范围内(考虑以IU为单位的剂量和4000IU/mg的最低因子活性)。这些剂量可以通过单个口服设备10/胶囊20每天施用。每日投配方案为40-225IU/kg,因此对于70kg成人为280-15750IU的REACTO的类似计算,如果因子活性为9110IU/mg,将转化为0.03-1.73mg每日剂量范围并且如果因子活性为13700IU/mg,将转化为0.02-1.15mg。每天一个胶囊可以提供这些治疗范围。NOVOEIGHT具有8340IU/mg的特定因子活性和20-60IU/kg每隔一天的投配方案,考虑了儿童和成人的整个预防剂量范围,其中最低和最高剂量组合在一个范围内。对于成人,根据一个或多个实施方案,NOVOEIGHT的每日低剂量将为2800IU/天:(例如,假设70kg患者X 2 X 20IU/kg)和高剂量8400IU/天(假设70kg X 2 X 60IU/kg)。当转换为mg时,当使用胶囊20的实施方案或本发明的实施方案考虑的其他口服递送方式口服递送时,剂量范围将为每天约0.34至约1mg。设备10和胶囊20的各种实施方案可容易地配置为通过生产包含此类剂量的针或其他形式的组织穿透构件40、140来递送任何上述剂量的因子VIII产品。特别地,单个针头或其他形式的组织穿透构件40或140可以配置为容纳这些剂量中的任何一个。

[0293] 解释因子VIII和其他凝血因子的投配调节的实施方案

[0294] 在各种实施方案中,可以针对给定来源或批次的因子VIII或本文所述的任何凝血因子的效力(表示为IU/mg)的变化进行调节。因此,例如,为了增加效力(例如,增加每mg因子VIII或其他凝血因子的IU),可以减少每粒胶囊的mg数,从而减少所需胶囊的数量。此外,与通过IV输注递送时药物的生物利用度相比,可以在剂量方面允许通过口服设备10的实施方案通过口服施用途径递送的给定凝血因子的生物利用度降低。特别地,可以允许口服设备10内的凝血因子的这种降低的生物利用度被递送到胃肠道中的特定位置,例如小肠壁、腹膜或腹膜腔中的一个或多个。例如,在通过口服设备10的实施方案将因子VIII(或本文所述的其他凝血因子)递送到腹膜腔的情况下,生物利用度可以是IV输注的因子VIII的生物利用度的大约50%。参见“*Intravascular of VWF and Factor VIII following Intraperitoneal Injection and differences from Intravenous and Subcutaneous Injection in Mice.*”Q.Shi.等人,Hemophilia(2012),18,639-646,出于所有目的通过引用将其完全并入本文。因此,相对于生物利用度的其他降低,以每粒胶囊的药物mg数或服用

的胶囊数表示的任何所描述的因子VIII剂量可以加倍或增加到另一量。

[0295] 包含因子VII的治疗组合物的实施方案

[0296] 如上所述,本发明的各种实施方案提供包含凝血因子例如因子VII的治疗组合物,用于治疗各种凝血障碍例如先天性和获得性血友病。因此,现在将对因子VII化合物进行简要说明。因子VII(描述为EC 3.4.21.21,凝血因子VII,激活凝血因子VIIa,以前称为转化蛋白原)是在凝血级联反应中导致血液凝结的蛋白质之一。凝血因子VII用作凝血因子VII缺乏症患者以及对一种或多种凝血因子(包括凝血因子VIII)产生抑制性抗体的血友病患者的替代疗法。它也被用于控制外伤患者的出血和治疗脑出血。它是一种丝氨酸蛋白酶类的酶,由肝细胞产生并排泄到循环中。排泄的糖蛋白是单链的406个氨基酸,质量是约50kDa,通过蛋白水解切割和其他机制转化为其活性形式。多种因素可导致因子VII的蛋白水解切割,包括因子IXa、因子Xa、因子XIIa或凝血酶。在对38至60个氨基酸序列进行蛋白水解后,FVII被转化为通过二硫键连接的两条链,包括激活形式或FVIIa。轻链(152aa)包含表皮生长因子和疯狂磷脂结合域以及与钙离子结合的羧化谷氨酸残基,而重链(254aa)包含丝氨酸蛋白酶活性,其可催化因子IX和X对其激活形式的激活。

[0297] 如本文所用,术语“因子VII”包括未切割的FVII(酶原)和被称为因子VIIa的因子VII的激活形式。因子VII的各种实施方案也可以对应于包含人野生型人因子VII的1-406多肽序列的多肽(如美国专利号4,784,950中公开的),或源自另一物种(例如,牛、猪、犬、鼠)的FVII。通过本发明的实施方案考虑和递送的其他形式的FVII可以包括可能存在的因子VII的天然等位基因变异,以及任何形式或程度的糖基化或其他翻译后改性。术语“因子VII”还包括与野生型的活性相比具有相同或更高生物活性的因子VII的变体,这些特定的变体包括通过插入、缺失或取代一个或多个而不同于野生型因子VIIa的多肽氨基酸。术语“因子VII的生物活性”包括产生凝血酶的能力,例如在激活的血小板表面上。

[0298] 用于治疗具有抑制物的血友病患者出血发作的因子VIIa的典型剂量为90μg/kg,每2-6小时重复一次,直至达到止血。FVII替代疗法的剂量为13.3-22μg/kg,外伤和脑出血患者的剂量为20-160μg/kg。不幸的是,因子VIIa的半衰期很短,只有2-4小时,因此需要频繁静脉注射。虽然正在研究皮下注射作为静脉注射的替代品以延长因子VIIa的半衰期,但通过皮下注射的因子VII的生物利用度仅为21-30%。鉴于这种低生物利用度,皮下注射对于因子VII来说不是一种非常有效或实用的施用途径。因此,通过可吞咽递送设备10的实施方案递送因子VII或VIIa呈现出一些明显的优点,包括增加的生物利用度和减少或消除一天中多次输注的需要。后一个因素通过消除去医院或家庭输液的需要来显著改进患者的生活质量。

[0299] 通过本发明的实施方案递送因子VII产品。

[0300] 根据一个实施方案,使用设备10的实施方案口服递送因子VII的预期预防性投配方案将对应于每天口服一丸,并且每丸IU的量将基于活性药物成分的制造商的建议来计算。其他实施方案考虑更频繁地(例如,一天两次)或更不频繁地(每2、3、5、7天或其他天数一次)递送。可由设备10的实施方案递送的因子VII的具体剂量可以在约10-90μg/kg的范围内,对于患有获得性血友病的患者,每两到三个小时的具体剂量范围为70-90μg/kg,对于先天性因子VII缺乏症患者每4至6小时15-30μg/kg,对于患有先天性A型或B型血友病抑制物的患者每两小时90μg/kg,或对于患有格兰兹曼血小板机能不全的患者每2至4小时90μg/

kg。在出血发作期间施用的前述病症的剂量直至达到止血(例如,出血停止和/或显著减少)。对于具有抑制物的先天性A型或B型血友病患者,在止血后,可每3至6小时施用90 μ g/kg的剂量,以维持早期施用达到的止血栓。还可以考虑将前面的剂量转换为单位名称为IU的活性单位。

[0301] 本发明的实施方案递送的因子VII的类型

[0302] 许多类型的因子VII可以用于由本发明的实施方案递送,包括在治疗制剂100中。在各种实施方案中,治疗制剂100中包含的因子VII的类型通常包括人因子VII或VIIa并且可以是天然存在的形式或重组形式。前者包括源自人血浆的因子VII或VIIa。后者包括野生型因子VII或VIIa的变体,其与野生型的活性相比具有相同或更高的生物活性,但与野生型因子VII或VIIa的不同之处在于插入、缺失或取代一个或多个氨基酸。本发明的实施方案可以使用的特定商业类型的因子VII包括但不限于以下描述的

NOVOSEVEN[®]、NOVOSEVENRT[®]和ARYOSEVEN[®]。这些和其他形式的因子VII可以通过多种方式获得/产生,例如,从人血浆的不可冷冻沉淀部分或通过细胞或转基因动物的基因工程。根据具体实施方案,人因子VII在非人转基因哺乳动物的乳汁中产生,经遗传工程改造以产生这种蛋白质。优选地,它是转基因兔或山羊的奶。由乳腺分泌的因子VII允许其分泌到转基因哺乳动物的乳汁中,涉及因子VII组织依赖性表达的控制。这种控制方法是本领域公知的。使用允许蛋白质在动物特定组织中表达的序列进行表达控制。这些包括启动子序列WAP、 β -酪蛋白、 β -乳球蛋白和信号肽序列。特别是,欧洲专利EP 0 264 166描述从转基因动物的乳汁中提取目标蛋白质的过程。

[0303] NOVOSEVEN和NOVOSEVEN RT

[0304] 根据一个或多个实施方案,由设备10的实施方案递送的因子VII的类型可以对应于NOVOSEVEN[®],一种重组形式的人因子VIIa(可从NovoNordisk Corporation获得),其已获得FDA批准用于血友病患者的失控出血。它也可能对应于称为NOVOSEVEN[®]RT的NOVOSEVEN变体,也可从NovoNordisk获得。特别是,NOVOSEVENRT在室温下制造,无需冷藏即可储存。在相关或额外的实施方案中,它可以对应于因子VIIa的生物仿制药,例如可从Aryogen Pharmed获得的ARYOSEVEN[®]。

[0305] 现在将提供NOVOSEVEN的概要摘要,该概要也适用于NOVOSEVENRT[®]。NOVOSEVEN是一种维生素K依赖性糖蛋白,由406个氨基酸残基(MW 50K Dalton)组成。虽然是重组形式,但NOVOSEVEN在结构上与人血浆衍生的因子VIIa类似。当比较血友病与先天性因子VII缺乏症的治疗剂量时,NOVOSEVEN的药代动力学特征是不同的。根据通过NovoNordisk在NOVOSEVEN处方信息中报告的临床研究,NOVOSEVEN(17.5、35和70 μ g/kg)的单剂量药代动力学在15名A型或B型血友病受试者中表现出剂量比例行为。稳态分布的中值表观量为103mL/kg(范围78-139)。中位清除率为33mL/kg/hr(范围27-49)。中位停留时间为3.0小时(范围2.4-3.3),并且T_{1/2}为2.3小时(范围1.7-2.7)。体内血浆回收率中位数为44%(30-71%)。在治疗因子VII缺乏症的临床研究中,NOVOSEVEN的单剂量药代动力学在剂量为15和30 μ g/kg体重时,在剂量独立参数方面使用的两种剂量之间没有显著差异:全身清除率(70.8-79.1mL/hr $\times$ kg)、稳态分布容积(280-290mL/kg)、平均停留时间(3.75-3.80小时)和半衰期(2.82-3.11小时)。平均体内血浆回收率是约20%(18.9%-22.2%)。

[0306] NOVOSEVEN和NOVOSEVENRT的投配方案

[0307] 现在将描述NOVOSEVEN和NOVOSEVEN RT对获得性血友病和先天性因子VII缺乏症患者的施用方案以及每种凝血障碍的基本原理。这些方案适用于NOVOSEVEN和NOVOSEVENRT。用于治疗血友病患者的NOVOSEVEN或NOVOSEVENRT的推荐剂量范围为70-90 μ g/kg患者体重,每2-3小时重复一次,直至达到止血。因此,对于70kg患者,所需剂量为每2-3小时4.9-6.3mg NOVOSEVEN rFVIIa。考虑到FVII通过腹膜腔施用的生物利用度是约50%,70kg患者的平均剂量范围为每2-3小时9.8-12.6mg。对于配置为携带约3mg至9mg药物的胶囊20的实施方案,每2至3小时计算出约1至3个胶囊。

[0308] 对于先天性因子VII缺乏症患者,NOVOSEVEN或NOVOSEVENRT的推荐剂量为每4小时15-30 μ g/kg体重。因此,对于70kg的患者,所需的药物剂量范围为每4小时1.05-2.10mg。考虑到经由腹膜内递送的因子VII的生物利用度降低(50%),所需的NOVOSEVEN或NOVOSEVENRT剂量是约每4小时2.10-4.20mg。对于配置为携带约1mg至4mg药物的胶囊20的实施方案,每4小时计算约1至2个胶囊。

[0309] 包含因子IX的治疗组合物的实施方案

[0310] 如本文所讨论的,本发明的各种实施方案提供包含凝血因子例如因子IX的治疗组合物,用于治疗各种凝血障碍例如先天性和获得性血友病。因此,现在将简要说明因子IX化合物。凝血因子IX (FIX) 是凝血级联反应中的关键成分,是对损伤产生止血反应的病原体。它在肝脏中作为单链糖蛋白合成,分子量为57,000。FIX缺乏会导致B型血友病。FIX被内源性凝血途径中的激活因子IX (FIXa) 激活。FIXa与因子VIIIc结合,通过将因子X (FX) 激活为Xa来促进凝血级联反应,从而导致凝血酶原转化为凝血酶,导致纤维蛋白凝块的形成。FIX的激活包括两(2)个步骤,首先内部肽键被裂解,导致形成由二硫键桥接的双链中间体。然后,重链氨基末端区域的第二个特定肽键被裂解,形成激活的因子IX (FIXa)。FIX疗法被证明可以暂时恢复血友病患者的止血。目前市场上存在几种FIX替代产品和疗法。它们包括以下:Alphanine SD、Alprolin、Bebulin、Bebulin VH、Benefix、Idelvion、Ixinity、Immunine、Mononine、Profilnine SD、Proplex和Rixubis。下文简要描述上述类型的因子IX中的五(5)种。

[0311] 单宁(CSL Behring)

[0312] **Mononine®**是一种人源形式的因子IX,可从CLS Behring获得。它是通过使用免疫亲和层析从外来的血浆来源蛋白质中纯化出来的。具体而言,使用针对FIX的鼠单克隆抗体作为亲和配体来捕获和提取FIX。单宁通过静脉输注。单宁中FIX的剂量取决于患者的体重和所需的FIX(IU/dL)。1ml单宁制剂由100IU(每个IU代表一个活性FIX)的FIX、甘露醇、聚山梨醇酯80、组氨酸、氢氧化钠和/或盐酸组成。

[0313] Behring进行两项关于使用单宁治疗B型血友病的临床研究(患者,n=81),这些研究报告在单宁的处方信息中(见<http://labeling.cslbehring.com/pi/us/mononine/en/mononine-prescribing-information.pdf>) 这些研究评估单宁的安全性和有效性评估。将含有不同但显著量的其他肝脏依赖性凝固蛋白(例如因子II、VII和X)的FIX复合物浓缩物输注到B型血友病患者中,导致输注的FIX回收率范围大约为0.57-1.1IU/dL升高/升IU/kg体重,因子IX的血浆半衰期范围是约23小时至31小时。五(5)名患者(6%)报告不良反应。对36名受试者施用的剂量范围为71至161IU/kg。随着单宁剂量的增加,平均恢复量趋于下降:在剂量>75-95IU/kg (n=38) 下 $1.09 \pm 0.52K$,在剂量>95-115IU/kg (n=21) 下 $0.98 \pm 0.45K$,

在剂量 $>115-135\text{IU/kg}$ ($n=2$) 下 $0.70\pm0.38\text{K}$,在剂量 $>135-155\text{IU/kg}$ ($n=1$) 下 0.67K ,和在剂量 $>155\text{IU/kg}$ ($n=5$) 下 $0.73\pm0.34\text{K}$ 。在接受这些高剂量的36名受试者中,只有一名(2.8%)报告可能与单宁有关的不良经历(“难以集中注意力”;受试者康复)。没有观察到或报告任何患者的血栓形成并发症。一小部分患者表现出超敏反应。包括过敏反应。其他反应包括但不限于头痛、恶心、发烧、寒战、潮红、呕吐、刺痛、嗜睡和荨麻疹。剂量方案取决于小手术和/或大手术患者止血期间的FIX水平。尚未报告单宁的药代动力学(PK)和药效学(PD)数据。

[0314] Idelvion (CSL Behring)

[0315] 可从CLS Behring获得的Idelvion是与重组白蛋白融合的因子IX的重组形式。这种融合形式的药物使Idelvion中因子IX的半衰期增加了数倍于血浆衍生FIX的半衰期。例如,对于 75IU/kg Idelvion的单剂量, $T_{1/2}$ 被确定为104小时。 $C_{\max}$ 确定为 82IU/dL ,而清除率(CI)为 0.84ml/h/kg 。平均分布容积(V_{ss})确定为 1.20dL/kg 。总之,在单次施用和重复施用之间进行比较时,Idelvion的PK参数类似。对于常规预防,患者(>12 岁)的剂量是约每7天25-40 IU/kg 体重。控制和预防出血事件的剂量取决于各种参数(例如体重、所需的FIX升高)以及患者的状况。

[0316] Rixubis (Baxter pharmaceuticals)

[0317] **Rixubis®** (也称为BAX326)是一种重组形式的凝血因子IX,可从Baxter Pharmaceuticals获得,用于治疗成人和儿童的血友病。BAX326是使用悬浮培养的重组中国仓鼠卵巢(CHO)细胞克隆开发的。其氨基酸序列与pdFIX (Immunine)的Ala-148等位基因形式相同,其结构和功能特征也类似。分泌FIX的CHO细胞系通过亲和层析纯化。Rixubis的比活性被确定为 $>200\text{IU/mg}$ 蛋白质。Rixubis的制剂由L-组氨酸、氯化钠、氯化钙、甘露醇、蔗糖和聚山梨醇酯80组成。在施用后,Rixubis增加FIX的血浆水平,并通过减少(体外凝血活酶时间)aPTT暂时纠正血友病患者的凝血缺陷。平均 $C_{\max}$ 确定为 0.95IU/dL ,而平均清除率(CI)为 6.0ml/kg/hr 。平均表观分布容积(V_{ss})为 178.6mL/kg 。在25.4小时测量半衰期。以上PK数据是针对Rixubis的重复施用。对于12岁以上的患者,推荐剂量为 0.7IU 血浆(正常值的0.7%)。

[0318] AlphaNine SD (Alpha Therapeutic Corporation)

[0319] 凝血因子IX(人), **AlphaNine®SD**,是一种纯化的、溶剂去污剂处理的、病毒过滤的因子IX制剂,该制剂源自人血浆。它含有最少150 IU 的因子IX/ mg 蛋白质;低于检测限(小于0.04因子VII单位、小于0.05因子II单位和小于0.05因子X单位/ IU 因子IX)的因子VII(转化素原)、因子II(凝血酶原)和因子X(Stuart Prower因子)。AlphaNine SD是一种无菌冻干制剂,仅供静脉施用。每个小瓶是一个单剂量容器。AlphaNine SD标有以国际单位(IU)表示的因子IX效力。AlphaNine SD制剂含有0.04个单位的肝素、0.2 mg 葡萄糖、1.0 μg 聚山梨醇酯80和0.10 μg 三(正丁基)磷酸酯/ IU 因子IX。不含防腐剂。AlphaNine SD是因子IX的纯化制剂,含有不少于150 IU 因子IX活性/ mg 总蛋白。AlphaNine SD含有非治疗水平的因子II、因子VII和因子X。

[0320] BeneFIX (Pfizer)

[0321] **BeneFIX®**,凝血因子IX(重组),是一种通过重组DNA技术生产的纯化蛋白质。该产品配制成无菌、无热原、冻干粉剂,用于静脉注射。它在一次性小瓶中提供,其中含有标记数

量的因子IX活性,以国际单位(IU)表示。每个小瓶标称含有250、500、1000、2000或3000IU的重组凝血因子IX。效力(以IU为单位)使用针对世界卫生组织(WHO)对因子IX浓缩物的国际标准的体外一步凝血测定确定。1IU是1mL混合的正常人血浆中存在的因子IX活性量。在冻干药物产品重构后,赋形剂的浓度为氯化钠、L-组氨酸、0.8%蔗糖、甘氨酸和聚山梨醇酯80。BeneFIX的比活性大于或等于每mg蛋白质200IU。它具有与A1a148等位基因形式的人类因子IX相同的一级氨基酸序列,并且具有与内源性因子IX类似的结构和功能特征。BeneFIX由经过广泛表征的基因工程中国仓鼠卵巢(CHO)细胞系产生。CHO细胞系将重组因子IX分泌到特定的细胞培养基中,重组因子IX通过色谱纯化过程进行纯化。

[0322] 特定类型的因子IX的投配方案

[0323] 可以使用以下公式计算因子IX的标准投配方案:体重(kg) x 因子IX中的血浆浓度的所需增加(例如,%或IU/dL血浆) x 因子IX中的实际增加的倒数(IU/dL血浆每IU/kg体重)。对于因子IX缺陷患者的每日预防性治疗,推荐的单宁投配方案是每24小时20-30IU/kg。因此,对于一个70kg的成年人来说,这相当于1400-2100IU。此外,由于单宁中因子IX的比活性是约190IU/mg。一个70kg的人所需的因子IX的重量范围是约每天7mg至10.6mg。包括胶囊20的口服递送设备10的实施方案可配置为根据包含在胶囊中的组织穿透构件140的数量,每丸递送3-9mg之间的治疗剂(例如,凝血因子)。使用包含约3mg药物的胶囊20的实施方案,这相当于每天约3至4粒胶囊,对于每丸4mg,相当于每天2至3粒胶囊。在各种实施方案中,期望的递送剂量可以通过配置为递送第一剂量的因子IX(例如,5mg)的第一胶囊并且可以配置为递送第二剂量(例如,2mg)的第二胶囊来实现。多个设备10s的此类实施方案可配置为用于递送因子IX或本文所述的其他凝血因子的每日投配方案。以上计算基于市售形式因子IX的效力(例如,IU/mg)。如上文对于因子VIII所述,可以进行调节以解决腹膜内施用与静脉注射相比降低的生物利用度药物。

[0324] 一些重组形式的因子IX,例如Rixubis,每周施用两次,剂量为40-60IU/kg体重(例如,70kg受试者,2800IU-4200IU)。据报道,Rixubis的比活性为200IU/mg(剂量,0.25mg/kg)。因此,这相当于每两周摄入14mg-21mg的因子IX蛋白质。使用剂量范围为3至7mg的设备10的实施方案,这可以达到每周两次约2至7个胶囊。还考虑了其他施用时间表,包括每天。因此,例如,对于每粒胶囊3mg的剂量和每周21mg的剂量,患者可能每天服用1粒胶囊。对于3mg胶囊和每周42mg,这相当于每天两粒胶囊。

[0325] 对于长效Idelvion或Alprolix(具有比活性55-84IU/mg),药物的投配频率较低。建议初始剂量为75IU/kg/周(对于70kg的患者,~70mg/周),可以逐渐增加到100IU/kg(对于70kg的患者,可以达到~100mg/周)。对于AlphaNine,70kg患者的剂量将转化为2800IU(70kg患者,18.6mg/周的AlphaNine)。类似的剂量被复制到其他FIX,如BeneFIX。例如,在Benefix(FIX)治疗(2000IU)下,体重70kg的人需要10mg蛋白质。投配方案将取决于患者的预防。Pfizer在其处方信息中报告,对于常规预防,BeneFIX以72.5IU/kg的剂量每周施用两次,计算出约0.36mg/kg患者体重。对于70kg的患者,这继而又计算出约25mg/周两次或50mg/周的剂量。对于具有8-9mg药物的胶囊(使用多个组织穿透构件),这相当于每周两次服用约3粒胶囊,或如果每天服用约1粒胶囊。

[0326] 如上文对于因子VIII所述,因子IX产品的剂量可以很容易地进行调节,以解决任何上述市售形式的因子IX在腹膜腔中递送时的生物利用度降低的原因。

[0327] 包含因子X的治疗组合物的实施方案

[0328] 如上所述,本发明的各种实施方案提供用于治疗各种凝血障碍例如先天性和获得性血友病的包含因子X的治疗组合物。因此,现在将简要说明因子X化合物。因子X (EC 3.4.21.6) 是一种参与凝血级联反应的丝氨酸蛋白酶。它是一种在肝脏中合成的维生素K依赖性蛋白质。FX基因 (F10) 长22kb并且位于F7基因下游2.8kb的13q34-ter。编码序列与其他维生素K依赖性蛋白同源并且分为8个外显子,每个外显子编码蛋白质内的特定结构域:外显子1编码信号肽,外显子2编码前肽和 γ -羧基谷氨酸 (G1a) 结构域,外显子3编码芳香族氨基酸堆栈结构域,外显子4和5分别编码表皮生长因子样区域,外显子6编码激活结构域,而外显子7和8编码催化结构域。FX的成熟2链形式由139个氨基酸的轻链和通过二硫键连接的重链组成。轻链包含G1a结构域和两个表皮生长因子结构域;重链包含催化丝氨酸蛋白酶结构域。完整的59-kDa 2链蛋白以10 μ g/ml的浓度在血浆中循环。

[0329] 因子X的活性形式 (称为FXa) 是一种催化丝氨酸蛋白酶,当酶原在重链中裂解时产生,释放含有His236、Asp228和Ser379催化位点的52个残基激活肽。通过组织因子:FVIIa复合物与磷脂表面上的钙离子通过外在途径发生激活。在磷脂表面存在钙离子的情况下,内在途径激活通过丝氨酸蛋白酶FIXa及其辅因子FVIIIa发生。Xa因子是凝血酶原最重要的激活剂,可裂解凝血酶原以生成与FVa、Ca⁺⁺和磷脂复合的凝血酶。FXa还可以激活FV和FVIII (Brown DL 2008)。FXa通过与抗凝血酶形成复合物而受到抑制,该复合物迅速从循环中清除。

[0330] 因子X缺陷是常染色体隐性遗传,影响全世界一般人群中每500000到1000000人中的1人。有两种分类类型的缺陷:I型,其中FX蛋白的水平和活性均降低;II型,其中蛋白质水平不受影响,但活性降低。根据功能性FX循环水平,症状的严重性范围很广,从轻度到中度和重度不等。

[0331] 目前治疗FX缺乏症的方法是从人血浆中提取复合物的替代疗法。含有与其他凝血因子不同量复合的FX的市售产品包括Factor X P (CSL Behring) 和Coagadex (BDI Pharma)。现在将描述这些化合物中的每一种的描述以及施用方案和原理。

[0332] Coagadex

[0333] Coagadex®由BDI Pharma生产。Coagadex含有大约100IU/mL的凝血因子X和以下非活性成分:氯化物、磷酸盐、柠檬酸盐、蔗糖和钠。Coagadex的比活性通常为每mg蛋白质80-137IU。治疗的剂量和持续时间取决于因子X缺乏的严重性、出血的位置和程度,以及患者的临床状况。可以使用以下公式计算实现因子X水平的所需体内峰值增加的剂量:剂量 (IU) = 体重 (kg) x 所需因子X升高 (IU/dL) x 0.7。因此,对于70kg的患者,已确定要施用的因子X剂量为1960IU,其中所需的因子X升高估计为~40%。因子X的血浆水平在10%到40%之间被描述为止血有效。根据24至40小时的半衰期,如果需要继续治疗,每24小时给予一次X因子通常应当是足够的。

[0334] 基于上述估计,1960IU中因子X蛋白的量已确定为14.3mg,其中凝血因子X的比活性被认为是137IU因子X/mg蛋白。考虑到腹膜内递送的生物利用度是约静脉施用的50% (需要将腹膜内递送的剂量加倍),70kg患者所需的剂量转化是每24小时约28.6mg。对于体重50kg的患者,剂量是约20mg,而对于体重80kg的患者,剂量是约33mg。鉴于此20至33mg剂量范围,对于设备10/胶囊20的实施方案具有每胶囊约4至9mg的药物 (例如,包含在两至三个

组织穿透构件140中)。这相当于每24小时服用2至8粒胶囊。

[0335] 因子X P (Behring)

[0336] 由CLS Behring制造的Factor XP®是一种粉末和注射用溶液的溶剂,含有约600-1200IU人类凝血因子X。该制剂还由600IU人类凝血因子IX,血友病治疗中的关键凝血因子组成。因子X的比活性在4-60IU因子X/mg蛋白质和3-38IU因子/mg蛋白质之间变化。治疗的剂量和持续时间取决于因子X缺乏的严重性、出血的位置和程度,以及患者的临床状况。因子X所需剂量的计算基于经验发现,即每公斤体重1单位FX可使血浆因子X活性提高约1.5%的正常活性。所需剂量使用以下公式确定:剂量(IU) = 体重[kg] x 所需因子X上升[%或IU/dl] x 0.7。因此,对于70kg的患者,已确定要施用的因子X剂量为1960IU,其中所需的因子X升高估计为~40%。因子X的血浆水平在10%至40%之间被描述为止血有效。根据因子X的半衰期为24至40小时,如果需要进行继续治疗,通常每24小时给予一次FX就足够了。根据上述估计,1960IU中因子X蛋白的量已确定为32.6mg,其中凝血因子X的比活性被认为是60IU因子X/mg蛋白。考虑到腹膜内施用的生物利用度是约静脉施用的50%,70kg患者所需的剂量相当于每24-40小时约65.2mg药物。对于每个胶囊具有约5至9mg药物的设备10/胶囊20的实施方案,这相当于每24-40小时约7个胶囊。

[0337] 本文描述的凝血因子或其他凝固蛋白的生物等效物的实施方案

[0338] 本发明的各种实施方案还考虑凝结或其他蛋白质的组合物和用途,所述蛋白质包括具有不同于本文所述的凝血因子(例如,包括因子VII、VIIa、VIII、IX和X)的氨基酸序列的蛋白质,包括它们的类似物和衍生物,但仍然具有相同或在特定凝血因子(例如因子VIII)的生物活性的10%内,更优选在5%内,并且甚至更优选在2%内的等效水平的生物活性(例如,凝血功能)当量。因子VII和VIIa的合适类似物以及制备它们的方法包括美国专利申请序列号12/354,509中描述的那些,其出于所有目的通过引用并入本文。因子VIII的合适类似物和制备它们的方法包括美国专利No.5,112,950中描述的那些,出于所有目的将其通过引用并入本文。因子IX的合适类似物和制备它们的方法包括美国专利申请序列号12/302,167中描述的那些,其出于所有目的通过引用并入本文。因子X的合适类似物及其制备方法包括美国专利No.6,905,846中描述的那些,出于所有目的将其通过引用并入本文。当与亲本凝固蛋白(例如,因子VIII)的氨基酸序列相比时,此类变体类似物凝血因子可以包括一个或多个氨基酸的添加、缺失或替换(例如,亮氨酸对赖氨酸等),但仍然表现出生物学活性(例如,凝血功能),就变体在凝血级联中发挥作用的能力而言,其基本上等同于所述凝固蛋白的生物活性。在具体实施方案中,变体可以包括因子VIII分子的B结构域中的缺失。变体还可以包括通过Fc融合或聚乙二醇化对因子VIII分子的改性,选择此类变体以增加所选因子VIII分子的循环半衰期。类似的方法可以用于增加一种或多种因子VII、IX和X的循环半衰期。

[0339] 将凝血因子或其他凝固蛋白递送到肠壁或周围组织的药代动力学指标。

[0340] 将一种或多种凝血因子(例如,因子VII、VIII、IX、X等)或其他凝固蛋白递送到肠壁(例如,小肠)或周围组织(例如,腹膜组织)中的本发明的实施方案还提供一或多个药代动力学指标的益处。就这一点而言,值得注意的药代动力学度量包括 C_{max} ,即施用后药物的峰值血浆浓度; T_{max} ,达到 C_{max} 的时间;以及 $t_{1/2}$,药物的血浆浓度在达到 C_{max} 后达到其初始值的一半所需的时间。可以使用本领域中已知的标准药代动力学测量技术来测量这些度

量。例如,可以在开始和通过使用可吞咽设备或通过非血管注射施用凝血因子或其他凝固蛋白或其他治疗剂之后以设定的时间间隔(例如,一分钟、五分钟、1/2小时、1小时等)采集一种方法血浆样品。然后可以使用一种或多种合适的分析方法(例如可适于特定药物例如凝血因子的GC-质谱、LC-质谱、HPLC或各种ELISA(酶联免疫吸附测定))来测量血浆中药物的浓度。此外,各种活性测定可以用于质量测量药物浓度(药代动力学)并测量药物的药效学。一组用于凝血因子的此类测定包括凝血时间测量,例如凝血酶原时间。然后可以使用来自血浆样品的测量结果来产生浓度(通过生物活性直接衍生和/或间接衍生)与时间曲线(本文也称为浓度分布)。浓度曲线的峰值对应于 $C_{\max}$,并且出现这种情况的时间对应于 $T_{\max}$ 。曲线中浓度在达到 $C_{\max}$ 后达到其最大值一半(即 $C_{\max}$)的时间对应于 $T_{1/2}$,该值也称为药物的消除半衰期。用于确定 $C_{\max}$ 的开始时间可基于对非血管注射情况进行注射的时间和可吞咽设备的实施方案将一个或多个组织穿透构件(含有药物)推进到小肠或GI道中的其他位置(例如,大肠)中的时间点。在后一种情况下,该时间可以使用一种或多种手段确定,包括可吞咽设备的远程控制实施方案,该可吞咽设备响应于外部控制信号(例如,RF信号)将组织穿透构件展开到肠壁中,或对于可吞咽设备的实施方案,在组织穿透构件已经展开时发送RF或其他可以在体外检测到的信号。设想用于检测组织穿透构件展开到小肠中的其他手段,例如一种或多种医学成像方式,包括例如超声或荧光透视。在这些研究中的任何一项中,可以使用合适的动物模型(例如,狗、猪、大鼠等)来模拟人药代动力学反应。

[0341] 因此,各种实施方案提供包含凝血因子(例如,因子VII、VIII、IX或X)或其他凝固蛋白或其他治疗剂的治疗组合物100(在本文中也称为制剂)。组合物适于在口服摄入后插入肠壁中,其中在插入后,该组合物将凝血因子或其他凝固蛋白从肠壁释放到血液中以比血管外注射剂量的凝血因子或其他凝固蛋白更快地达到 $C_{\max}$,也就是说,使插入形式的凝血因子或其他凝固蛋白比血管外注射的凝血因子或其他凝固蛋白剂量在更短的时间段(例如,更小的 $T_{\max}$)内达到 $C_{\max}$ 。注意,递送到肠壁中的组合物中凝血因子或其他凝固蛋白的剂量和通过血管外注射递送的剂量可但不必相当以实现这些结果。在各种实施方案中,组合物被配置为获得血管外注射剂量的凝血因子的 $t_{\max}$ 的约80%或50%或30%或20%或10%的凝血因子或其他凝固蛋白的(例如,通过将凝血因子从肠壁或周围组织(例如腹膜组织)释放到血流中) $T_{\max}$ 。这种血管外注射剂量的凝血因子可以是例如皮下注射或肌肉注射。在某些实施方案中,通过将凝血因子或其他凝固蛋白插入肠壁或周围组织中进行递送获得的 $C_{\max}$ 比当口服递送凝血因子或其他凝固蛋白而不插入肠壁中(例如,通过凝血因子或其他凝固蛋白的丸剂或其他常规口服形式)时获得的 $C_{\max}$ 大得多,例如大5、10、20、30、40、50、60、70、80或甚至100倍。在一些实施方案中,凝血因子(或其他凝固蛋白)组合物配置为产生凝血因子(或其他凝固蛋白)的长期释放,其可以包括约1至60天范围内的时期,具体实施方案为6至12小时,6至24小时,12至24小时,12至36小时,1至2天,1至3天,1至5天,1至10天,1至20天,2天,3天,5天,7天,10天,15天,20天,30天,40天,45天,50天和60天。而且,该组合物可被配置为产生具有可选择的 $T_{1/2}$ 的长期凝血因子(或其他凝固蛋白)释放。例如,可选择的 $T_{1/2}$ 可以是6或9或12或15或18、24、36、48和60小时。

[0342] 可以使用针对特定患者的任何合适剂量的凝血因子(或其他凝固蛋白),这取决于例如体重、年龄、状况、服用的其他药物等因素。例如,施用的凝血因子(例如,因子VII、VIII、IX或X)或其他凝固蛋白的剂量范围可以是约1至10mg,具体范围为1-5、1-4、2-4、2-5

和2-3mg,并且个体剂量为1、2、3、4、5、6、7、8、9和10mg。当皮下施用,凝血因子通常在血流中具有约130小时的 T_{max} 。因此,当在如本文所述的治疗性凝血因子(例如,因子VIII)组合物中施用,凝血因子的 T_{max} 将缩短至例如皮下注射时凝血因子 T_{max} 的约80%或50%或30%或20%,或10%。

[0343] 各种实施方案还提供适于在口服摄入后插入肠壁和/或腹膜壁的凝血因子(或其他凝固蛋白)组合物,其中在插入后,该组合物将凝血因子(或其他凝固蛋白)从肠壁或周围组织(例如,腹膜组织)释放到血流中,以达到大于未插入肠壁的凝血因子(或其他凝固蛋白)的口服摄入剂量的 $T_{1/2}$ 的 $T_{1/2}$ 。例如,插入肠壁中的剂量的 $T_{1/2}$ 可比未插入肠壁中的剂量大100或50或10或5倍。

[0344] 根据一个或多个实施方案,凝血因子(或其他凝固蛋白)可以是固体形式,例如配置为在肠壁例如小肠壁或腹膜壁中降解的固体形式组合物。同样根据一个或多个实施方案,固体形式的组合物可以包括组织穿透特征,例如尖头。根据具体实施方案,固体形式的凝血因子(例如,因子VIII)组合物可以是具有尖头的轴的形式,例如针或镖,允许组合物穿透并插入肠壁或腹膜壁。凝血因子(或其他凝固蛋白)组合物可以包含至少一种可生物降解材料和/或可以包含至少一种药物赋形剂,包括可生物降解聚合物例如PLGA或糖例如麦芽糖。在其他实施方案中,凝血因子(或其他凝固蛋白)可以呈被包裹或以其他方式制造到组织穿透构件的实施方案中的半固体或液体形式。

[0345] 本文所述的凝血因子(或其他凝固蛋白)组合物的各种实施方案可适于在可吞咽胶囊中口服递送。在某些实施方案中,这种可吞咽胶囊可适于可操作地联接到具有第一构型和第二构型的机构,凝血因子(或其他凝固蛋白)组合物在第一构型中被容纳在胶囊内并且在第二构型中被推出胶囊并被推进到肠壁和/或周围组织(例如腹膜组织)中。这种可操作地联接的机构可以包括可扩张构件、可扩张球囊、阀、组织穿透构件、联接到可扩张球囊的阀或联接到可扩张球囊的组织穿透构件中的至少一种。

[0346] 在一些实施方案中,凝血因子(例如,因子VII、VIII、IX或X)或其他凝固蛋白可以配置为在组织穿透构件的腔内递送和/或凝血因子(或其他凝固蛋白)组合物可以成形为可推进到肠壁中的组织穿透构件。组织穿透构件的尺寸可被设定成完全包含在肠壁内,并且/或者它可以包括用于穿透肠壁的组织穿透特征,并且/或者它可以包括用于将组织穿透构件保持在肠壁内的保持特征。保持特征可以包括例如倒钩。在一些实施方案中,组织穿透构件被配置成通过向组织穿透构件的表面施加力(例如,机械力)而推进到肠壁或周围组织(例如,腹膜组织)中。理想地,组织穿透构件具有足够的刚度和/或柱强度以通过施加机械力或其他力(例如,电磁力)完全推进到肠壁和/或穿透构件的表面中。在各种实施方案中,组织穿透构件的柱强度/刚度可以在约1至20磅、7至20磅或8至12磅的范围内,个别实施方案为7、8、9、10和11磅。柱强度可以通过选择组织穿透构件的材料选择和直径中的一种或多种来实现。在许多实施方案中,组织穿透构件配置为可操作地联接到可膨胀球囊或在膨胀时施加力的其他可膨胀构件。在一些实施方案中,组织穿透构件配置为直接联接到施加力的结构(例如,弹簧、轴等或甚至可扩张设备)。在这些和相关实施方案中,组织穿透构件配置为当力的方向改变时从施加力的结构分离。

[0347] 除了上述那些实施方案外,本发明的各个方面还提供用于递送药剂100的可吞咽递送设备的其他实施方案。根据一个或多个此类实施方案,可吞咽递送设备可以包括一个

或多个可扩张球囊或其他可扩张设备,用于将一个或多个包含药剂100的组织穿透构件递送到肠(例如小肠)壁中。现在参考图12-20,用于将药剂100递送到胃肠(GI)道中的递送部位DS的设备110的另一个实施方案可以包括将尺寸设计为被吞咽并穿过肠道的胶囊120、展开构件130、一个或多个包含药剂100的组织穿透构件140、可展开对齐器160和递送机构170。在一些实施方案中,药剂100(在本文中也称为制剂100)本身可以包括组织穿透构件140。可展开对齐器160定位在胶囊内,并且被配置为将胶囊与肠例如小肠对齐。通常,这将使胶囊的纵向轴线与肠的纵向轴线对齐;但是,还设想其他对齐。递送机构170被配置用于将药剂100递送到肠壁中(并且在一些实施方案中,进入腹膜),并且通常将包括递送构件172,例如可扩张球囊或其他可扩张构件。展开构件130被配置用于展开对齐器160或递送机构170中的至少一个。如本文将进一步描述,胶囊壁的全部或一部分可以通过与GI道中的液体接触而降解,从而允许这些液体触发设备110递送药剂100。如本文所用,“GI道”是指食道、胃、小肠、大肠和肛门,而“肠道”是指小肠和大肠。本发明的各种实施方案可被配置和布置用于将药剂100递送到肠道以及整个GI道中。

[0348] 包括组织穿透构件140的设备110可被配置用于递送液体、半液体或固体形式的药剂100(例如,本文所述的一种或多种凝血因子)或所有这三种的组合。无论为何种形式,药剂100理想地具有允许药剂被推出设备110进入肠壁(小肠或大肠)或GI道中的其他腔壁并且然后在肠壁或周围组织(例如腹膜或其他腹膜腔)内降解以释放药物或其他治疗剂101到壁或周围组织中并进入血流中的材料稠度。药剂100的材料稠度可以包括制剂(在体液,例如在小肠壁或腹膜腔找到的那些,例如浆膜液中)的硬度、孔隙率和溶解度中的一种或多种。药剂100的材料稠度可以通过选择和使用以下中的一个或多个实现:i)用于制备制剂的压实力;ii)使用本领域中已知的一种或多种药物崩解剂;iii)使用其他药物赋形剂;iv)制剂的粒度和分布(例如,微粉化颗粒);以及v)使用本领域中已知的微粉化和其他颗粒形成方法。

[0349] 胶囊120的尺寸被设定成被吞咽并穿过肠道。也可根据要递送的药物量以及患者的体重和成人与儿科应用对尺寸进行调节。通常,胶囊将具有类似于维生素的弯曲端部的管状形状。在这些和相关实施方案中,胶囊长度120L可以在0.5至2英寸的范围内,直径120D可以在0.1至0.5英寸的范围内,设想其他尺寸。胶囊120包括胶囊壁121w,具有外表面125以及限定内部空间或体积124v的内表面124。在一些实施方案中,胶囊壁121w可以包括一个或多个开孔126,这些开孔的尺寸被设定用于向外推进组织穿透构件140。除了设备110的其他部件(例如,可扩张构件等)外,内部体积还可以包括一个或多个隔室或贮存器127。

[0350] 胶囊可由制药领域中已知的各种可生物降解明胶材料制成,但也可以包括各种肠溶包衣120c,这些肠溶包衣被配置为保护帽以免在胃中降解(由于酸等),并且然后在小肠或肠道的其他区域中发现的较高pH下降解。在各种实施方案中,胶囊120可由多个部分形成,这些部分中的一个或多个可以是可生物降解的。在许多实施方案中,胶囊120可由两个部分120p例如主体部分120p”(本文的主体120p”)和帽部分120p’(本文的帽120p)形成,其中帽适配到主体上,例如通过在主体上方或下方滑动(还设想其他布置)。一个部分例如帽120p’的可以包括被配置为在第一pH(例如,pH 5.5)以上降解的第一包衣120c’,并且第二部分例如主体120p”可以包括被配置为在第二较高pH值(例如,6.5)以上降解的第二包衣120c”。胶囊120的内表面124和外表面125都涂覆有包衣120c’和120c”,使得胶囊的任一部

分都将被基本上保存,直到它接触具有选定pH的流体。对于主体120p”的情况,这允许保持主体120p”的结构完整性,以将球囊172保持在主体部分内并且直到球囊130已经扩张才展开。包衣120c’和120c”可以包括各种基于甲基丙烯酸酯和丙烯酸乙酯的包衣,例如Evonik Industries以商标名EUDRAGIT制造的那些。胶囊120的这些和其他双包衣配置允许胶囊120的一部分中的机构在胶囊的另一部分中的机构之前被致动。这是由于肠液将首先进入较低pH包衣已降解的那些部分,从而致动对此类流体有反应的触发器(例如,可降解阀)。在使用中,胶囊120的此类双包衣实施方案提供药物到小肠中的特定位置(或GI道中的其他位置)的靶向递送,以及递送过程中改进的可靠性。这是由于特定部件(例如对齐器160)的展开可被配置为在小肠的上部区域(例如十二指肠)中开始,从而允许胶囊在肠内对齐以最佳地递送药物(例如,递送到肠壁中),以及提供足够的时间来展开/致动其他部件以实现药物到肠壁中的递送,同时胶囊仍在小肠中或其他选定位置。

[0351] 如上所讨论的,胶囊120的一个或多个部分可由本领域中已知的各种生物相容性聚合物(包括各种可生物降解聚合物,其在优选实施方案中可以包括纤维素、明胶材料PLGA)制成。其他合适的可生物降解材料包括本文所述的各种肠溶材料以及丙交酯、乙交酯、乳酸、乙醇酸、对二氧环己酮、己内酯、三亚甲基碳酸酯、己内酯以及它们的共混物和共聚物。

[0352] 在各种实施方案中,胶囊的壁120w可以通过与GI道中的液体(例如,小肠中的液体)接触而降解。在优选实施方案中,胶囊壁被配置为在穿过胃期间保持完整,但然后在小肠中降解。在一个或多个实施方案中,这可以通过在胶囊壁120w上使用外包衣或层120c来实现,该外包衣或层仅在小肠中发现的较高pH下降解,并用于在胶囊到达小肠(此时药物递送过程由如本文所述的包衣的降解启动)之前保护下面的胶囊壁以免在胃内降解。在使用中,此类包衣允许在肠道的选定部分(例如小肠)中,包括例如小肠壁中靶向递送治疗剂。

[0353] 类似于胶囊20,在各种实施方案中,胶囊120可以包括各种不透射线、回声或其他材料,用于使用本领域中已知的一种或多种医学成像模态(例如荧光透视、超声、MRI等)定位设备。此类材料可以在胶囊上以不同的带或其他形状布置,以便使用一种或多种医学成像方式容易地提供肠道中胶囊的视觉指示剂。它们还可配置为允许医师辨别胶囊是否已展开或未展开。例如,根据一个实施方案,标记可以放置在胶囊的中心区域周围,例如当球囊或其他可膨胀构件膨胀时,标记被撕开并且在成像时不再可辨别和/或在成像时具有不同的形状。

[0354] 如本文进一步讨论,在许多实施方案中,展开构件130、递送构件172或可展开对齐器160中的一个或多个可以对应于形状和尺寸被设定成适配在胶囊120内的可扩张球囊。因此,为了便于讨论,展开构件130、递送构件172和可展开对齐器160现在将被称为球囊130、160和172;然而,应当理解,还设想包括各种可扩张设备在内的其他装置用于这些元件,并且这些装置可以包括例如各种形状记忆装置(例如,由形状记忆可生物降解聚合物尖顶制成的可扩张篮)、可扩张压电装置和/或具有对应于胶囊120的内部体积124v的扩张形状和尺寸的化学可扩张设备。

[0355] 球囊130、160和172中的一个或多个可以包含医疗设备领域已知的各种聚合物。在优选实施方案中,此类聚合物可以包括一种或多种类型的聚乙烯(PE),其可以对应于低密度PE(LDPE)、线性低密度PE(LLDPE)、中密度PE(MDPE)和高密度PE(HDPE)以及本领域中已知

的其他形式的聚乙烯。在使用聚乙烯的一个或多个实施方案中,可以使用本领域中已知的聚合物辐射方法使材料交联。在具体实施方案中,基于辐射的交联可以用于通过降低球囊材料的顺应性来控制球囊的膨胀直径和形状。可选择辐射的量以实现特定量的交联,进而为给定的球囊产生特定量的顺应性,例如,可以使用增加的辐射来产生更硬的顺应性较低的球囊材料。其他合适的聚合物可以包括PET(聚乙烯对苯二甲酸酯)、有机硅和聚氨酯。在各种实施方案中,球囊130、160和172还可以包括本领域中已知的各种不透射线材料例如硫酸钡,以允许医生确定球囊的位置和物理状态(例如,未膨胀、膨胀或穿刺)。可以使用球囊导管领域已知的各种球囊吹制方法(例如,模具吹制、自由吹制等)将球囊130、160和172制造成具有大约对应于胶囊120的内部体积124v的形状和尺寸。在各种实施方案中,球囊130、160和172中的一个或多个以及各种连接特征(例如,连接管)可以具有由单个模具形成的整体结构。采用这种整体结构的实施方案提供改进的可制造性和可靠性的益处,因为必须在设备110的一个或多个部件之间制造更少的接头。

[0356] 球囊130、160和172的合适形状包括具有锥形或弯曲端部的各种圆柱形状(这种形状的实例包括热狗)。在一些实施方案中,球囊130、160和172中的一个或多个的膨胀尺寸(例如,直径)可大于胶囊120,从而使胶囊脱离膨胀力(例如,由于环向应力)。在其他相关实施方案中,球囊130、160和172中的一个或多个的膨胀尺寸可使得当膨胀时:i) 胶囊120与小肠壁充分接触,以引起蠕动收缩,使胶囊周围的小肠收缩,并且/或者ii) 允许抹去小肠的褶皱。这两个结果都允许改进胶囊/球囊表面与肠壁之间的接触,以便在胶囊和/或递送球囊172的选定区域上方递送组织穿透构件40。理想地,球囊130、160和172的壁将很薄并且可以具有约0.005至0.0001英寸范围内、更优选约0.005至0.0001英寸范围内(具体实施方案为0.004、0.003、0.002、0.001和0.0005)的壁厚。另外,在各种实施方案中,球囊130、160或172中的一个或多个可以具有嵌套球囊配置,其具有膨胀室160IC和延伸指状物160EF,如在图13C的实施方案中所示。连接膨胀室160IC的连接管163可以很窄以仅允许气体168通过,而联接球囊130的两半的连接管36可以较大以允许水通过。

[0357] 如上所述,对齐器160通常将包括可扩张球囊,并且为了便于讨论,现在将被称为对齐器球囊160或球囊160。可以使用上述材料和方法制造球囊160。它具有未扩张和扩张状态(也称为展开状态)。在其扩张或展开状态下,球囊160使胶囊120的长度延伸,使得由小肠SI的蠕动收缩施加在胶囊120上的力用于将胶囊120的纵向轴线120LA以平行方式与小肠SI的纵向轴线LAI对齐。这进而用于将组织穿透构件140的轴以垂直方式与肠壁IW的表面对齐,以增强和优化组织穿透构件140穿透到肠壁IW中。除了用于在小肠中对齐胶囊120外,对齐器160还被配置为在递送球囊172膨胀之前将递送机构170推出胶囊120,使得递送球囊和/或机构不被胶囊阻碍。在使用中,对齐器160的这种推出功能改进了治疗剂递送的可靠性,因为在可发生药物递送之前不必等待胶囊的特定部分(例如,覆盖递送机构的那些部分)降解。

[0358] 球囊160可借助于聚合物管或其他流体联接件162(其可以包括用于联接球囊160和130的管163和用于联接球囊160和球囊172的管164)流体联接到设备110的一个或多个部件,包括球囊130和172。管163被配置为允许球囊160通过来自球囊130的压力(例如,化学反应物的混合物在球囊130内产生的压力)扩张/膨胀和/或以其他方式允许液体在球囊130与160之间通过以引发用于使球囊130和160中的一个或两个膨胀的气体产生化学反应。管164

将球囊160连接到172,以允许通过球囊160使球囊172膨胀。在许多实施方案中,管164包括或联接到控制阀155,该控制阀被配置为在选定压力下打开,以便控制通过球囊160使球囊172膨胀。因此,管164可以包括连接到阀的近侧部分164p以及从阀引出的远侧部分164d。通常,近侧部分164p和远侧部分164d将连接到阀壳体158,如下所述。

[0359] 阀155可以包括材料157的三角形或其他形状的区段156,该区段放置在阀壳体158的室158c内(可替代地,它可直接放置在管道164内)。区段157被配置为在选定压力下机械降解(例如,撕裂、剪切、分层等),以允许气体通过管164和/或阀室158c。阀155的合适材料157可以包括蜂蜡或其他形式的蜡以及医学领域已知的具有可选择的密封力/爆破压力的各种粘合剂。阀配件158通常将包括较薄的圆柱形隔室(由可生物降解材料制成),材料157的区段156放置在该隔室中(如在图13B的实施方案中所示),以便将室158C的壁密封在一起或以其他方式阻碍流体通过该室。阀155的释放压力可以通过选择区段156的尺寸和形状中的一个或多个以及选择材料157(例如,例如粘合强度、剪切强度等的性质)来控制。在使用中,控制阀155允许球囊160和172依次膨胀,使得球囊160在球囊172膨胀之前完全或以其他方式基本上膨胀。这进而允许球囊160在球囊172膨胀之前将球囊172连同递送机构170的其余部分一起推出胶囊120(通常从主体部分120p'推出),使得组织穿透构件140的展开不被胶囊120阻碍。在使用中,这种方法在实现期望的穿透深度和递送包含在胶囊120中的更多数量的穿透构件140方面都改进了组织穿透构件140穿透到肠壁IW中的可靠性,因为这些构件推进到肠壁IW中不被胶囊壁120w阻碍。

[0360] 如上所述,对齐器球囊160的膨胀长度160l足以使胶囊120由于肠的蠕动收缩而变得与小肠的横向轴线对齐。对齐器160的合适的膨胀长度160l可以包括在对齐器160膨胀之前介于胶囊120的长度120l的约1/2至两倍之间的范围。对齐器球囊160的合适形状可以包括各种细长形状,例如类似热狗的形状。在具体实施方案中,球囊160可以包括第一区段160'和第二区段160",其中第一区段160'的扩张被配置为将递送机构170推出胶囊120(通常从主体部分推出),并且第二区段160"用于使递送球囊172膨胀。在这些和相关实施方案中,第一区段160'和第二区段160"可被配置为具有套筒式膨胀,其中第一区段160'首先膨胀以将机构170推出胶囊(通常从主体部分120p'推出),并且第二区段160"膨胀以使递送构件172膨胀。这可以通过将第一区段160'配置为具有比第二区段160"更小的直径和体积来实现,使得第一区段160'首先膨胀(由于其体积较小),第二区段160"直到第一区段160'已经基本上膨胀才膨胀。在一个实施方案中,这可以通过使用连接区段160'和160"的控制阀155(如上所述)来促进,该控制阀直到在区段160'中达到最小压力才允许气体进入区段160"。在一些实施方案中,对齐器球囊可以包含化学反应物,这些化学反应物在与来自展开球囊的水或其他液体混合时反应。

[0361] 在许多实施方案中,展开构件130将包括可扩张球囊,称为展开球囊130。在各种实施方案中,展开球囊130被配置为通过使用气体(例如,由化学物质产生气体169)来促进对齐器球囊160的展开/扩张。气体可以通过固体化学反应物165(例如酸166(例如柠檬酸)和碱166(例如碳酸氢钾、碳酸氢钠等),然后将它们与水或其他含水液体168混合)的反应产生。可以使用化学计量方法选择反应物的量,以在球囊130、160和72中的一个或多个中产生选择的压力。反应物165和液体可单独储存在球囊130和160中,然后响应触发事件(例如小肠中的pH条件)而聚集在一起。反应物165和液体168可储存在任一球囊中,然而在优选实施

方案中,液体168储存在球囊130中,而反应物165储存在球囊160中。为了允许液体168通过以开始反应和/或产生气体169,球囊130可借助于连接器管163联接到对齐器球囊160,该连接器管通常还包括分离装置150,例如可降解阀150,如下所述。对于其中球囊130包含液体的实施方案,管163具有足够的直径以允许足够的水从球囊130进入球囊160,以产生期望量的气体来使球囊160以及球囊172膨胀。而且,当球囊130包含液体时,球囊130和管163中的一个或两个被配置为允许液体通过以下一种或多种方式进入球囊160:i)通过小肠在暴露的球囊130上的蠕动收缩而施加到球囊130的压缩力;以及ii)通过毛细管作用将液体芯吸通过管163。

[0362] 管163通常将包括可降解的分离阀或其他分离装置150,该分离装置将球囊130的内容物(例如,水158)与球囊160的内容物(例如,反应物165)分离,直到阀降解。阀150可由例如麦芽糖的材料制成,该材料可被液态水降解,使得阀在暴露到水以及消化道中的各种液体时打开。它还可由可响应于在肠液中发现较高pH而降解的材料(例如基于甲基丙烯酸酯的包衣)制成。阀理想地定位在管163上的某一位置,该位置突出到球囊130上方和/或以其他方式充分暴露,使得当帽120p'降解时,阀150暴露到进入胶囊的肠液。在各种实施方案中,阀150可定位成位于球囊130的表面上或甚至突出到其上方(如在图16A和16B的实施方案中所示),使得一旦帽120p'降解,它就清晰地暴露到肠液。本发明的各种实施方案提供用于分离阀150的多种结构,例如梁状结构(其中阀包括向下压在管163和/或连接区段136上的梁)或套环型结构(其中阀包括位于管163和/或连接区段136上方的套环)。还设想其他阀结构。

[0363] 球囊130(或其他可扩张的张开设备130)具有展开和非展开状态。在展开状态下,展开球囊130可以具有对应于胶囊的端部形状的圆顶形状130d。还设想展开球囊130的其他形状130s,例如球形、管形等。反应物165通常将包括至少两种反应物166和167,例如酸(例如柠檬酸)和碱(例如碳酸氢钠)。还设想其他反应物165,包括其他酸(例如乙酸)和碱(例如氢氧化钠)。当阀或其他分离装置150打开后,反应物在液体中混合并产生气体例如二氧化碳,该气体使对齐器球囊160或其他可扩张构件膨胀。

[0364] 在图13B所示的备选实施方案中,展开球囊130实际上可以包括由管36或其他连接装置136(例如,连接区段)连接的第一球囊130'和第二球囊130"。连接管136通常将包括分离阀150,该分离阀可被如上所述的液体和/或具有特定pH(例如,在小肠中发现的碱性pH(例如,5.5或6.5))的液体降解。两个球囊130'和130"可各自具有半圆顶形状130hs,从而允许它们在扩张状态时适配到胶囊的端部部分中。一个球囊可以包含化学反应物165(例如,碳酸氢钠、柠檬酸等),另一个可以包含其他液态水168,使得当阀被降解时,这两种成分混合形成气体,该气体使一个或两个球囊130'和130"膨胀,进而使对齐器球囊160膨胀。对于被配置用于将治疗剂递送到腹膜腔中的设备10的实施方案,额外量的反应物可以加到球囊130'或130"以增加产生的压力。

[0365] 在又一个备选实施方案中,球囊130可以包括多隔室球囊130mc,其被形成为或以其他方式被配置为具有多个隔室130c。通常,隔室130c将至少包括第一隔室134和第二隔室135,它们被分离阀150或其他分离装置150分开,如在图14A的实施方案中所示。在许多实施方案中,隔室134和135将在它们之间具有至少一个小连接区段136,分离阀150通常将放置在该连接区段处。液体168(通常为水)可设置在第一隔室134内,并且一种或多种反应物165

设置在第二隔室135中(它们通常为固体,但也可以使用液体),如在图14A的实施方案中所示。当阀150打开(例如,由于小肠内的流体引起的降解)时,液体168进入隔室135(反之亦然,或者两种情况),反应物165与液体混合并产生气体169(例如二氧化碳),该气体扩张球囊130,进而可以用于扩张球囊160和172中的一个或多个。

[0366] 反应物165通常将至少包括第一反应物166和第二反应物167,例如酸(例如柠檬酸)和碱(例如碳酸氢钠或碳酸氢钾)。如本文所讨论,在各种实施方案中,它们可放置在球囊130(包括隔室134和135或半部130'和130")和球囊160中的一个或多个中。还设想另外的反应物,包括产生惰性气体副产物的酸和碱的其他组合。对于使用柠檬酸和碳酸氢钠或碳酸氢钾的实施方案,两种反应物(例如,柠檬酸与碳酸氢钾)之间的比率可以在约1:1至约1:4的范围内,具体比率是约1:3。理想地,固体反应物165具有很少或没有吸收的水。因此,反应物(例如碳酸氢钠或碳酸氢钾)中的一种或多种可以在放置在球囊130内之前预先干燥(例如,通过真空干燥)。还设想其他反应物165,包括其他酸(例如乙酸)和碱。可以使用特定化学反应的已知化学计量方程以及球囊的膨胀体积和理想气体定律(例如, $PV=nRT$)来选择特定反应物165(包括反应物的组合)的量,以产生特定压力。在具体实施方案中,可选择反应物的量,以为球囊130、160和172中的一个或多个产生选定压力,从而:i)实现进入肠壁中的特定穿透深度;为球囊130、160和172中的一个或多个产生特定直径;并且iii)对肠壁IW施加选定量的力。在具体实施方案中,可选择反应物(例如,柠檬酸和碳酸氢钾)的量和比率,以在球囊130、160和172中的一个或多个中实现10至15psi范围内的压力,设想更小和更大的压力。同样可以使用已知的化学计量方程来确定实现这些压力的反应物的量和比率。

[0367] 在使用化学反应物165来产生气体169的本发明的各种实施方案中,单独的化学反应物或与展开球囊130组合的化学反应物可以包括用于展开对齐器球囊160和包括递送球囊172的递送机构170中的一个或两个的展开引擎180。展开引擎180还可以包括使用两个展开球囊130和130"(如图13B所示的双圆顶构型)或如图14A所示的多隔室球囊130mc的实施方案。本发明的各种实施方案还设想其他形式的展开引擎180,例如使用可扩张压电材料(通过施加电压而扩张)、弹簧和其他形状记忆材料以及各种可热扩张材料。

[0368] 可扩张球囊130、160和172中的一个或多个通常还将包括放气阀159,该放气阀用于在膨胀后使球囊放气。放气阀159可以包括可生物降解材料,该可生物降解材料被配置为在暴露到小肠中的流体和/或球囊的其中一个隔室中的液体时降解,以便在特定球囊内形成用于气体逸出的开口或通道。理想地,放气阀159被配置为以比阀150更慢的速率降解,以允许在放气阀降解之前有足够的时间使球囊130、160和172膨胀。在隔室化球囊130的各种实施方案中,放气阀159可以对应于定位在球囊的端部部分131上的可降解区段139,如在图14A的实施方案中所示。在该实施方案和相关实施方案中,当可降解区段139因暴露到液体而降解时,球囊壁132撕裂或以其他方式分开,从而提供快速放气的高度保证。多个可降解区段139可放置在球囊壁132内的不同位置。

[0369] 在球囊172的各种实施方案中,放气阀159可以对应于附接到递送球囊172的端部172e(与联接到对齐器球囊的端部相对)的管阀173,如在图13B的实施方案中所示。管阀173包括具有腔的中空管173t,该腔在选定位置173l被材料173m例如麦芽糖或其他糖阻塞,该材料在暴露到流体(例如小肠中的流体)时降解。管173t中的阻塞材料173m的位置173l被选择成在阻塞材料溶解以打开阀173之前为递送球囊172提供足够的时间以使组织穿透构件

40膨胀并将其递送到肠壁IW中。通常,这将靠近但不完全在管173t的端部173e,以便允许液体在到达材料173m之前有时间芯吸到管腔中。根据一个或多个实施方案,一旦放气阀173打开,它不仅用于使递送球囊172放气,而且使对齐器球囊160和展开球囊130放气,因为在许多实施方案中,所有三个球囊都是流体连接的(对齐器球囊流体连接到递送球囊172,并且展开球囊130连接到对齐器球囊160)。放气阀173的打开可以通过将其放置在递送球囊172的端部172e上来促进,该端部通过准器球囊160的膨胀而被迫离开胶囊120,使得放气阀良好地暴露到小肠中的液体。类似的管放气阀173也可定位在对齐器球囊162和展开球囊130中的一个或两个上。在这些后两种情况下,管阀中的阻塞材料可被配置为在一段时间内降解,以允许有足够的时间使递送球囊172膨胀并将组织穿透构件140推进到肠壁中。

[0370] 另外,作为保险放气的进一步支持,一个或多个穿刺元件182可附接到胶囊的内表面124,使得当球囊(例如,球囊130、160、172)完全膨胀时,它接触穿刺元件182并被该穿刺元件穿刺。穿刺元件182可以包括来自表面124的具有尖头尖端的短突起。在用于球囊放气的装置的另一个替代性或附加实施方案中,组织穿透构件140中的一个或多个可直接连接到球囊172的壁172w并且被配置为当它们分离时从球囊撕开,从而在该过程中撕裂球囊壁。

[0371] 现在将讨论组织穿透构件140。在一个或多个实施方案中,组织穿透构件140可由各种药物和其他治疗剂101、一种或多种药物赋形剂(例如,崩解剂、稳定剂等)和一种或多种可生物降解聚合物制成。可选择后面的材料以赋予穿透构件期望的结构和材料性质(例如,用于插入肠壁中的柱强度,或用于控制药物释放的孔隙率和亲水性)。现在参考图18A-18F,在许多实施方案中,穿透构件140可被形成具有轴144和针尖端145或其他尖头尖端145,以便容易地穿透肠壁的组织,如在图18A的实施方案中所示。在优选实施方案中,尖端145具有套管针形状,如在图18C的实施方案中所示。尖端145可以包括各种可降解材料(在尖端的主体内或作为包衣),例如蔗糖或增加尖端的硬度和组织穿透性质的其他糖。一旦放置在肠壁或周围组织(例如腹膜壁或腹膜腔)中,穿透构件140被壁组织内的间质流体和/或腹膜腔内的浆膜液降解,使得药物或其他治疗剂101溶解在那些流体中并被吸收到血流中。对于其中组织穿透构件位于腹膜腔中的实施方案,组织穿透构件配置为通过腔内的流体(包括腔内的浆膜液)降解,其中然后凝血因子或其他治疗剂被输送穿过内脏和腹膜壁并进入血流中。可选择组织穿透构件140的尺寸、形状和化学组成中的一个或多个,以允许药剂101在大约几秒、几分钟或甚至几小时内溶解和吸收。溶解速率可以通过各种方式(包括使用制药领域已知的各种崩解剂)来控制。崩解剂的实例包括但不限于各种淀粉(例如羟基乙酸淀粉钠)和各种交联聚合物(例如羧甲基纤维素)。崩解剂的选择可针对小肠壁和/或腹膜或腹膜腔内的环境进行具体调节。在具体实施方案中,组织穿透构件140可以包括降解或溶解特征147(本文特征147),其配置为加速或以其他方式增强组织穿透构件140在浆膜和腹膜腔PC中的其他流体中的降解和/或溶解以促进凝血因子或其他治疗剂101释放到血流中。在具体实施方案中,特征147可以对应于部分或全部穿过组织穿透构件140的孔口或孔148,如图18G所示。孔或孔口149允许组织流体(例如,浆料)进入构件140的内部140i。特征147还可以对应于构件140的表面140s上的一个或多个通道或凹槽149,如图18H和18I所示。通道或凹槽149提高构件140可以用于与组织流体接触的表面积,从而提高组织穿透构件的溶解和/或降解的速率。在另外的或相关实施方案中,包括孔口148或凹槽149的特征147可以被定位和配置为用作机械薄弱点(例如,在凹槽149的情况下的接缝)以允许当组织穿透构件

140定位在腹膜腔PC中时,通过身体施加到组织穿透构件140的机械力,组织穿透构件容易地开裂或断裂成较小的碎片。这种力可以包括一种或多种来自内部器官(例如肠)运动的力以及来自腹部肌肉组织收缩或呼吸引起的腹壁运动的力。在使用中,这样的降解特征147通过增加与组织流体接触的表面积以及通过允许穿透构件容易地破碎成具有甚至更大表面积的可更小块用于与组织流体接触来提高组织穿透构件的溶解和/或降解速率。理想地但并非必须地,一个或多个特征147被定位和以其他方式配置使得虽然它们允许构件140被从患者身体施加的力破坏,但它们仍然允许组织穿透构件具有足够的柱强度以通过施加到与尖头145相对的组织穿透构件的端部140e的机械力从胶囊20推进。这种力由输送构件50或致动机构60的部件施加。在各种实施方案中,具有一个或多个降解/溶解特征147的组织穿透构件140的这种柱强度可以在0.1至11bs的范围内。

[0372] 组织穿透构件140通常还将包括一个或多个组织保持特征143(例如倒钩或钩),以在推进后将穿透构件保持在肠壁IW组织或腹膜壁内。保持特征143可以各种图案143p布置以增强组织保持,例如两个或更多个倒钩对称地或以其他方式围绕并沿着构件轴144分布,如在图18A和18B的实施方案中所示。另外,在许多实施方案中,穿透构件还将包括用于附接到递送机构170上的联接部件的凹槽或其他配合特征146。

[0373] 组织穿透构件140理想地被配置为可拆卸地联接到平台175(或递送机构170的其他部件),使得在组织穿透构件140推进到肠壁中之后,穿透构件与球囊分离。可拆卸性可以通过多种方式实现,包括:i)平台175中的开口174与构件轴144之间的紧贴或配合;ii)组织保持特征143在穿透构件140上的配置和放置;以及iii)轴144穿透到肠壁中的深度。使用这些因素中的一个或多个,穿透构件140被配置为由于球囊放气(其中当球囊放气或以其他方式从肠壁拉回时,保持特征143将穿透构件140保持在组织中)和/或通过小肠的蠕动收缩施加在胶囊120上的力而分离。

[0374] 在一个具体实施方案中,组织穿透构件140在肠壁IW中的可拆卸性和保持可以通过将组织穿透构件轴144配置为具有如图18C的实施方案中所示的倒锥体144t来增强。轴144上的锥体144t被配置为使得从肠壁在轴上施加蠕动收缩力导致轴被迫向内(例如,向内挤压)。这是由于轴锥体144t将横向施加的蠕动力PF转换成正交力OF,该正交力的作用是迫使轴向内进入肠壁。在使用中,这种倒锥形轴配置用于将组织穿透构件140保持在肠壁内,以便在球囊172放气时与平台175(或递送机构170的其他部件)分离。在附加实施方案中,具有倒锥形轴的组织穿透构件140还可以包括一个或多个保持特征143,以进一步增强组织穿透构件在插入后在肠壁IW内的保持。

[0375] 如上文所描述的,在各个实施方案中,组织穿透部件140可以由多种药物和其他治疗剂101制成。同样根据一个或多个实施方案,组织穿透构件可完全由药物101(如,例如凝血因子例如因子VIII)制成或也可以具有其他组成组分,例如各种药物赋形剂(例如,粘合剂、防腐剂、崩解剂等)、赋予期望的机械性质的聚合物等。此外,在各种实施方案中,一个或多个组织穿透构件140可携带与其他组织穿透构件相同或不同的药物101(或其他治疗剂)。前一种配置允许递送较大量的特定药物101(例如特别的凝血因子),而后一种配置允许大约同时将两种或更多种不同的药物递送到肠壁中,以有利于需要大量同时递送多种药物的药物治疗方案。在具有多个递送组件178(例如,两个,球囊172的每个面上一个)的设备110的实施方案中,第一组件178'可携带具有第一药剂101的组织穿透构件,并且第二组件178''

可携带具有第二药剂101的组织穿透构件。

[0376] 通常,由组织穿透构件140携带的药物或其他治疗剂101将与可生物降解材料105混合以形成组织穿透构件140。材料105可以包括一种或多种可生物降解聚合物(例如PLGA、纤维素)以及糖(例如麦芽糖)或本文所述或本领域中已知的其他可生物降解材料。在此类实施方案中,穿透构件140可以包括药物101和可生物降解材料105的基本上不均匀的混合物。可替代性,组织穿透构件140可以包括基本上由可生物降解材料105形成的部分141以及由治疗剂101形成或包含该治疗剂的单独区段142,如在图18D的实施方案中所示。在一个或多个实施方案中,区段142可以对应于含有药物101的丸剂、小块、圆柱或其他成形区段142s。可将成形区段142s预先形成成为单独区段,然后将其插入组织穿透构件140中的腔142c中,如在图18E和18F的实施方案中所示。可替代地,可以通过将药物制剂100加到腔142c中来形成区段142s。在将药物制剂100加到腔142c中的实施方案中,可以粉末、液体或凝胶的形式添加制剂,将其倾倒或注射到腔142c中。成形区段142s可由药物101本身或包含药物101和一种或多种粘合剂、防腐剂、崩解剂和其他赋形剂的药物制剂形成。合适的粘合剂包括聚乙二醇(PEG)和本领域中已知的其他粘合剂。在各种实施方案中,PEG或其他粘合剂可占区段142s的约10%至90%重量百分比范围,胰岛素制剂的优选实施方案是约25-90重量%。可以用于组织穿透构件140中的粘合剂的其他赋形剂可以包括例如PLA、PLGA、PGLA、环糊精、纤维素、甲基纤维素、麦芽糖、糊精、蔗糖和PGA及其组合。关于区段142中的赋形剂的重量百分比的进一步信息可以在表5中找到。为了便于讨论,区段142在表中称为丸剂,但是表5中的数据也适用于本文所述的区段142的其他实施方案。

[0377] 在各种实施方案中,组织穿透构件140的重量可以在约10至15mg的范围内,设想更大和更小的重量。对于由麦芽糖制成的组织穿透构件140的实施方案,重量可以在约11至14mg的范围内。在各种实施方案中,取决于药物101和期望的递送剂量,构件140中药物的重量百分比可以在约0.1%至约15%的范围内。在示例性实施方案中,这些重量百分比对应于由麦芽糖或PLGA制成的构件140的实施方案,但是它们也适用于制造构件140中所用的任何可生物降解材料105,例如聚乙烯、聚氧化乙烯(PEO)和其他类似材料。可根据期望的剂量调节构件140中药物或其他治疗剂101的重量百分比,以提供药物的结构和化学计量稳定性,以及在血液或其他身体组织中达到期望的药物浓度分布。可以使用本领域中已知的各种稳定性测试和模型(例如,使用阿伦尼乌斯方程)和/或已知的药物化学降解速率来在重量百分比范围内进行具体调节。表5列出胰岛素的剂量和重量百分比范围以及可由组织穿透构件140递送的其他药物的数量。在一些情况下,表5列出剂量的范围以及单个值。应当理解,这些值是示例性的并且还考虑本文(包括权利要求书中的那些)引用的其他值。此外,本发明的实施方案还考虑了围绕这些值的变化,包括例如 ± 1 、 ± 5 、 ± 10 、 ± 25 甚至更大的变化。此类变化被认为落入要求保护特定值或值范围的实施方案的范围内。表5还列出部分142中各种药物和其他治疗剂的药物重量百分比。同样,部分142可以具有任意数量的形状,但为了便于讨论,将其称为丸剂。同样根据一些实施方案,表5中列出的药物量可以分散在整个组织穿透构件140中并且不需要包含在部分142中。

[0378] 表5

药物	经由胶囊的剂量**	针中药物的重量%	丸剂中药物的重量%
胰岛素	4-9 个单位, 5-30 个单位, 1-50 个单位	2-15%	10- 75%
艾塞那肽	1-10 ug, 1-20 ug, 10 ug	<1%, 0.1-1%	0.2- 1%
利拉鲁肽	0.1-1 mg, 0.5-2 mg, 0.6 mg	3-6%	25- 40%
普兰林肽	15-120 ug	0.1-1%	0.5- 6%
生长激素	0.2-1 mg, 0.1-4 mg	2-10%	10- 50%
生长激素抑制素和类似物	50-600 ug, 10-100 ug	0.3-8%	2- 35%
GnRH 和类似物	0.3-1.5 mg, 0.1-2 mg	2-15%	15- 75 %
抗利尿激素	2-10 个单位	<1%, 0.1-1%	0.2- 1%
PTH 和类似物	0.1-10 ug, 10-30 ug, 20 ug	1-2%	0.5- 2%
干扰素和类似物			
1.用于多发性硬化症	0.03-0.25 mg	0.1-3%	1.5- 15%
2.对于乙肝和丙肝	6-20 ug	0.05-0.2%	0.2- 1%
阿达木单抗	1-5 mg, 2-4 mg	8-12%	70-90%
英夫利昔单抗	1-10 mg, 5 mg	8-12%	70-90%
依那西普	1-5 mg, 3 mg	8-12%	70-90%
那他珠单抗	1-5 mg, 3 mg	8-12%	70-90 %
因子 VII	0.03-3 mg; 每公斤患者体重 10-90 µg 或 5-30 µg	0.1- 12 %	1.5-50%
因子 VIII	0.03-3 mg; 每公斤患者体重 8-13、8-10 或 50 至 100 IU	0.1- 12 %	1.5-50%
因子 IX	0.03-3 mg; 每公斤患者体重 6-12 或 6-9 IU	0.1- 12 %	1.5-50%
因子 X	0.03-3 mg; 每公斤患者体重 1-30 IU	0.1- 12 %	1.5-50%

[0380] 可以使用本领域中已知的一种或多种聚合物和药物制造技术来制造组织穿透构件140。例如,药剂101(具有或不具有可生物降解材料105)可以是固体形式并且然后使用模制、压实或其他类似方法并添加一种或多种粘合剂将其形成为组织穿透构件140的形状。还考虑使用3-D打印和相关制造方法。替代性地,药剂101和/或药物制剂100可以是固体或液体形式,然后将其加到液体形式的可生物降解材料105中,然后使用模制或聚合物领域已知的其他成型方法将该混合物形成为穿透构件140。在一些实施方案中,组织穿透构件可以具有外层或包衣,其在肠壁(或周围组织,例如腹膜腔)中的降解速率比组织穿透的内部主体中的降解速率更慢,以便减慢药物释放到血液中的速率。在各种实施方案中,外包衣或层的生物降解速率可以比内核慢10、25、50、100、200、500或1000%。在使用中,组织穿透构件140的降解较慢的外包衣的此类实施方案允许药剂101的延迟释放。此类实施方案对于期望在较长时期内维持药物治疗水平的情况特别有用,例如对于各种凝血因子以及胰岛素。

[0381] 理想地,在不产生药物(包括例如各种肽和包括凝结蛋白的蛋白质的药物)的任何实质性热降解的温度下形成包含药物或其他治疗剂101和可降解材料105的组织穿透构件140的多个实施方案。这可以通过使用本领域中已知的室温固化聚合物和室温模制和溶剂蒸发技术来实现。在具体实施方案中,组织穿透构件内热降解药物或其他治疗剂的量理想

地小于约10重量%，并且更优选地小于5%，并且还更优选地小于1%。特定药物的热降解温度是已知的或可以使用本领域中已知的方法确定，然后该温度可以用于选择和调节特定聚合物加工方法（例如，模制、固化、溶剂蒸发方法等），以使温度和相关的药物热降解水平最低。

[0382] 将提供对递送机构170的描述。通常，该机构将包括附接到递送球囊172的递送组件178（包含组织穿透构件140），如在图16A和16B的实施方案中所示。递送球囊的膨胀提供用于使递送组件172从胶囊向外接合并进入肠壁IW中以便将组织穿透构件140插入壁中的机械力。在各种实施方案中，递送球囊172可以具有细长形状，其中两个相对平坦的面172f由铰接的手风琴状主体172b连接。平面172f可被配置为在球囊172扩张时压靠肠壁（IW），以便将组织穿透构件（TPM）140插入肠壁中。TPM 140（本身或作为下面描述的递送组件178的一部分）可定位在球囊172的一个或两个面172f上，以允许在肠壁IW的相对侧上插入含有TPM140的药物。球囊172的面172f可以具有足够的表面积以允许在每个面上放置多个含有药物的TPM 140。同样如本文所述，对于用于递送凝血因子CF（例如，因子VIII）以治疗凝血的设备10的实施方案，面172f的全部或部分可以具有凝血因子或其他快速止血剂的包衣101c，以便通过压力将凝血因子应用于其中TPM进入的IW中的部位并且因此防止或减少该部位的任何出血。

[0383] 现在参考图19，现在将提供对递送组件178的组装的描述。在第一步骤300中，可将一个或多个组织穿透构件140可拆卸地联接到可生物降解推进结构175，该推进结构可以对应于支撑平台175（也称为平台175）。在优选实施方案中，平台175包括一个或多个开口174，用于插入组织穿透构件140（也称为构建140），如步骤300所示。开口174的尺寸被设定成允许在球囊172扩张之前将构件140插入和保持在平台175中，同时允许它们在它们穿透到肠壁中后从平台脱离。然后，可将支撑平台175定位在携带结构176内，如步骤301所示。携带结构176可以对应于具有限定腔或开口176c的侧壁176s和底壁176b的阱结构176。理想地使用粘合剂或本领域中已知的其他结合方法将平台175附接到底壁176b的内表面。阱结构176可以包括各种聚合物材料并且可以使用聚合物加工领域已知的真空成型技术形成。在许多实施方案中，可用保护膜177覆盖开口176o，如步骤302所示。保护膜177具有被选择用作屏障的性质，以保护组织穿透构件140免受湿度和氧化的影响，同时仍允许组织穿透构件140穿透膜，如下文所述。膜177可以包含各种水和/或不透氧的聚合物，这些聚合物理想地被配置为可以在小肠中生物降解和/或惰性地穿过消化道。它还可以具有多层结构，其中选择特定层对于给定的物质（例如，氧气、水蒸气等）是不透的。在使用中，采用保护膜177的实施方案用于增加治疗剂101在组织穿透构件140中的保质期，进而增加设备110的保质期。共同地，附接到组织穿透构件140的支撑平台175、阱结构176和膜177可构成递送组件178。可预先制造、储存具有容纳在组织穿透构件40或其他药物递送设备内的一种或多种药物或治疗剂101的递送组件178，随后将其用于在以后制造设备110。可以通过用惰性气体例如氮气填充密封组件178的腔176c来进一步增加组件178的保质期。

[0384] 再次参考图16A和16B，组件178可定位在球囊172的一个或两个面172f上。在优选实施方案中，组件178定位在两个面172f（如图16A所示）上，以便在球囊172的扩张时向肠壁IW的相对侧提供基本上相等的力分布。可以使用粘合剂或聚合物领域已知的其他结合方法将组件178附接到面172f。在球囊172扩张时，TPM 140穿透膜177，进入肠壁IW，并通过保持

元件143和/或TPM 140的其他保持特征(例如,倒锥形轴144t)保持在那里,使得它们在球囊172放气时与平台175分离。

[0385] 在各种实施方案中,可将球囊130、160和172中的一个或多个以折叠、卷起或其他期望的构型装填在胶囊120内以节省胶囊的内部体积124v内的空间。可以使用预先形成的折痕或医疗球囊领域已知的其他折叠特征或方法进行折叠。在具体实施方案中,可以选定取向折叠球囊130、160和172以实现以下一个或多个:i)节省空间,ii)产生特定膨胀球囊的期望取向;以及iii)有利于期望的球囊膨胀顺序。图15A-15F所示的实施方案示出折叠方法和各种折叠布置的实施方案。然而,应当理解,这种折叠布置和由此产生的球囊取向是示例性的,也可以使用其他布置。在该实施方案和相关实施方案中,可手动、通过自动机器或两者结合进行折叠。同样在许多实施方案中,可以通过使用包括球囊130、160、170、阀室158和各种连接管162的单个多球囊组件7(本文为组件7)来促进折叠,如在图13A和13B的实施方案中所示。图13A示出具有球囊130的单个圆顶结构的组件7的实施方案,而图13B示出具有球囊130的双球囊/圆顶配置的组件7的实施方案。组件7可以使用聚合物薄膜制成,使用各种真空成型和聚合物加工领域已知的其他相关方法将该聚合物薄膜真空成型为期望的形状。合适的聚合物膜包括厚度在约0.003至约0.010英寸范围内(具体实施方案为0.005英寸)的聚乙烯膜。在优选实施方案中,该组件被制造成具有整体结构,从而消除了结合组件的一个或多个部件(例如,球囊130、160等)的需要。然而,还设想组件7由多个部分(例如,半部)或部件(例如,球囊)制成,然后使用聚合物/医疗设备领域已知的各种结合方法将它们结合起来。

[0386] 现在参考图15A-15F、16A-16B和17A-17B,在第一折叠步骤210中,将球囊160折叠在阀配件158上,在该过程中将球囊172翻转到阀配件158的相对侧(见图15A)。然后在步骤211中,与球囊160和阀158的折叠组合成直角折叠球囊172(见图15B)。然后,在球囊130的双圆顶实施方案的步骤212中,将球囊130的两个半部130'和130''折叠到彼此上,从而使阀150暴露(见图15C,对于球囊130的单圆顶实施方案,将其折叠到本身上,见图15E)。可进行最终折叠步骤213,由此将折叠的球囊130折叠180°到阀配件158和球囊160的相对侧,以产生用于图15E所示的双圆顶配置的最终折叠组件8以及用于图15E和15F所示的单圆顶配置的最终折叠组件8'。然后在步骤214中将一个或多个递送组件178附接到组件8(通常为球囊72的两个面72f),以产生最终组件9(如图16A和16B的实施方案所示),然后将其插入胶囊120中。在插入步骤215之后,具有插入组件9的设备110的最终组装版本在图17A和17B中示出。

[0387] 现在参考图20A-20I,将提供对使用设备110将药剂101例如凝血因子(例如因子VIII)或其他凝结蛋白递送到GI道中的部位(例如小肠壁或大肠壁)、腹膜或腹膜腔的方法的描述。应当理解,这些步骤及其顺序是示例性的,并且还设想其他步骤和顺序。在设备110进入小肠SI之后,帽包衣120c'被上部小肠中的碱性pH降低,从而导致帽120p'的降解,如图20B中的步骤400中所示。然后将阀150暴露到小肠中的流体,从而导致阀开始降解,如图20C中的步骤401所示。然后,在步骤402中,球囊130扩张(由于气体169的产生),如图20D所示。然后,在步骤403中,球囊160的区段160'开始扩张以开始将组件178推出胶囊主体,如图20E所示。然后,在步骤404中,球囊160的区段160'和160''变得完全膨胀以将组件178完全推出胶囊主体,从而使胶囊长度1201延伸,以便用于将胶囊横向轴线120AL与小肠的横向轴线LAI对齐,如图20F所示。在此期间,阀155开始因球囊60中增加的压力而失效(由于球囊已经

完全膨胀并且气体169没有其他地方可去的事实)。然后,在步骤405中,阀155已经完全打开,从而使球囊172膨胀,然后该球囊将现在完全暴露的组件178(已经被完全推出主体120p”)径向向外推进到肠壁IW中,如图20G所示。然后,在步骤406中,球囊172继续扩张,现在将组织穿透构件推进到肠壁IW中,如图20H所示。然后,在步骤407中,球囊172(连同球囊160和130)已经放气,从而拉回并且使组织穿透构件保持在肠壁IW中。而且,胶囊的主体部分120p”已经与设备110的其他可生物降解部分一起完全降解(由于包衣120c”的降解)。任何未降解的部分由于消化产生的蠕动收缩通过小肠向远侧携带并最终被排出。

[0388] 现在参考图21-23,在各种实施方案中,治疗制剂以及用于将它们递送到小肠壁或周围组织中的相关方法可被配置为产生具有以 C_{max} 205或 T_{max} 206或其他药代动力学值作为参考点207的选定形状203的治疗剂的血浆/血液浓度与时间分布200。例如,如图21所示,血浆浓度与时间分布200可以具有上升部分210和下降部分220,上升部分210与下降部分220的时间长度具有选定比率。在具体实施方案中,这是在上升部分期间从治疗剂的递送前浓度204到 C_{max} 水平205(该时间对应于 T_{max} 时间206)所花的时间208(也被描述为上升时间208)与在下降部分210期间从 C_{max} 水平205回到递送前浓度204所花的时间209(也被描述为下降时间209)的比率。在各种实施方案中,上升时间208与下降时间209的比率可以在约1比20、1比10和1比5的范围内。在包含聚乙二醇化形式的因子VIII的治疗制剂的具体实施方案中,曲线200中上升时间与下降时间的比率可以是约1比11(参见图22,显示 T_{max} 为10.4小时并且曲线的下降部分的最后一个点(假设接近但高于FVIII的零水平)发生在60小时,并且参见图23,显示 T_{max} 是7.2小时并且曲线下降部分的最后一个点发生在84小时)。设想其他比率。对于包含具有较短半衰期的凝血因子制剂的治疗性制剂的实施方案,例如ADVATE或其他未复合/未结合形式的因子VIII或其他凝血因子,预计上升时间与下降时间的比率较小,因为治疗性试剂将被分解或以其他方式更快地从体内清除。

[0389] 附录/实施例

[0390] 参考以下实施例和附录进一步说明本发明的各种实施方案。应当理解,仅出于说明的目的呈现这些实施例和附录,并且本发明不限于其中的信息或细节。

[0391] 实施例1:使用本文描述的可吞咽设备的实施方案对人体内因子VIII的递送进行体内建模

[0392] 开发药动学模型以确定用于使用本文描述的可吞咽设备的实施方案的聚乙二醇化的FVIII和ESPEROCT的空肠内递送的因子VIII的人血浆浓度与时间曲线(也被描述为血浆-时间曲线或血浆浓度曲线)和各种药物代谢动力学参数,包括但不限于 T_{max} 、 $T_{1/2}$ 、曲线下面积(AUC)和绝对生物利用度(F,表示为百分比)。该模型假设每种药物的递送剂量为100IU/kg体重。分别针对聚乙二醇化的FVIII(例如,ADYNOVATE)和具体针对ESPEROCT的数值结果分别显示在表6和表7中。除生物利用度外,每个参数的范围假定为标称值的±25%,更窄的范围为±10。聚乙二醇化的FVIII和ESPEROCT的血浆浓度-时间曲线分别具体地显示在图22和23中。每条曲线显示的±25%范围采用虚线格式。

[0393] 表6

[0394] 聚乙二醇化的FVIII的药代动力学参数

[0395]	药代动力学参数	预测值
	AUC, (IU*h) /mL	6.06

T_{max} , 小时	10.4
C_{max} (IU/mL)	0.32
$T_{1/2}$, 小时	15
生物利用度, F (%)	20
生物利用度范围 (%)	11-39

[0396] 表7

[0397] ESPEROCT的药代动力学参数

药代动力学参数	预测值
AUC, (IU*h) /mL	16.06
T_{max} , 小时	7.2
C_{max} (IU/mL)	0.57
$T_{1/2}$, 小时	21.7
生物利用度, F (%)	30%
生物利用度范围 (%)	17-60%

[0399] 实施例2:聚乙二醇化的FVIII递送的体内犬研究

[0400] 目的:研究的目的是在清醒的血友病犬中证明因子VIII分子的腹膜递送并评估在腹膜中递送的生物利用度,作为经由实施方案和/或本文描述的可吞咽胶囊的变体将因子VIII递送到腹膜腔的概念研究的证明。聚乙二醇化的FVIII用作因子VIII分子类别的代表。

[0401] 材料和方法

[0402] A型血友病犬(爱尔兰塞特犬)通过静脉内(IV)和腹膜腔内(IP)注射聚乙二醇化的FVIII。该研究分为三个部分(第1部分、第2部分、第3部分),这些部分因剂量、递送时间(天)和递送类型(IP与IV)而异。针对本实施例,剂量以IU/kg表示,应理解kg是指体重的kg。

[0403] 在第1部分中,狗在第0天通过IP途径接受300IU/kg (IP第一剂);在第2部分中,狗在第5天通过IV途径接受30IU/kg (IV第二剂);在第3部分中,狗在第10天通过IP途径接受150IU/kg (IP第三剂)。选择这些剂量、时间和递送方式以在开发任何抑制剂抗体前查看IP途径的药代动力学并查看是否可以得出剂量反应数据。使用各种测试来评估每种递送途径的药代动力学(PK)、药效学(PD)和免疫原性,包括确定每种递送途径的特定参数(例如, T_{max} 、 C_{max} 、AUC等)。使用的测试总结在下表8中。

[0404] 表8

[0405]	药代动力学	FVIII 活性测定	测量 FVIII 活动水平
		FVIII 抗原检测	通过 ELISA 定量血浆中 FVIII 的数量
	药效学	全血凝血时间(WBCT)	确定全血的凝固时间
		血栓弹力图(TEG)	定量测量全血凝结的能力
		激活部分凝血活酶时间(aPTT)	评估内在凝固途径的完整性
	免疫原性	FVIII 抑制剂抗体测定	检测/定量已知的 FVIII 抗体

[0406] 结果

[0407] 将三个部分中血浆聚乙二醇化的FVIII浓度水平(源自因子VIII的抗体-抗原ELISA)和/或活性水平(例如,因子VIII的生物活性)对时间作图并显示在图25A、25B、26A-C、27A和27B中。

[0408] 图25A是三个部分的FVIII活性与时间的图。图25B是图25A中圆圈区域的放大图。图26A-26C是三个部分的聚乙二醇化的FVIII浓度与聚乙二醇化的FVIII活性相比较的图。图27A是FVIII浓度图。图27B是图27A中圆圈区域的放大图。基于这些图和数据的分析,所得药代动力学参数的列表显示在下表9中。

[0409] 表9

[0410]	组, 治疗 (剂量)	C _{max} (IU/ml)	T _{max}	AUC (IU/ml.h)	凝血因子 活动时长 (预计时间)
	第 1 部分 IP (300 IU/kg) (IP 第一剂)	3.2	8 h	64	> 72
	第 2 部分 IV (30 IU/kg) (IV 第二剂)	0.87	5 min	3	16
	第 3 部分 IP (150 IU/kg) (IP 第三剂)	0.23	6 h	4	24

[0411] 图28A是与30IU/kg剂量的IV施用途径相比,以150IU/kg体重(本文也称为IU/kg,应理解单位是相对于体重的)和300IU/kg剂量的聚乙二醇化的FVIII的IP递送的全血凝固与时间的图。还显示被认为提供正常凝血和防止自发性出血的凝血时间水平。图28B是图

28A中圆圈区域的放大图。该图示出两种剂量的聚乙二醇化的FVIII的IP递送,提供长达36小时的时间的标准化凝血病(凝血)时期,这远长于IV剂量所达到的那些时期。

[0412] 图29是150IU/kg和300IU/kg剂量的聚乙二醇化的FVIII的IP递送和30IU/kg剂量的IV递送途径的aPTT(激活部分凝血活酶时间)与时间的图。还显示正常犬血浆和因子VIII缺陷血浆的aPTT。该图说明IP递送能够产生超过72小时的凝血效果。相比之下,IV剂量仅产生短暂的凝血作用。

[0413] 从图中的图中可以明显看出,聚乙二醇化的FVIII的IP首次剂量产生与PD反应一致的稳健PK曲线。聚乙二醇化的FVIII活性水平持续长达72小时。

[0414] 暴露到人FVIII的A型血友病犬可以快速产生FVIII的抑制剂(抗FVIII抗体),这也可以中和犬FVIII。曲线和图中的数据表明,相对于IP首次施用,不太可能存在降低聚乙二醇化的FVIII活性的抑制剂。对于在第5天以IP第一剂的1/10递送的第二剂静脉注射(IV第二剂中为30IU/kg,而IP第一剂中为300IU/kg IP),与IP第一次施用相比小于FVIII活性的1/20出现。免疫原性数据表明抑制剂在第5天后产生,并在几天内通过大于1个Bethesda单位(1BU,代表将中和正常血浆中50%的FVIII活性的抑制量)的抑制水平。IV第二次施用的FVIII活性降低可能至少部分是由于抑制剂。第10天递送的IP第三剂(150IU/kg IP),是IP第一剂(300IU/kg)的一半,与IP第一剂相比,导致FVIII水平的1/20,受以下因素影响到第10天抑制大于1BU(表明抑制大于50%)。

[0415] 图30A-30C是aPTT(PD评估)和IP剂量为300IU/kg和150IU/kg的聚乙二醇化的FVIII活性(PK评估)以及剂量为30IU/kg的IV递送途径。该图说明聚乙二醇化的FVIII的腹膜内递送的药效学和药代动力学效果之间存在优异的相关性。

[0416] 图28A和下表10中的数据表明150IU/kg和300IU/kg聚乙二醇化的FVIII的IP剂量使凝血病持续正常化,并且300IU/kg剂量使凝血病持续更长时间是静脉注射剂量30IU/kg的两倍。

[0417] 表10

[0418]

治疗 (剂量)	估计的标准化持续时间 (小时)
IV (30 IU/kg) (IV 第二剂)	16
IP (150 IU/kg) (IP 第三剂)	24
IP (300 IU/kg) (IP 第一剂)	36

[0419] 结论:该研究的结果显示,与IV递送相比,经由IP递送来递送聚乙二醇化的因子VIII的结果具有可比性或改进的结果。特别是,IP递送途径显示出比IV途径更短的凝血时间。此外,血浆中的FVIII活性和浓度水平显示出类似的趋势。此外,聚乙二醇化的FVIII的IP递送显示具有持续活性,除了在使A型血友病凝血病正常化方面非常有效外,在血浆中检

测到长达72小时的因子VIII活性,伴随的凝血病被正常化达36小时(基于在36小时进行的凝血测试;但是,凝血测试不是在48小时或72小时进行的,而在长达72小时的血浆中仍可检测到明显的FVIII)。基于详细的PK-PD分析,聚乙二醇化的FVIII的IP递送的估计生物利用度很高(33-100%),并且基于跟踪2个PK和3个PD参数存在优异的PK(药代动力学)-PD(药效学)相关性以及考虑FVIII水平降低约50%(1Bethesda Unit)或更多的抑制剂(如图31所示,从第7天开始)。因此,由于抗药物抗体的产生,检测到的FVIII水平可以在第一剂施用后降低。

[0420] 基于该研究的结果,预计通常胃肠外递送的分子可以成功地以良好的生物利用度腹膜内递送(例如,分子至少达到聚乙二醇化的FVIII的大小)。

[0421] 附录1阿利库单抗血清浓度与时间的建模

[0422] 以下假设和/或数据用于对通过可吞咽胶囊与常规皮下注射或其他注射方法的实施方案递送的阿利库单抗血清浓度与时间进行建模:

[0423] 皮下投配方案是每周150mg,SC(皮下),每两周,这对应于使用本发明的实施方案每天约21.4mg的日投配方案。

[0424] 单克隆抗体获自Regeneron/Sanofi。它靶向前蛋白转化酶枯草杆菌蛋白酶/kexin 9型(PCSK9)以降低低密度脂蛋白(LDL)。

[0425] 药代动力学参数从以下论文中获得:Lunven,C.,Paehler,T.,Poitiers,F.等人。标题为“A randomized study of the relative pharmacokinetics,pharmacodynamics, and safety of Alirocumab,a fully human monoclonal antibody to PCSK9,after single subcutaneous administration at three different injection sites in healthy subjects.”Cardiovascular Therapeutics,2014,32:297.301。

[0426] 没有报告 k_a ,但选择了 0.5天^{-1} 以便 $T_{\max}$ 为4.3天。

[0427] 该研究报告三个不同注射部位的PK参数,发现所有三个注射部位都具有可比性。对于这个单一的模拟,使用的参数是三个的平均值。

[0428] 当使用本发明的实施方案模拟每日投配达到稳态时,药物浓度范围为10.06mg/L至20.05mg/L,导致平均15.06mg/L。

[0429] 当使用本发明的实施方案时,以大约10.5mg的剂量每日投配,这大约对应于给予我的常规注射方式(例如,皮下、肌肉内等)的每两周一次的150mg剂量。图24A显示使用常规注射方式每两周施用的药代动力学曲线。通过比较,图24B中显示使用可吞咽胶囊的实施方案的每日施用的药代动力学曲线。从两个药代动力学曲线可以看出,在上升到所需目标稳态水平期间和一旦达到稳态水平,每日施用导致药物浓度的每日扰动大大减少。特别是一旦达到稳态,阿利库单抗的浓度范围为15.41mg/L至15.47mg/L,平均稳态浓度为15.44mg/L,高于每两周皮下注射的15.06值。药物浓度的这种较低的日常变化可以防止不良事件和抗药物抗体的形成,并且较高的谷浓度确保维持阿利库单抗的生物活性。

[0430] 附录2:用于计算阿利库单抗血清浓度稳态波动的模型和计算。

[0431] 稳态波动百分比是提供患者的血浆/血清药物浓度随时间变化有多大的指标的度量。出于多种原因,需要最小化稳态波动。首先,高于药理活性所需的药物浓度更有可能导致不良事件。对于因子VIII或其他凝血因子的原因,此类不良事件包括抑制或以其他方式减轻凝血事实的生化作用的抗药物抗体产生的发展。对某种药物产生抗药抗体的患者将不

再对该药物产生反应,必须接受不同的治疗方案。另一方面,也不需要低于药理活性所需的药物浓度。在这些时间段内没有药理活性的可能性更大,因此药效较低。理想的是保持恒定、稳定的药理活性水平,以有效治疗目标疾病。

[0432] 表11

[0433] 阿利库单抗的稳态波动百分比

[0434]		阿利库单抗
	当前SC投配	66.33%
	肠壁投配	0.39%

[0435] 对表11中所示抗体的稳态波动百分比进行计算。数值是使用附录1中描述的现有药代动力学模拟确定的。用于计算%稳态波动的具体公式如下所示:

$$[0436] \quad \frac{C_{ss,峰} - C_{ss,谷}}{C_{ss,平均}} * 100 = \% \text{稳态波动}$$

[0437] 上述方程计算峰值稳态浓度($C_{ss,峰}$)和谷稳态浓度($C_{ss,谷}$)之间的差异,并除以平均稳态浓度($C_{ss,平均}$)以得出相对于平均稳态药物浓度的血清药物的百分比变化浓度。稳态波动作为我们可以预期单次施用期间血清药物浓度变化程度的定量测量。

[0438] 从数据中可以明显看出,对于相同的药物,使用本发明的实施方案的每日施用比皮下施用允许低得多的稳态波动。除了较少频率、较不严重的不良事件和药理活性的维持的预期益处外,使用本发明的实施方案经由注射到小肠中的施用避免可以在皮下投配中发生的注射部位反应。

[0439] 结论

[0440] 已经出于说明和描述的目的呈现对本发明的各种实施方案的前述描述。它并非旨在将本发明限于所公开的精确形式。许多修改、变化和改进对于本领域技术人员来说将是显而易见的。例如,设备和治疗制剂(例如,以组织穿透构件的形式)的实施方案可以针对各种儿科和新生儿应用以及各种兽医应用进行尺寸调节和另外调节(例如,针对治疗制剂调节剂量)。而且,本领域技术人员将认识到或能够仅使用常规实验来确定本文所述的特定装置和方法的许多等效物。例如,对于凝血因子的情况,例如因子VIII和聚乙二醇化的因子VIII,特别考虑公开的凝血因子的生物等效物,包括类似物和衍生物。这种等效物被认为是在本发明的范围内并且由以下所附权利要求覆盖。

[0441] 来自一个实施方案的元素、性质或动作可容易地重组或用来自其他实施方案的一个或多个元素、性质或动作替换,以形成本发明范围内的许多附加实施方案。此外,被示出或描述为与其他要素组合的要素在各种实施方案中可作为独立要素存在。此外,本发明的实施方案还设想排除或否定引用要素、特征、化学物、治疗剂、性质、值或步骤,无论在哪里肯定引用所述要素、特征、化学物、治疗剂、性质、值、步骤等。因此,本发明的范围不限于所描述的实施方案的详情,而是仅由所附权利要求限制。

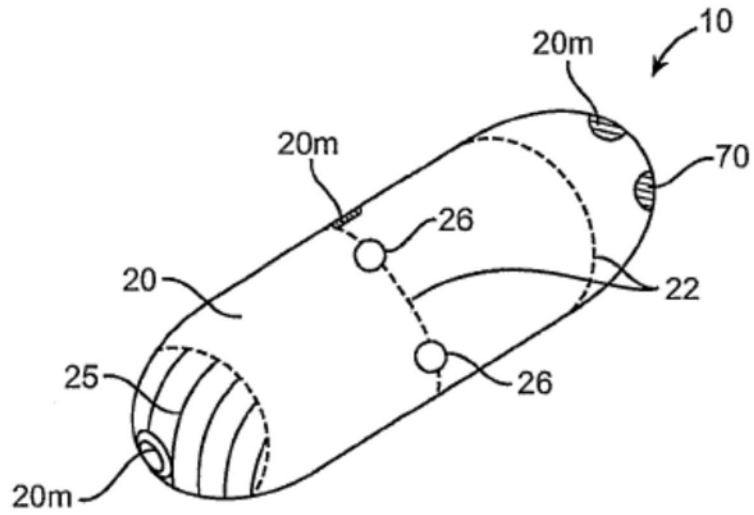


图1a

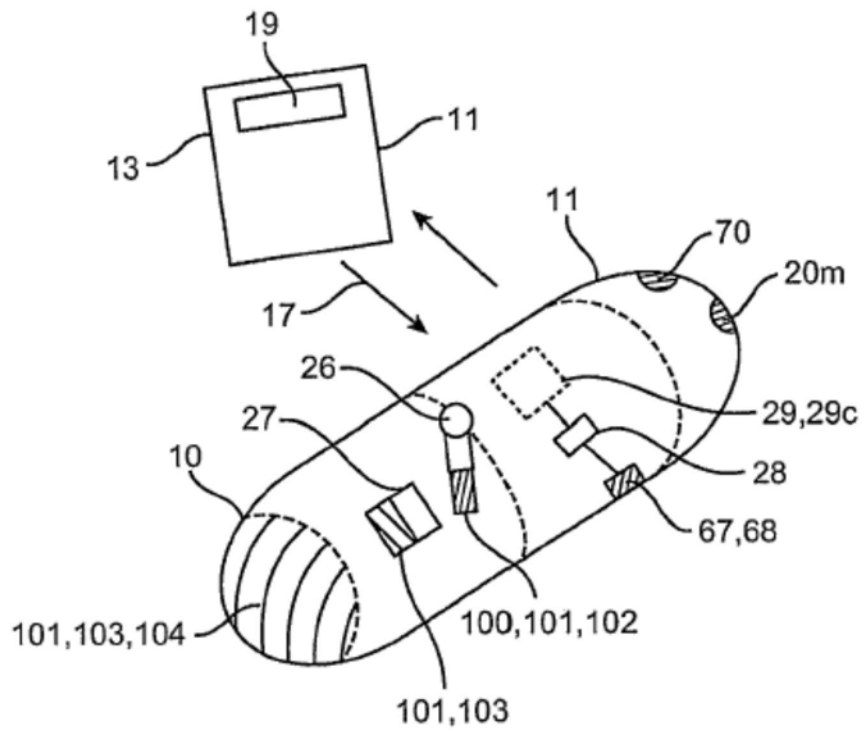


图1b

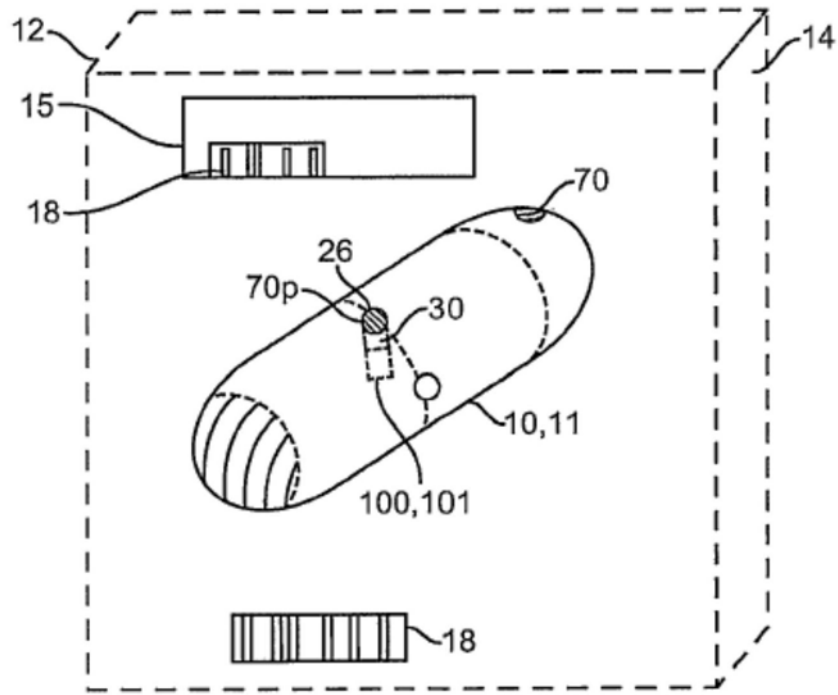


图1c

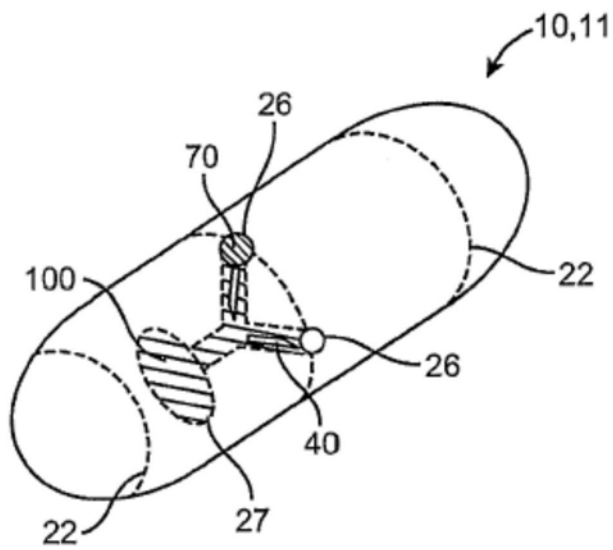


图1d

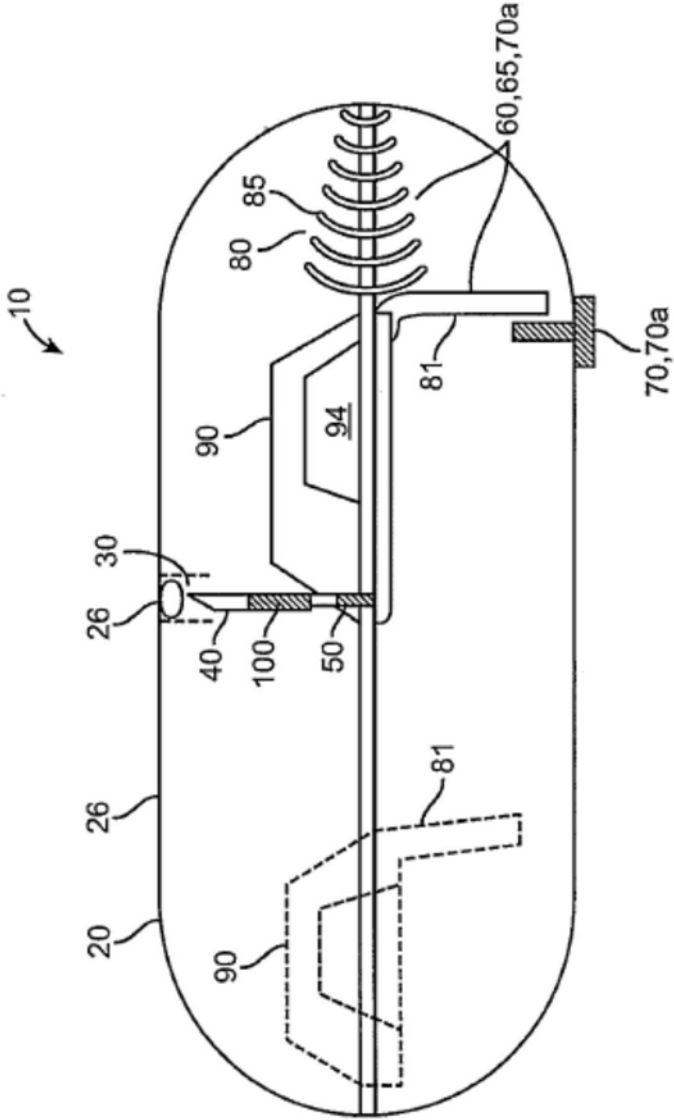


图2

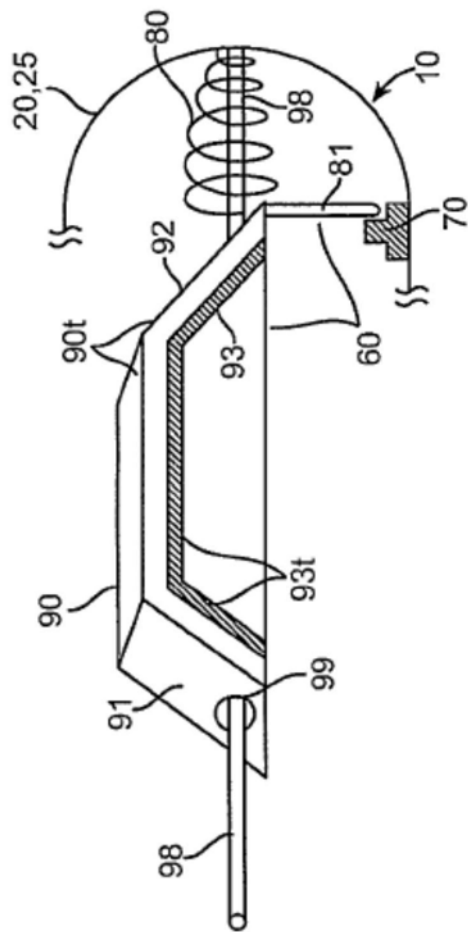


图3

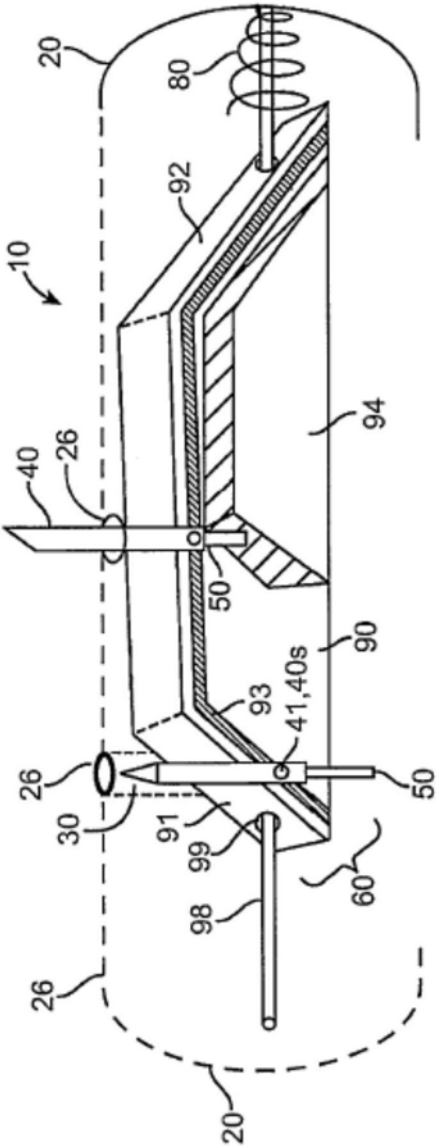


图4

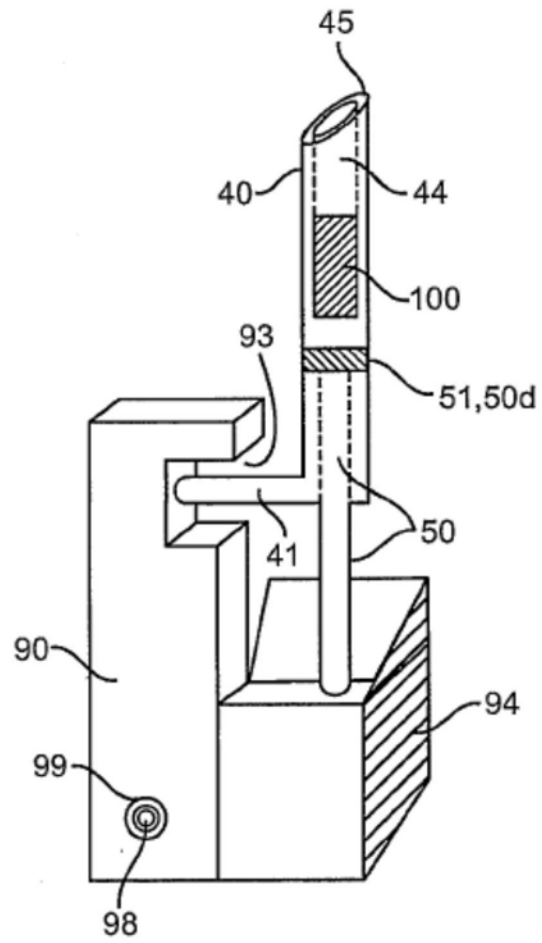


图5

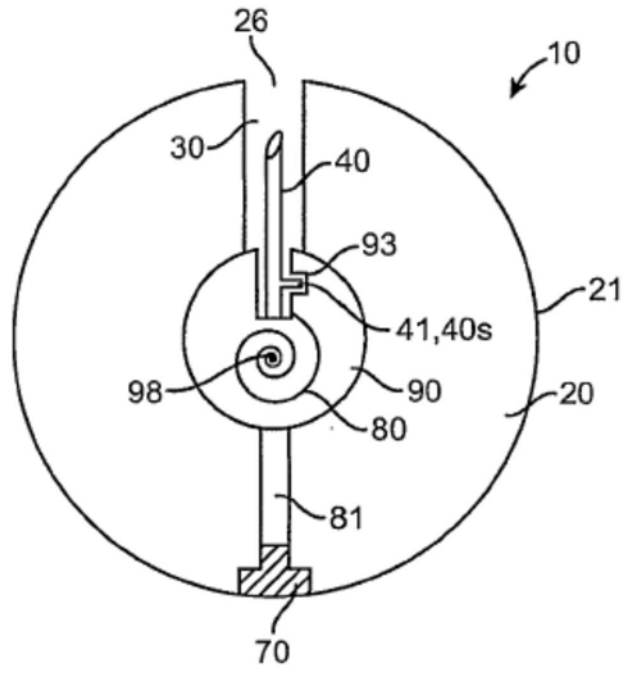


图6

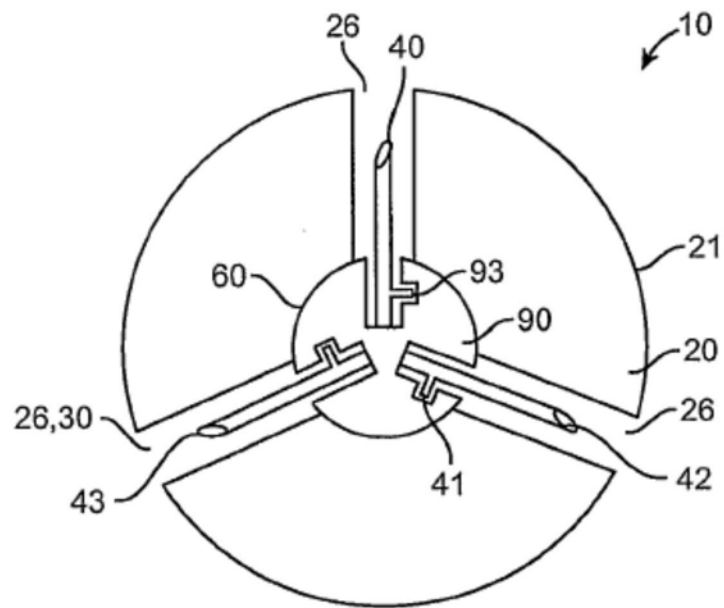


图7a

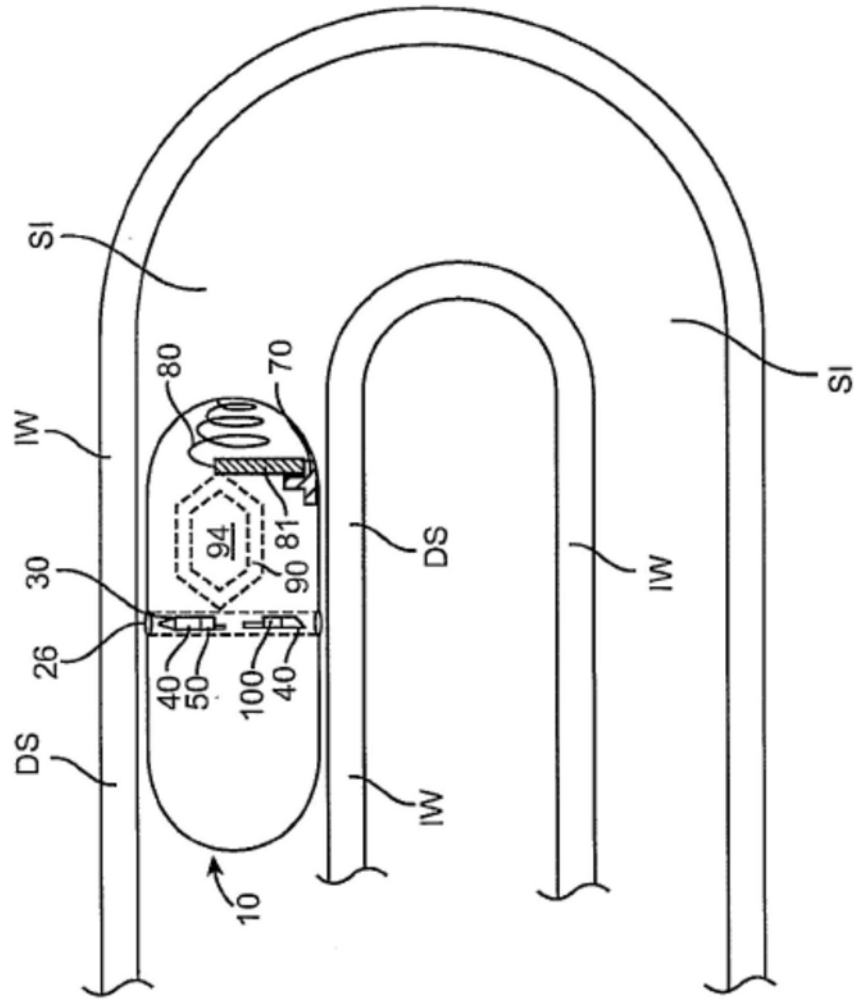


图8a

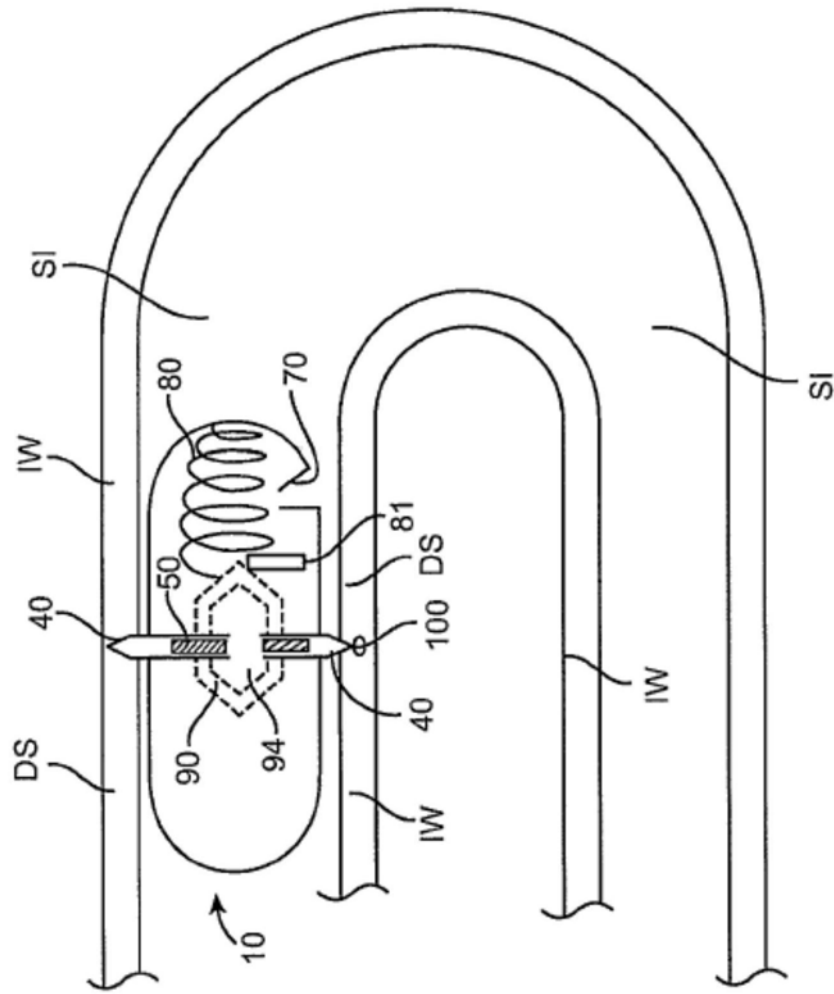


图8b

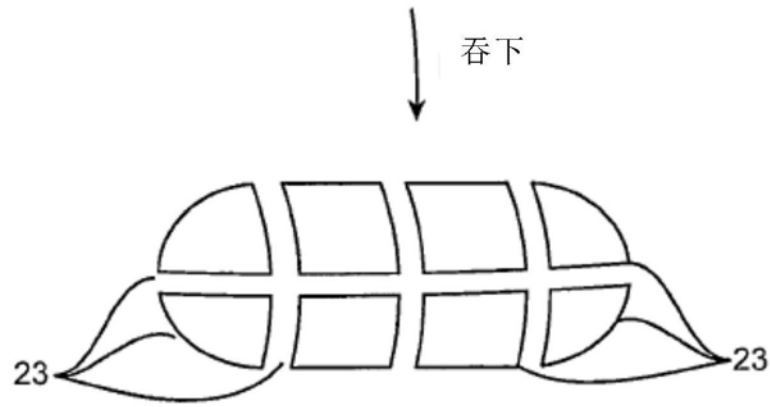


图9b

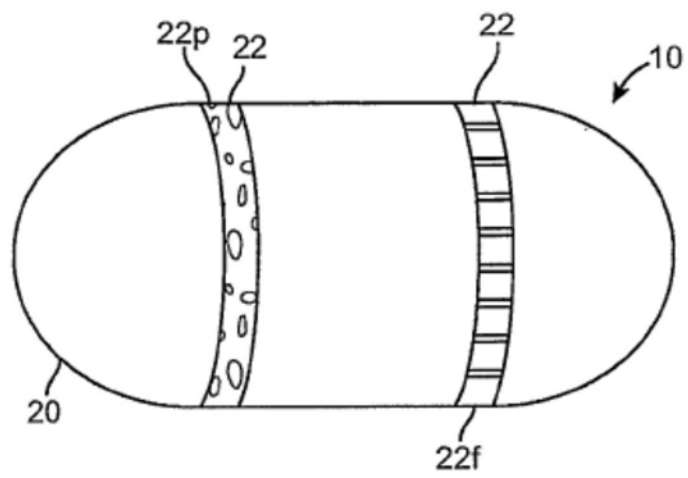


图10

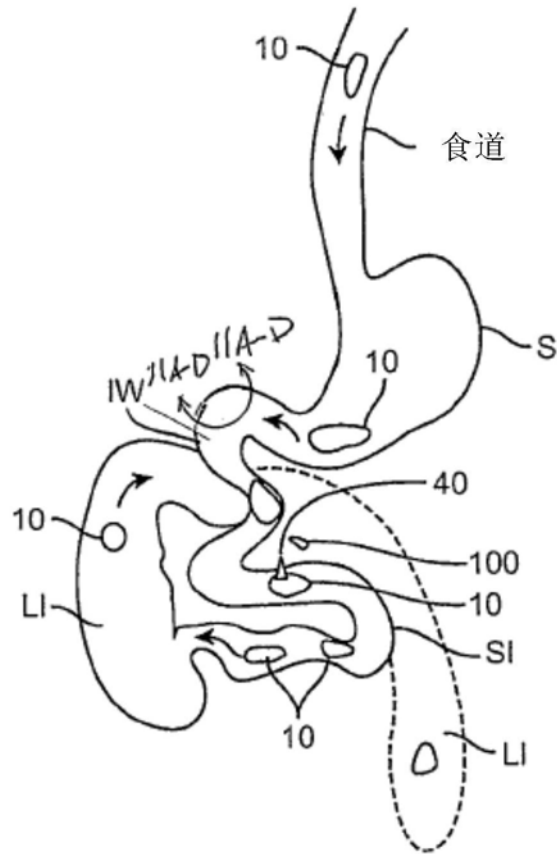


图11

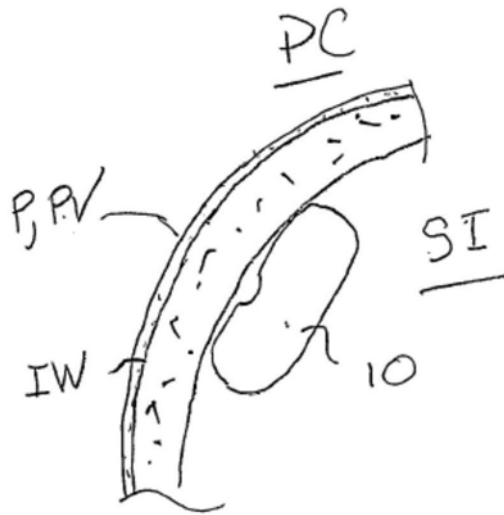


图11A

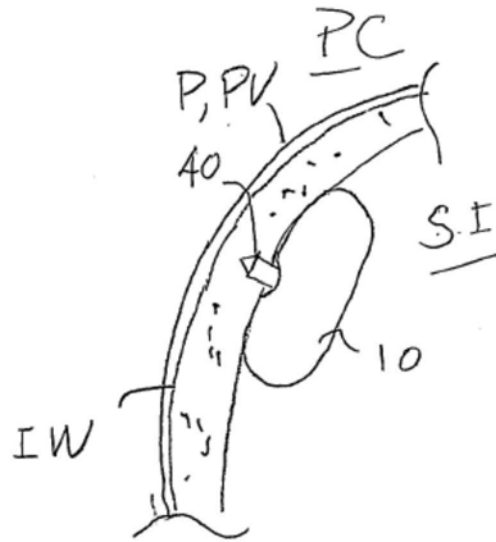


图11B

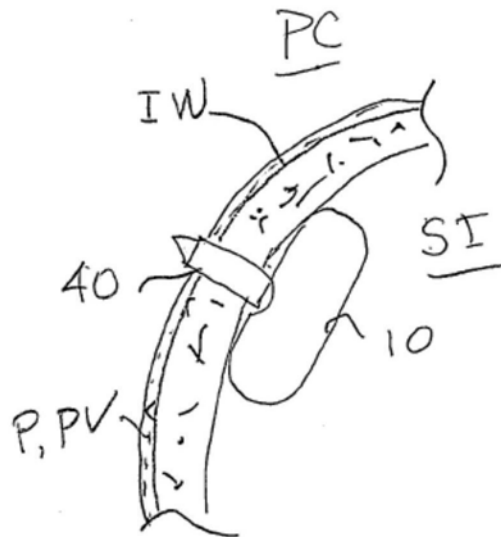


图11C

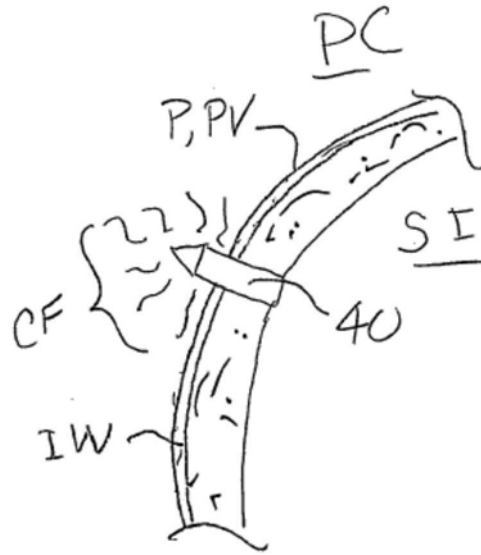


图11D

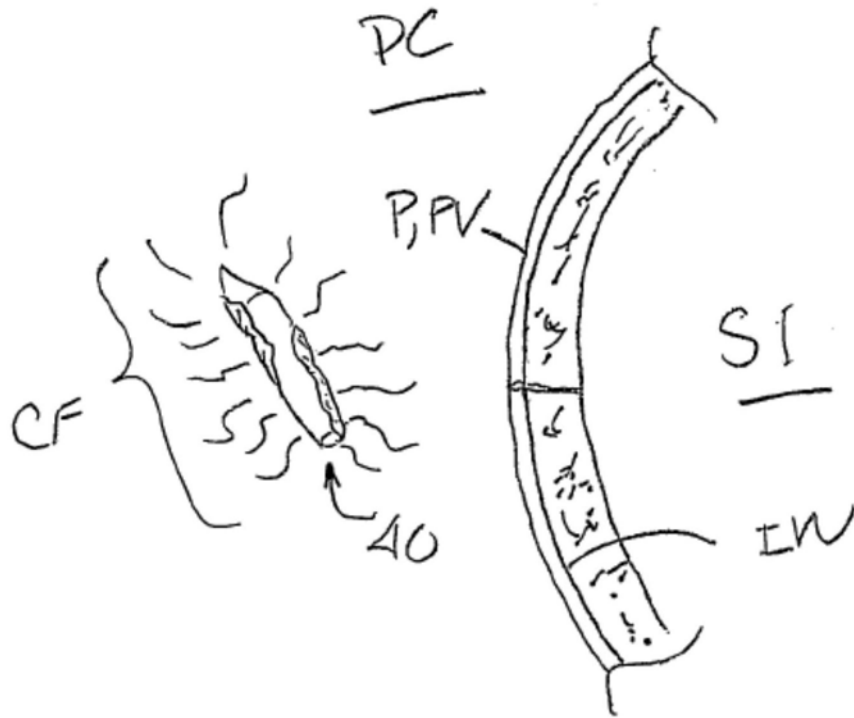


图11E

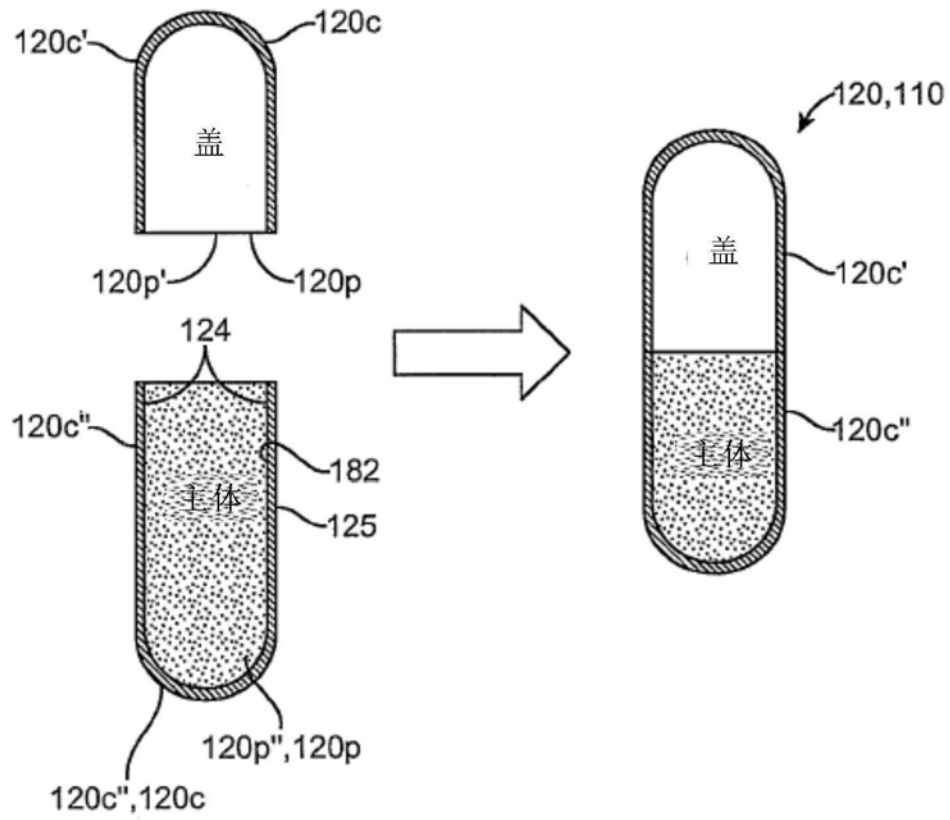


图 12a

图 12b

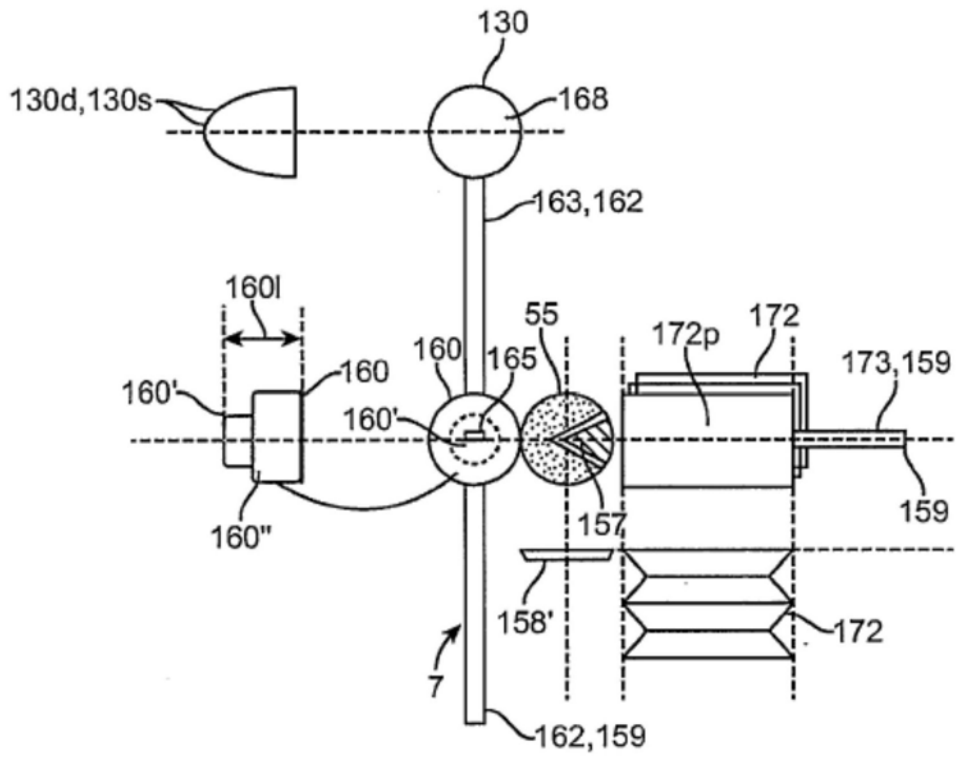


图13a

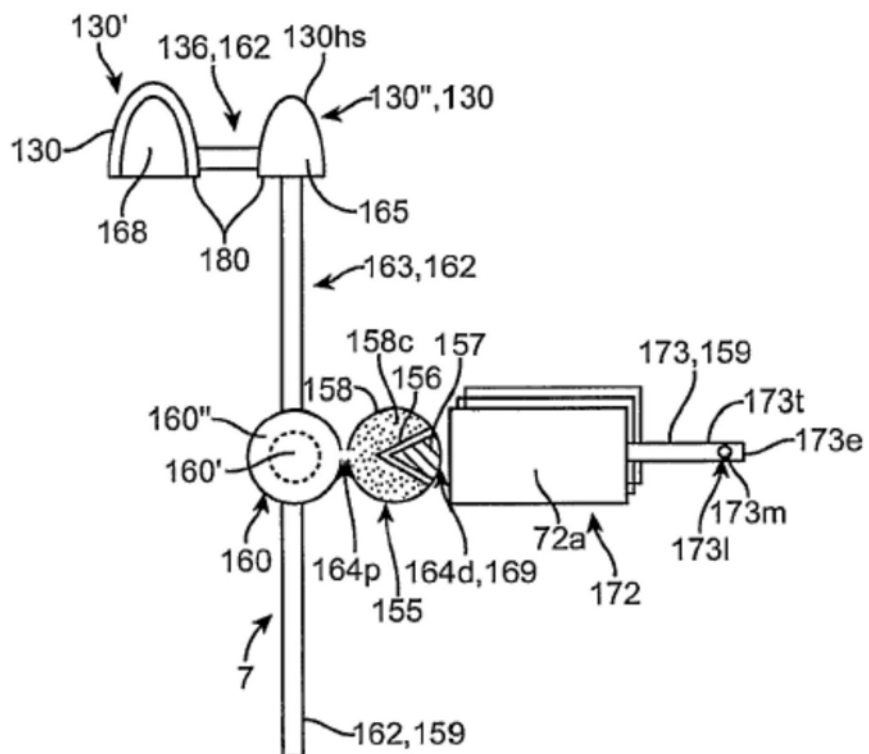


图13b

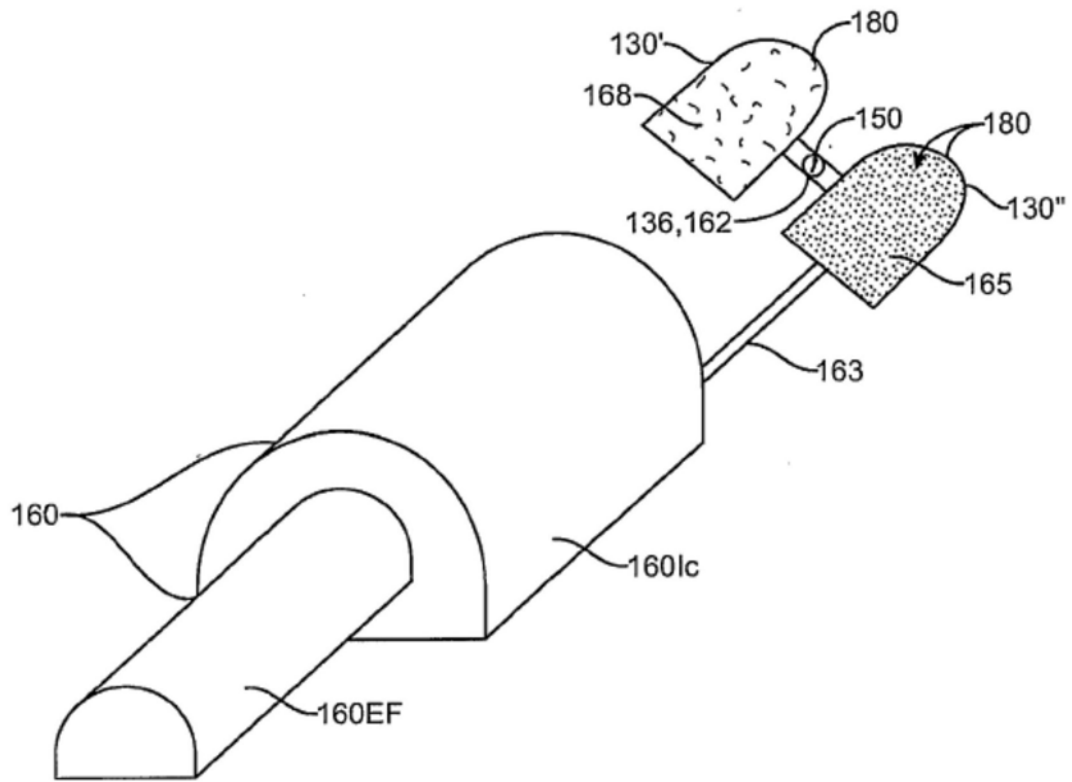


图13c

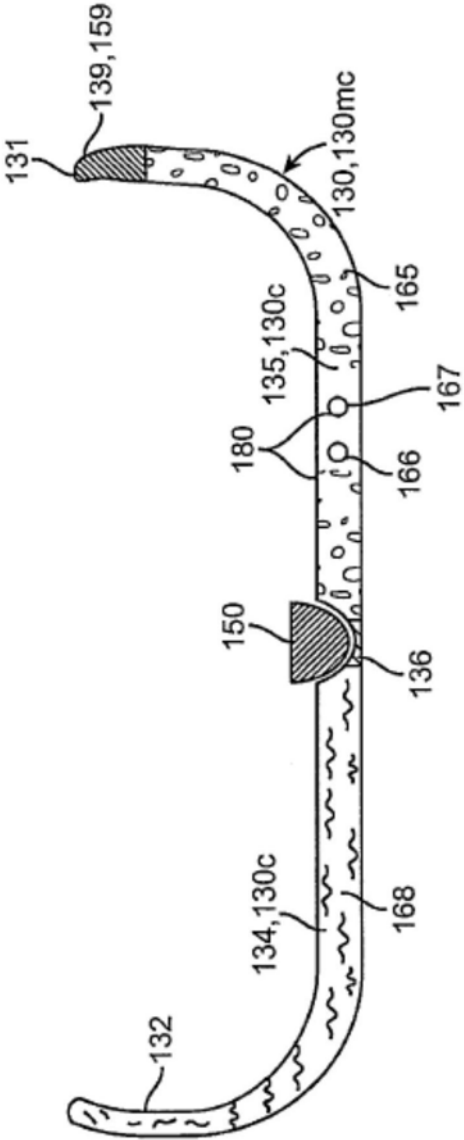


图14a

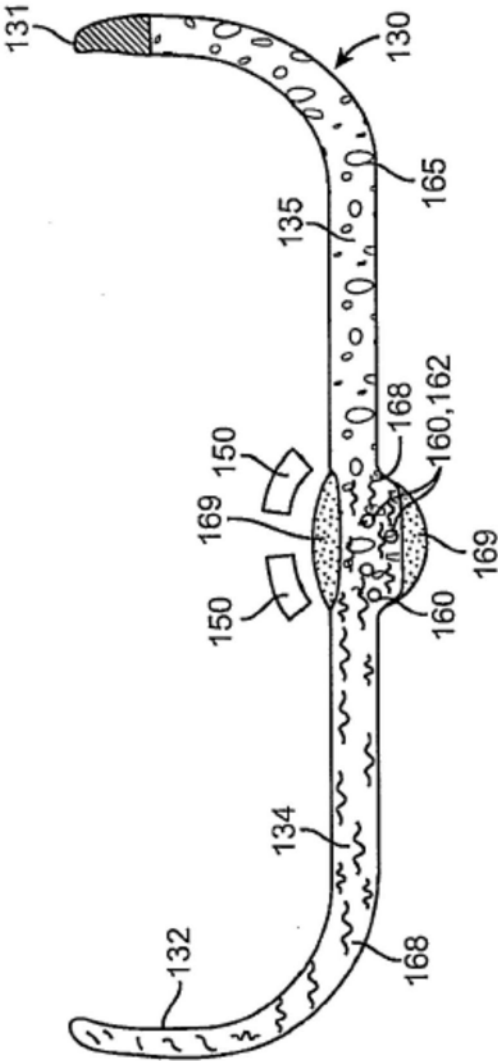


图14b

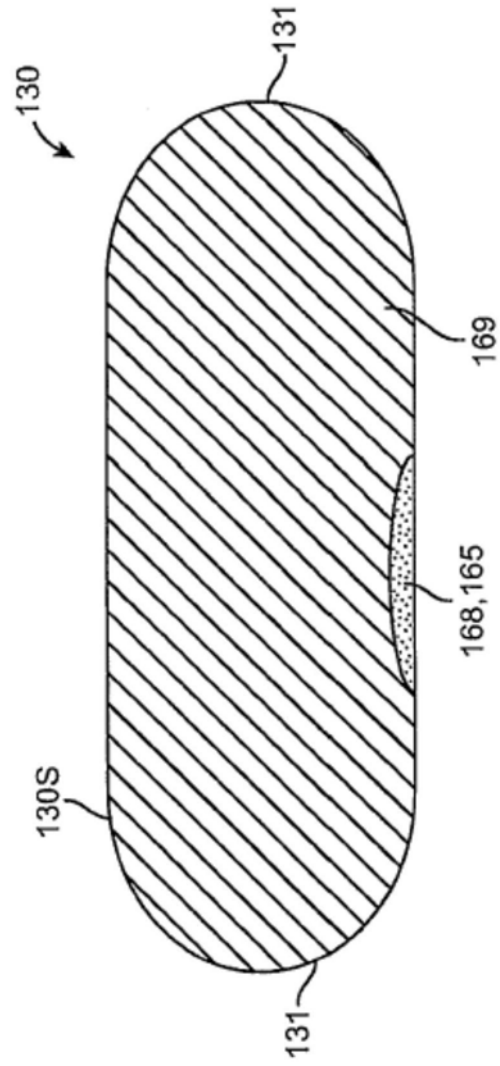


图14c

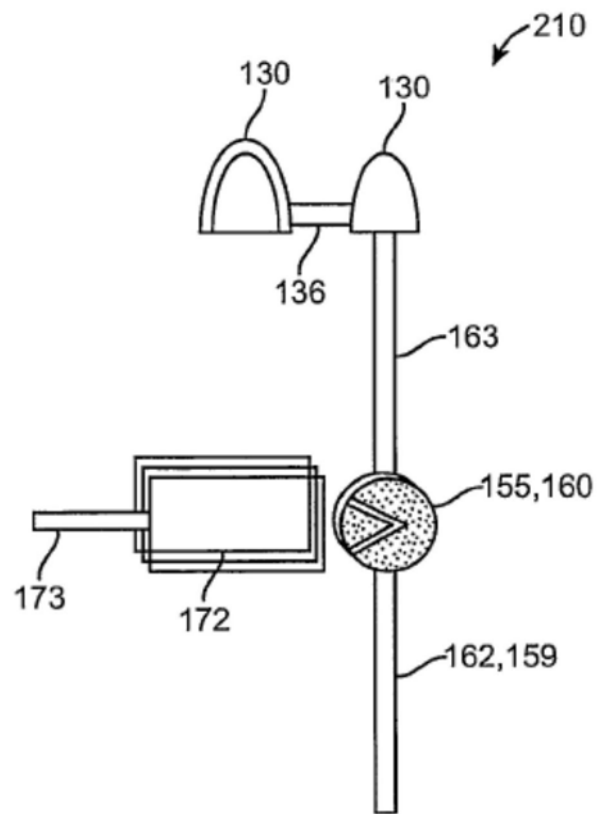


图15a

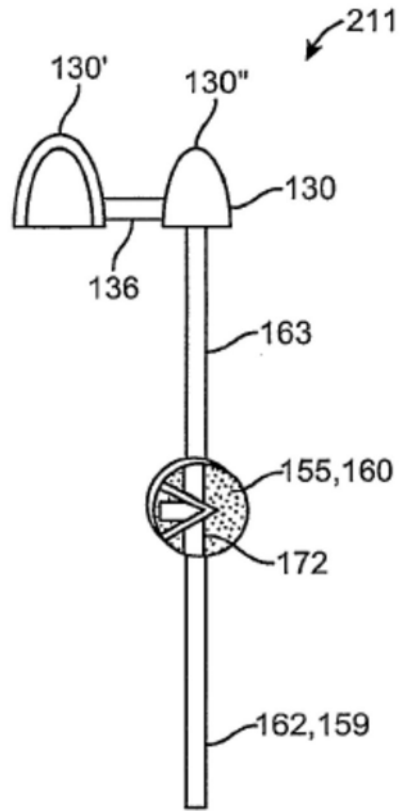


图15b

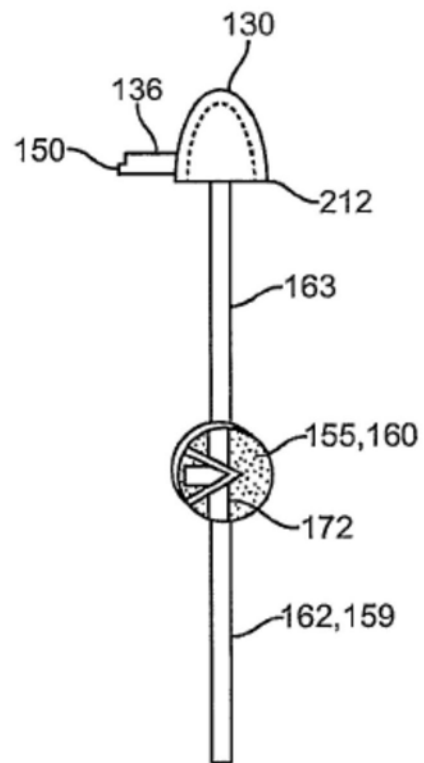


图15c

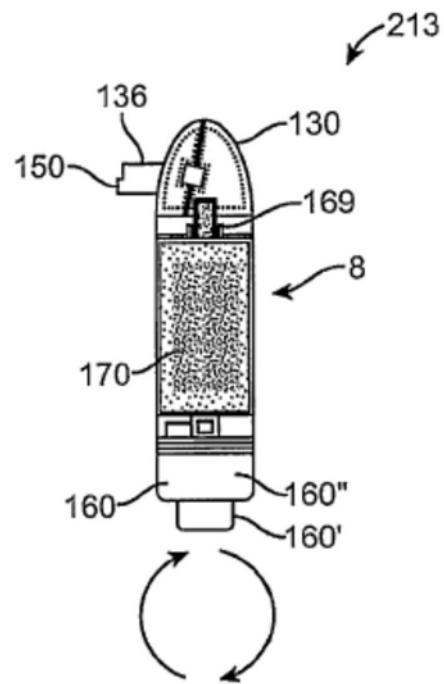


图15d

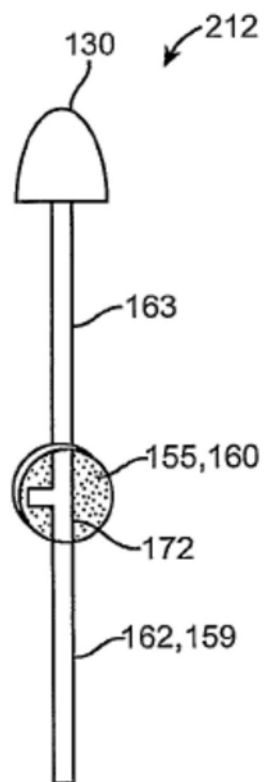


图15e

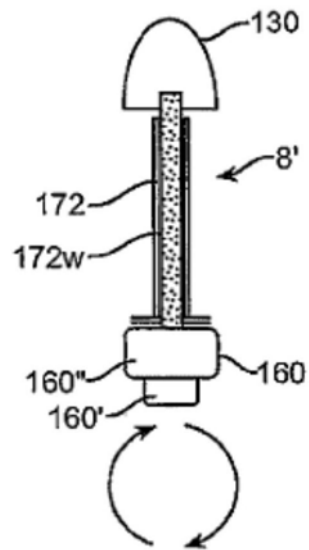


图15f

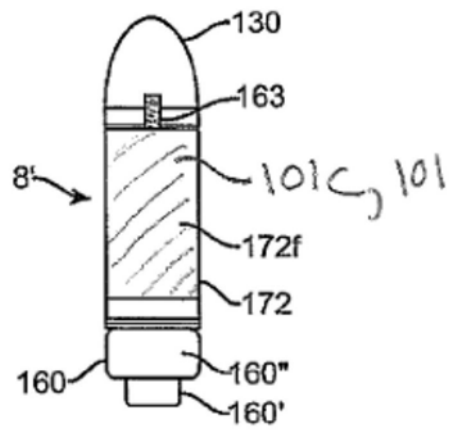


图15g

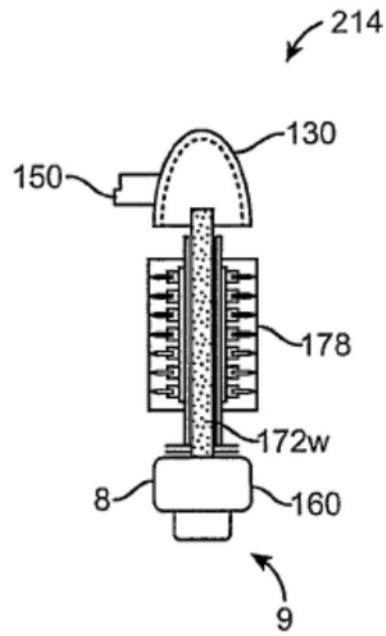


图16a

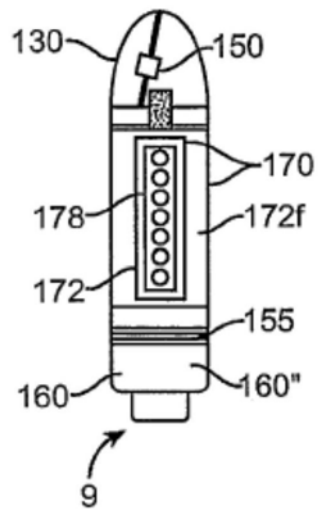


图16b

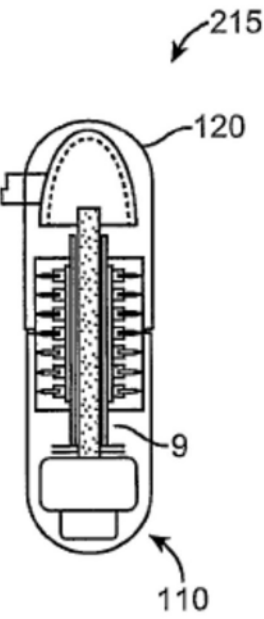


图17a

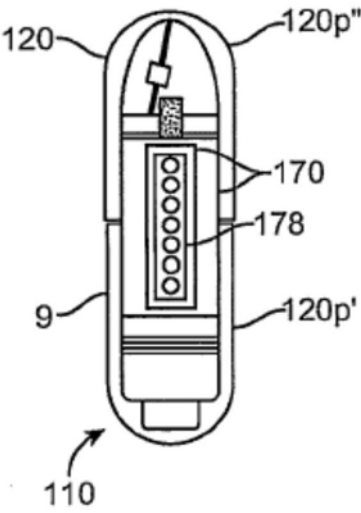


图17b

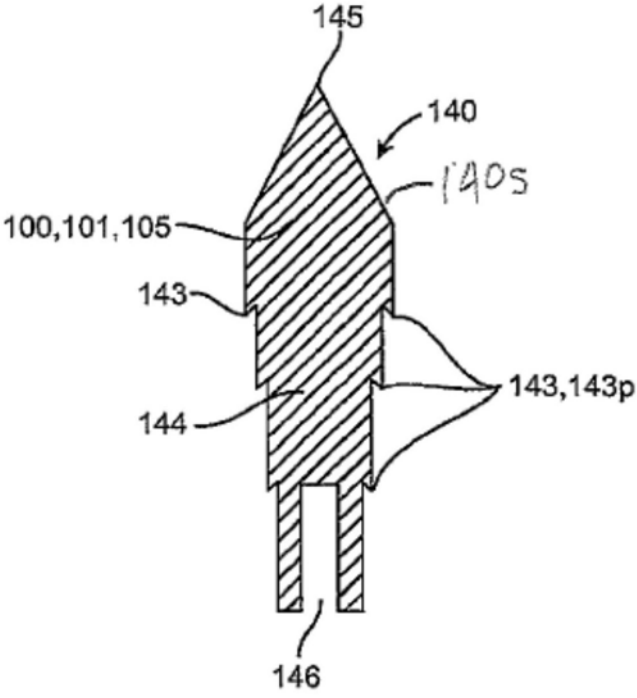


图18a

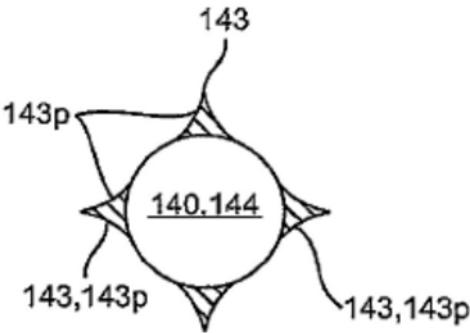


图18b

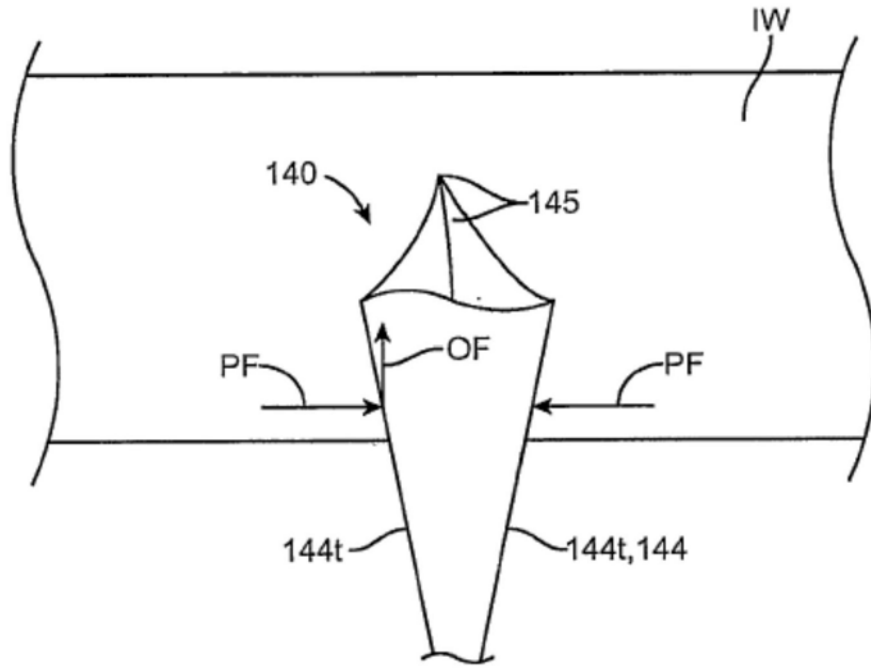


图18c

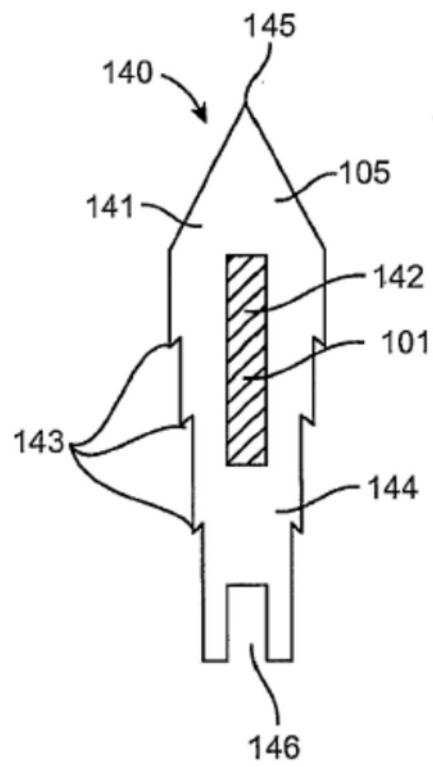


图18d

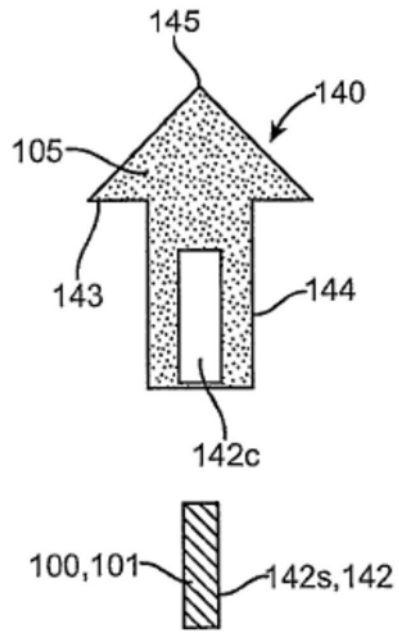


图18e

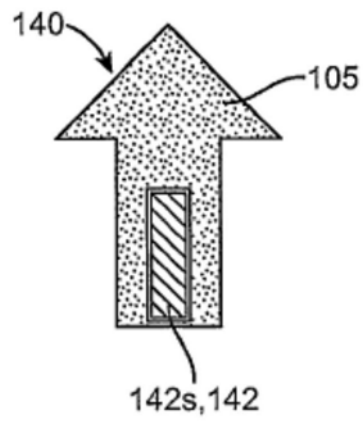


图18f

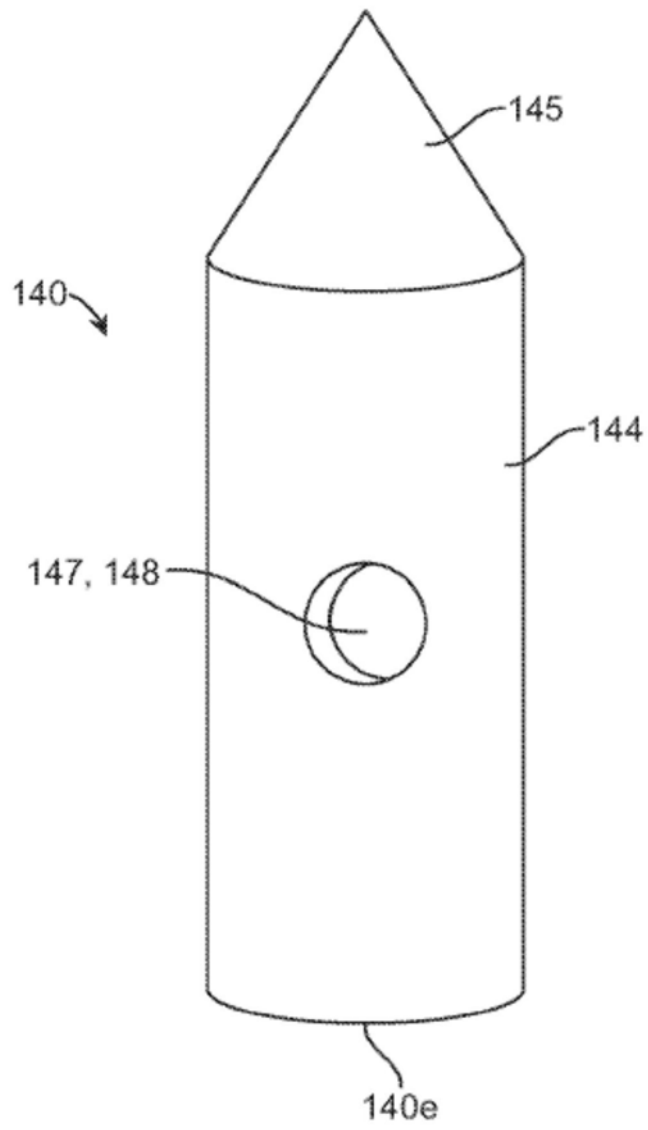


图18G

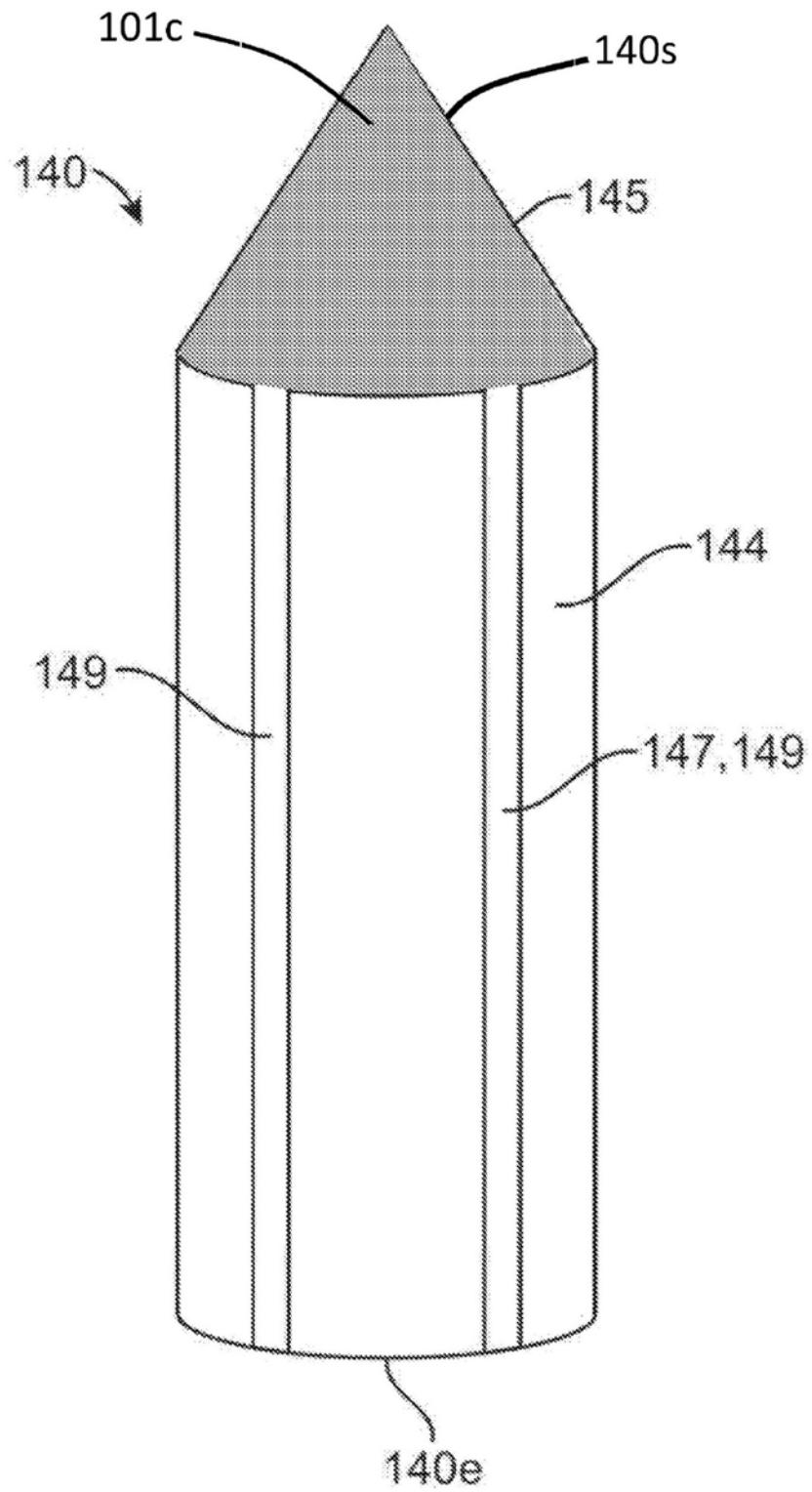


图18H

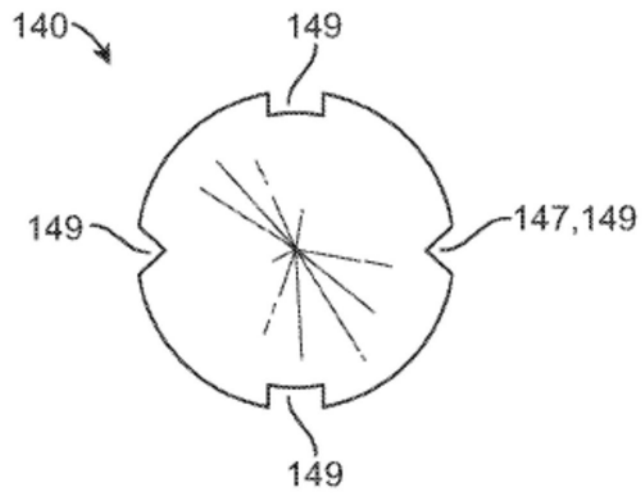


图18I

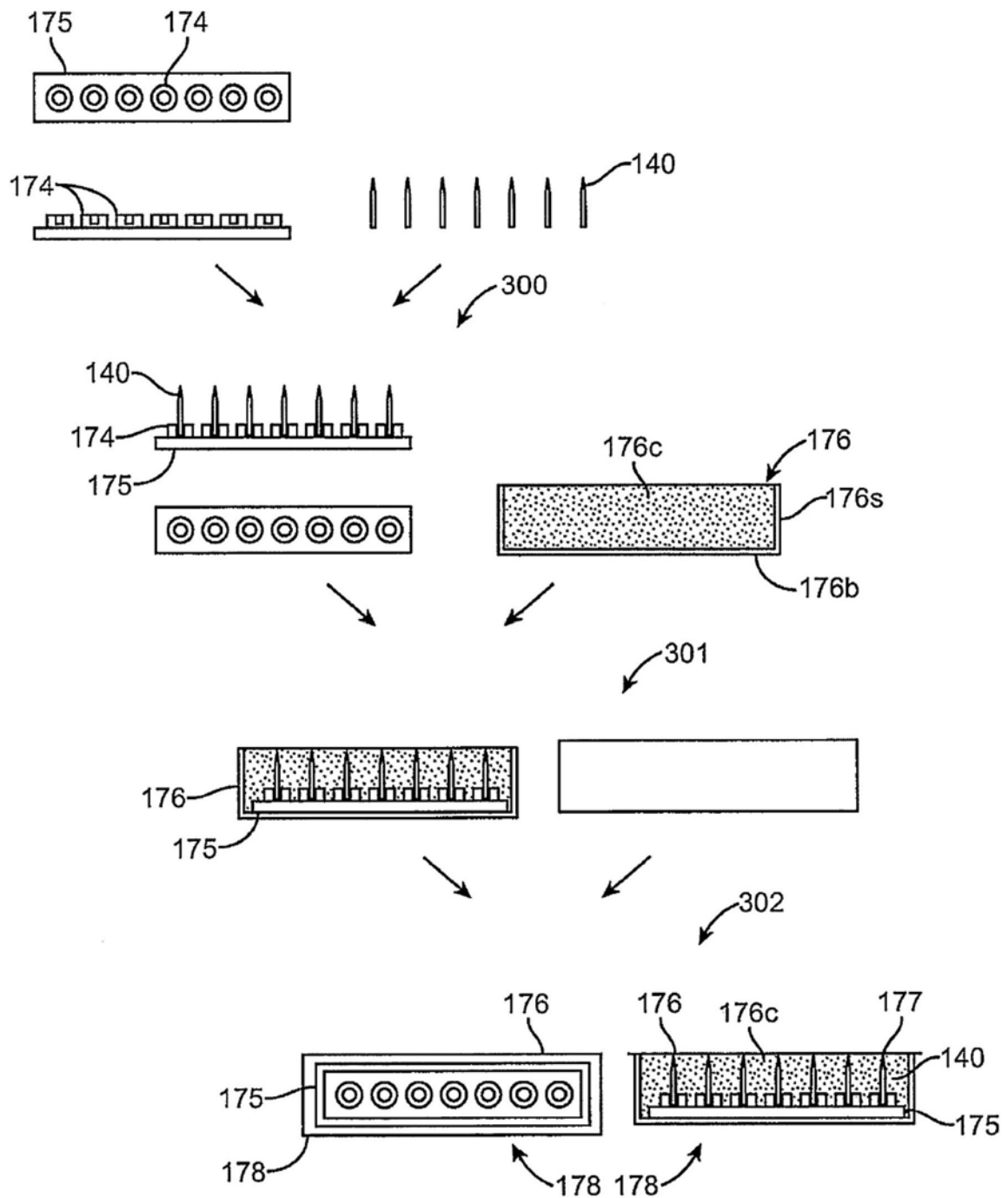


图19

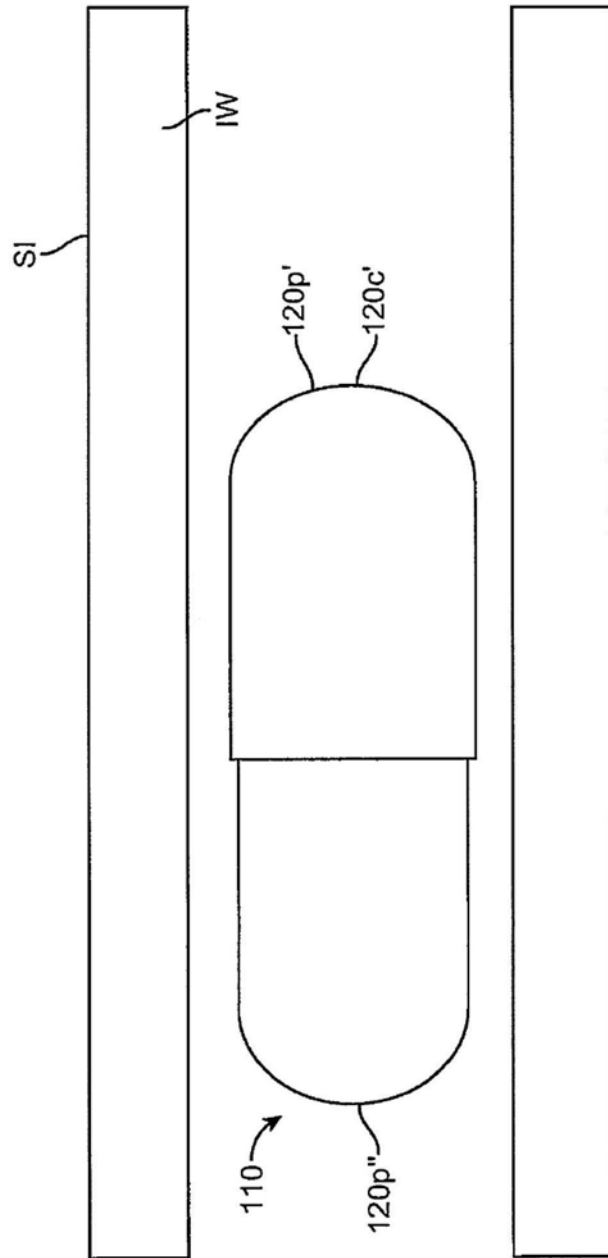


图20a

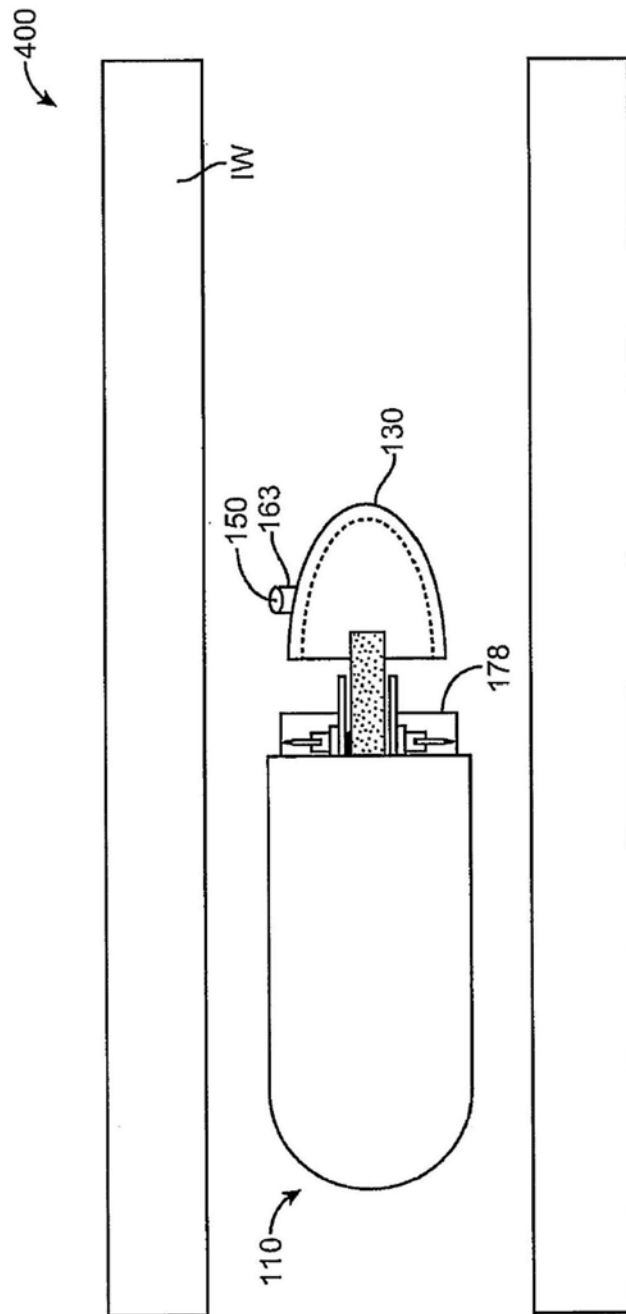


图20b

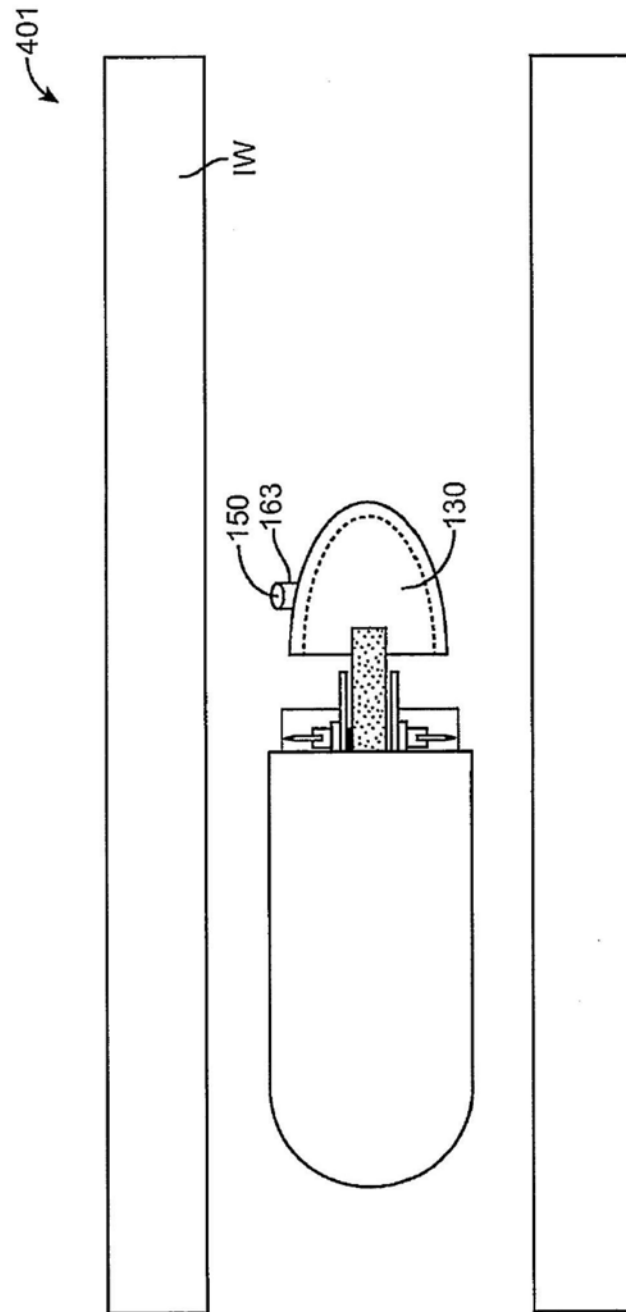


图20c

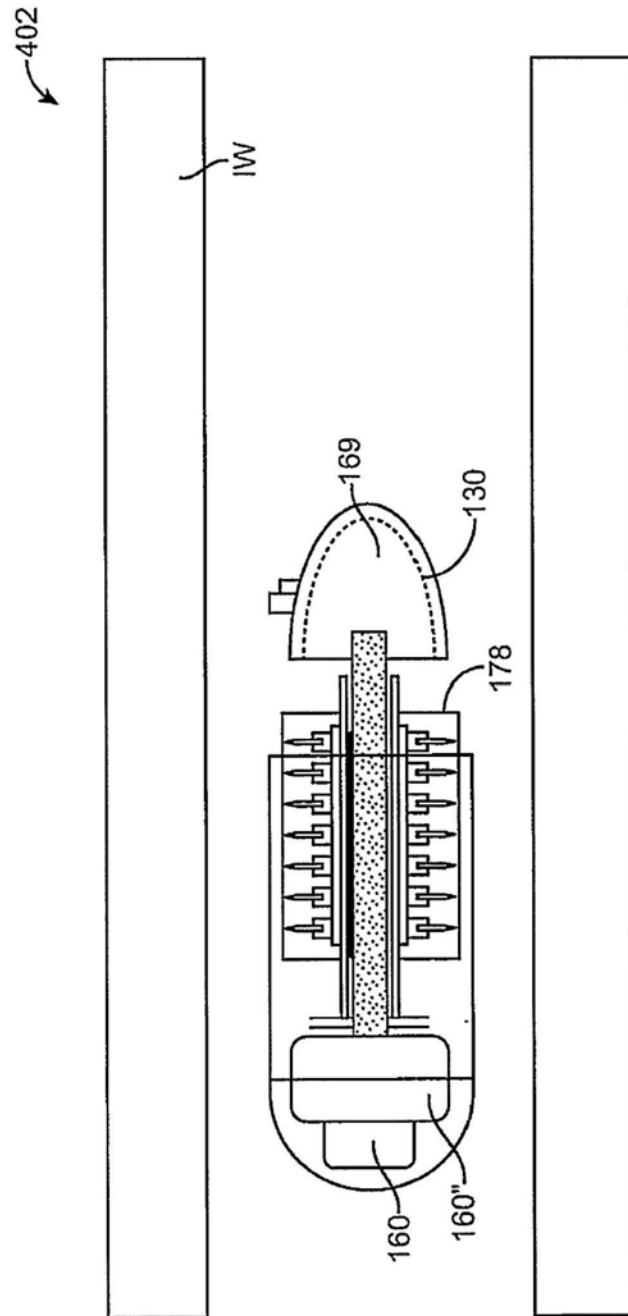


图20d

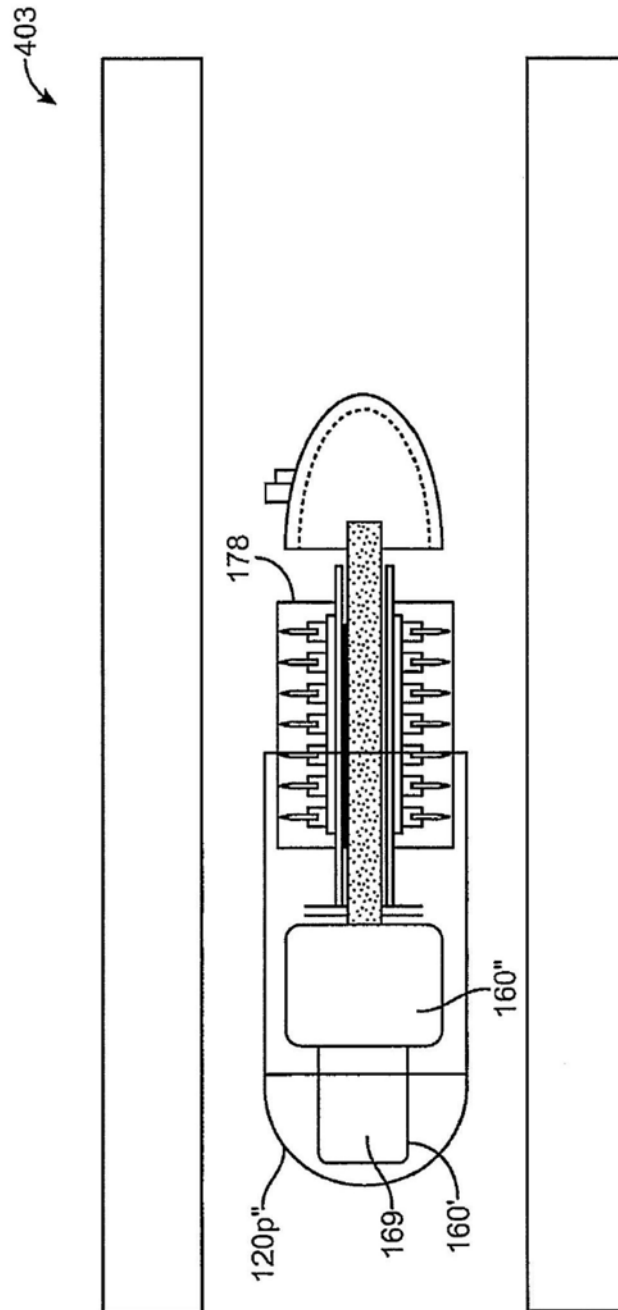


图20e

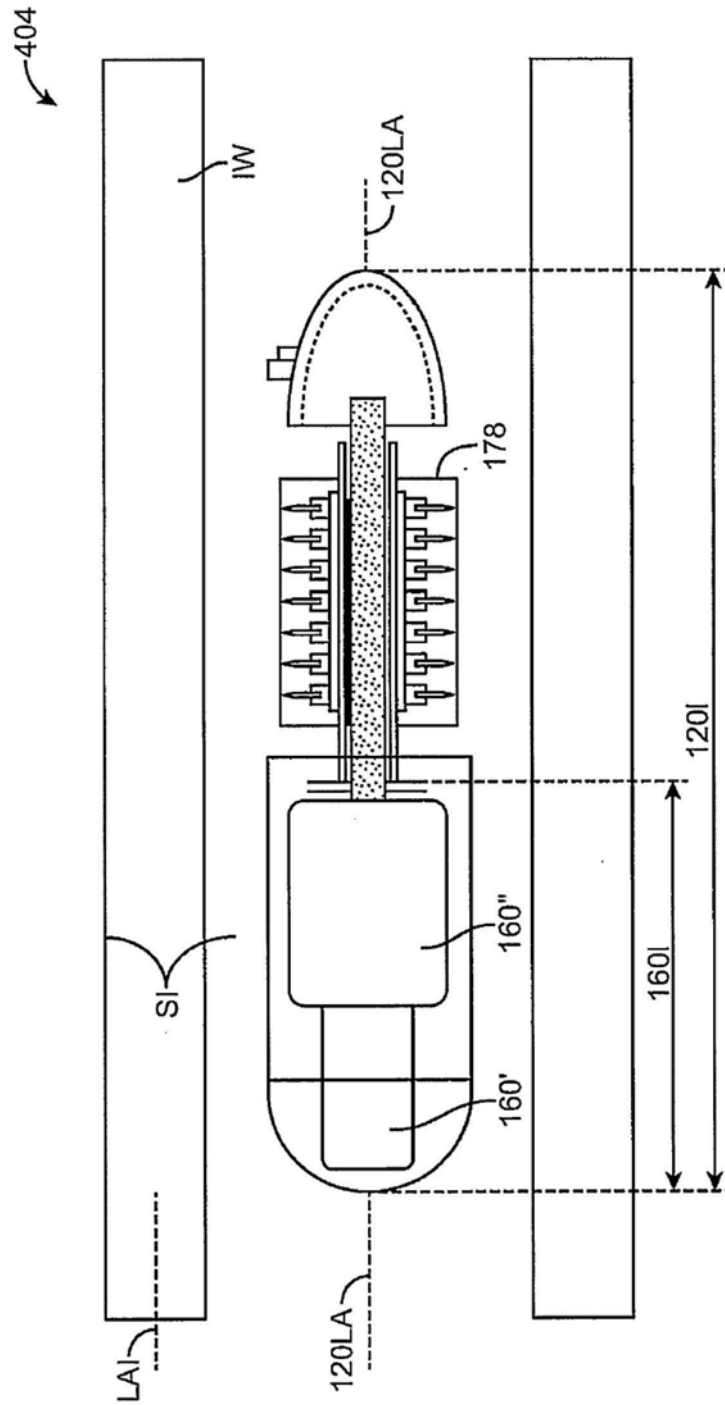


图20f

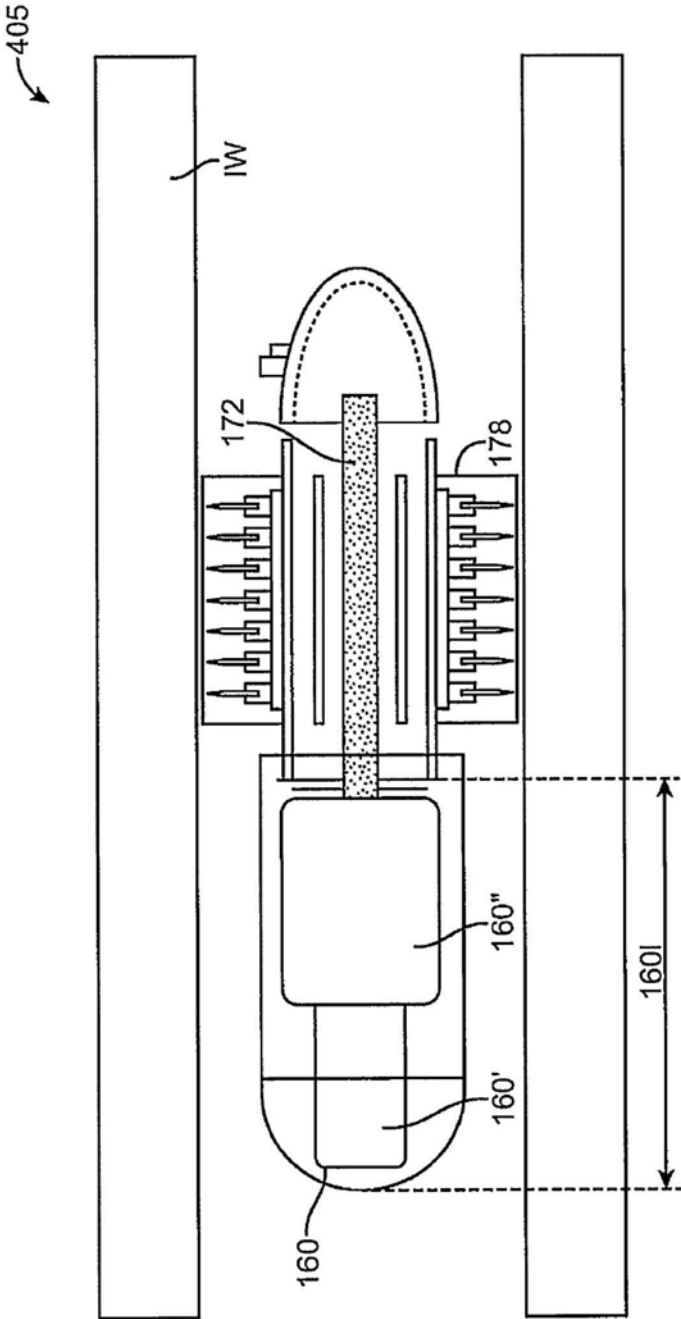


图20g

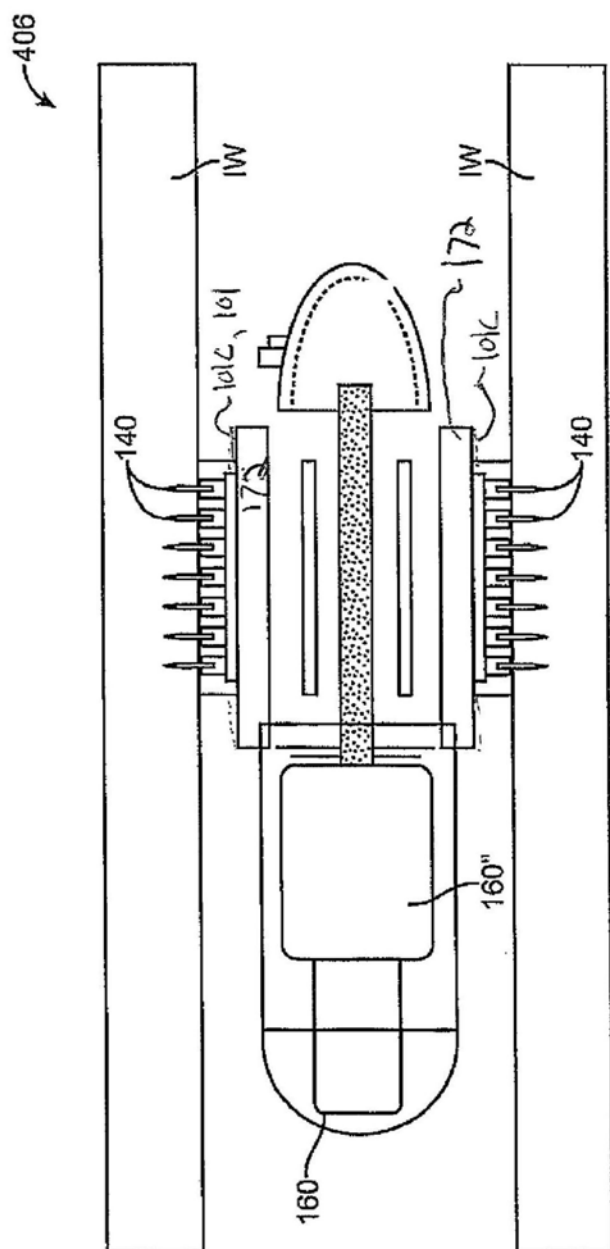


图20h

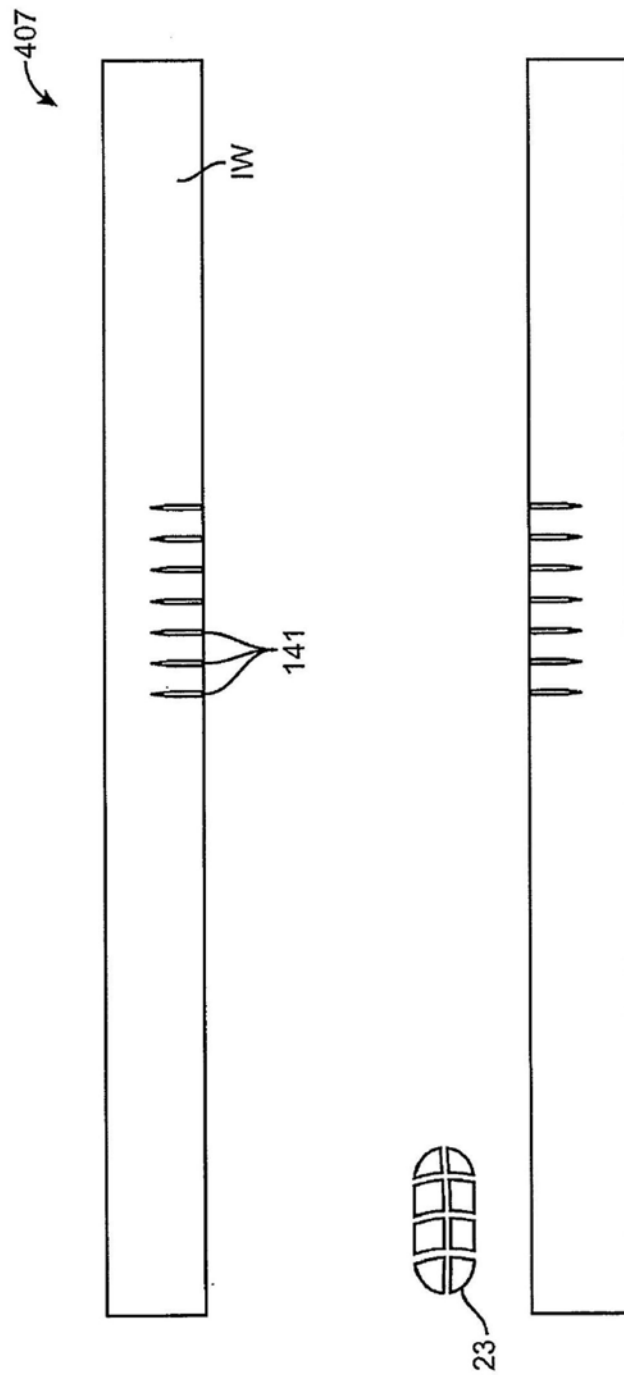


图20I

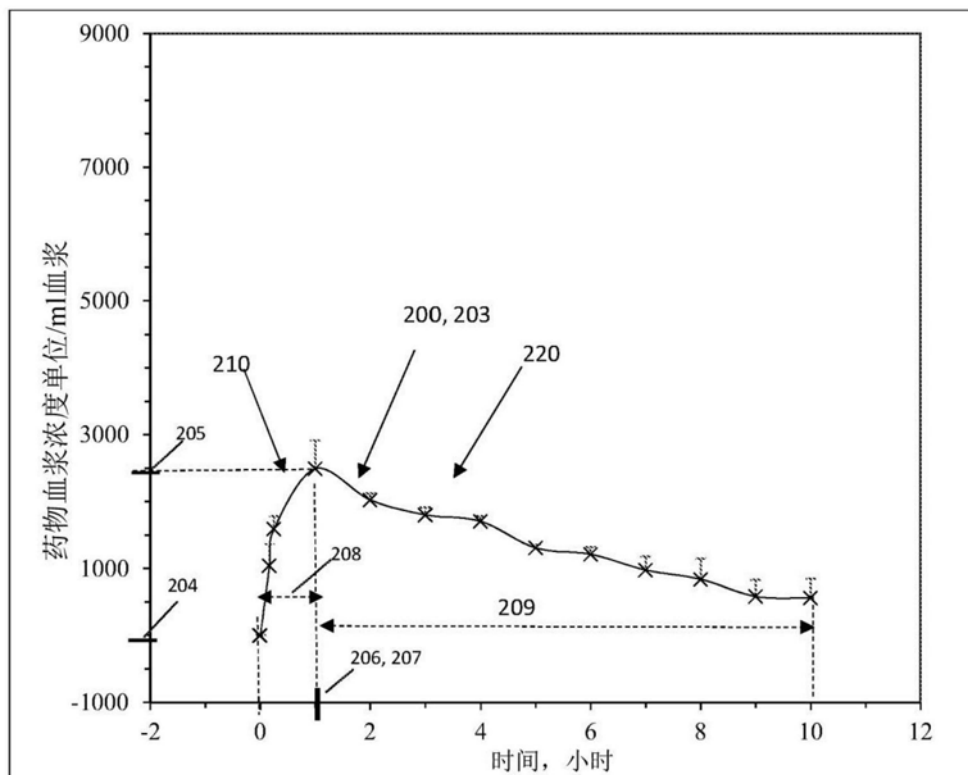


图21.通过可吞咽胶囊的实施方案递送的治疗剂的血浆浓度-时间曲线。

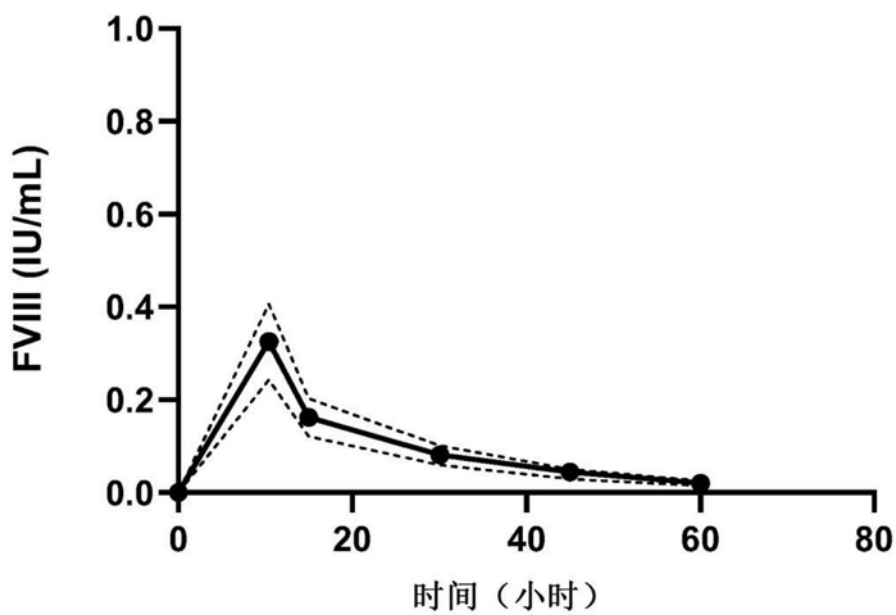


图22.使用可吞咽胶囊的实施方案递送100IU/Kg FVIII (ADYNOVATE)的血浆浓度-时间曲线。

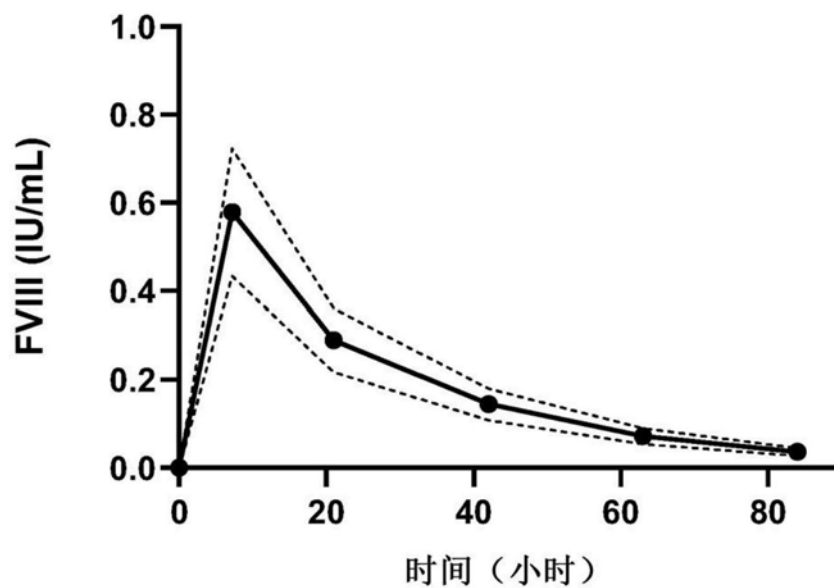


图23. 使用可吞咽胶囊的实施方案递送100IU/Kg FVIII (ESPEROCT) 的血浆浓度-时间曲线。

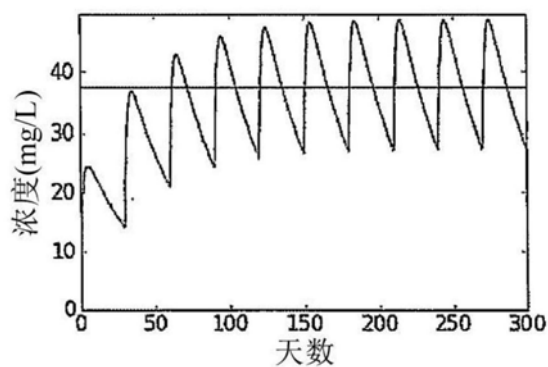


图24a以每两周的人数注射150mg剂量递送的阿利库单抗的模拟人血浆浓度曲线。

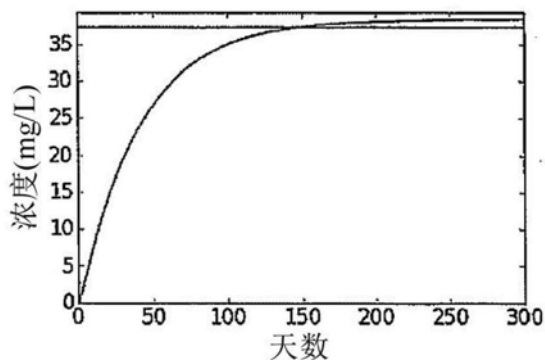


图24b使用本发明的可吞咽设备的实施方案,每天以10.5mg剂量递送的阿利库单抗的模拟人血浆浓度曲线。

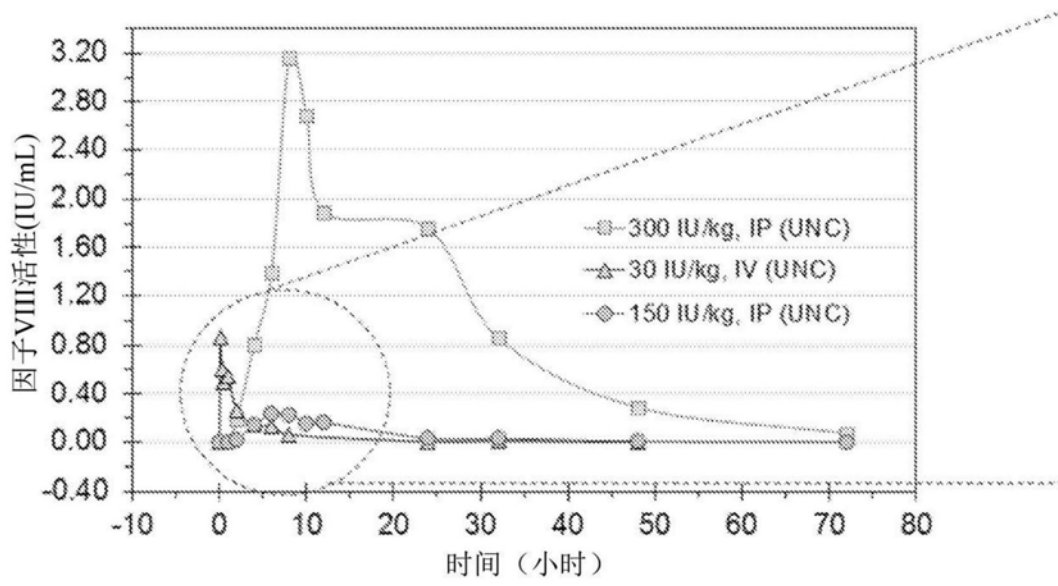


图25A

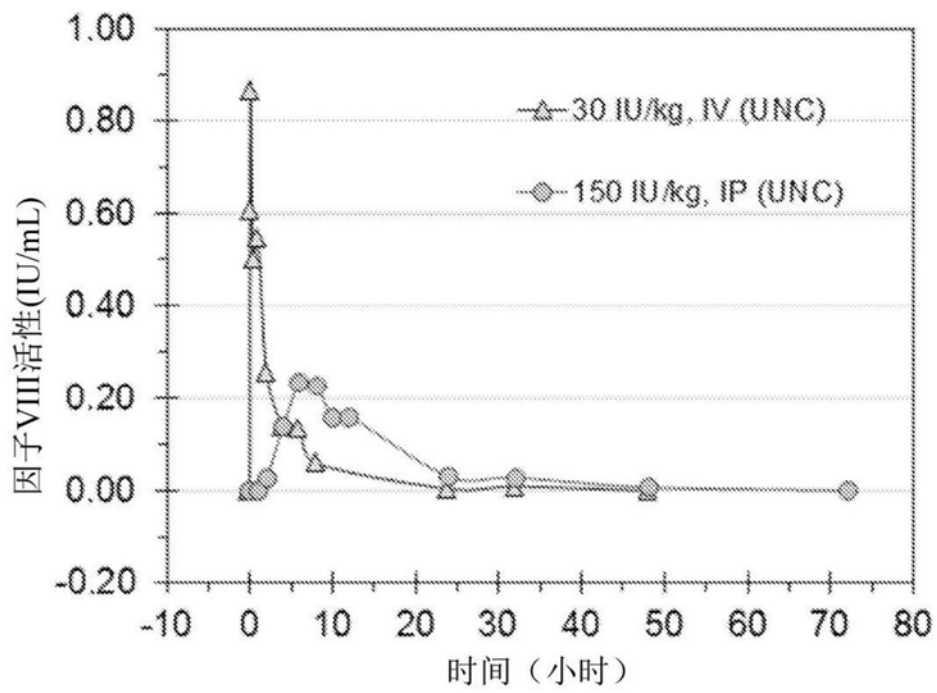


图25B

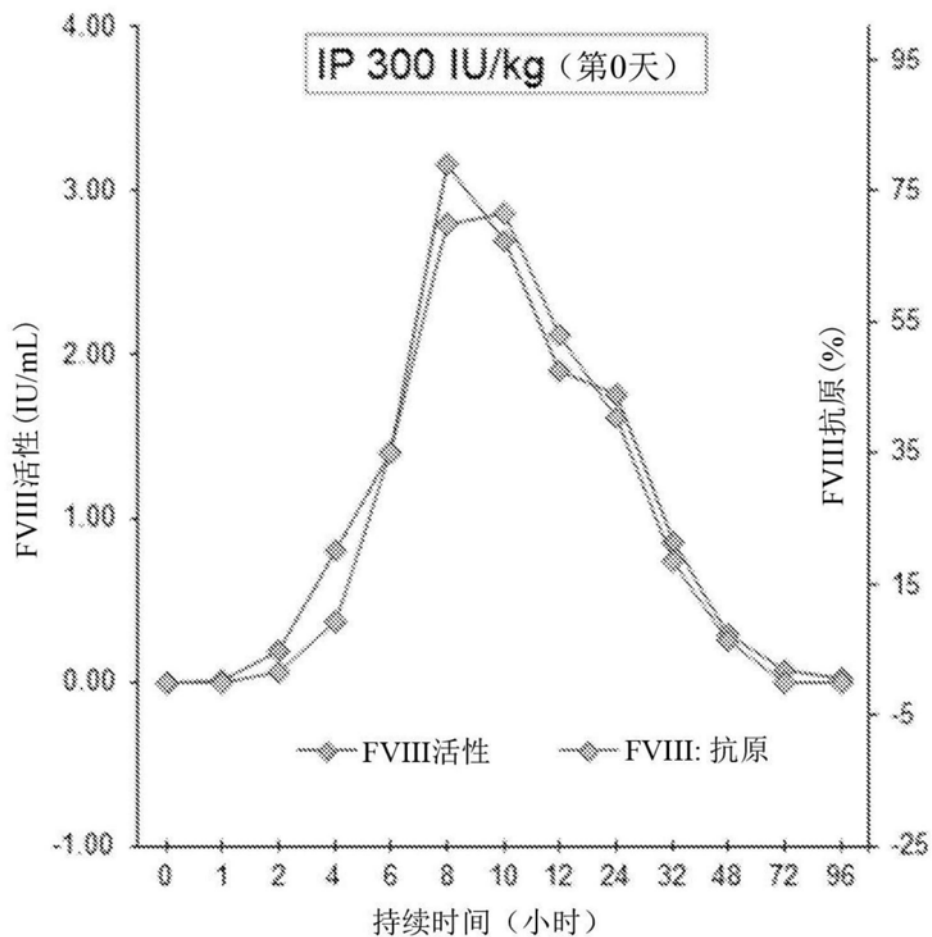


图26A

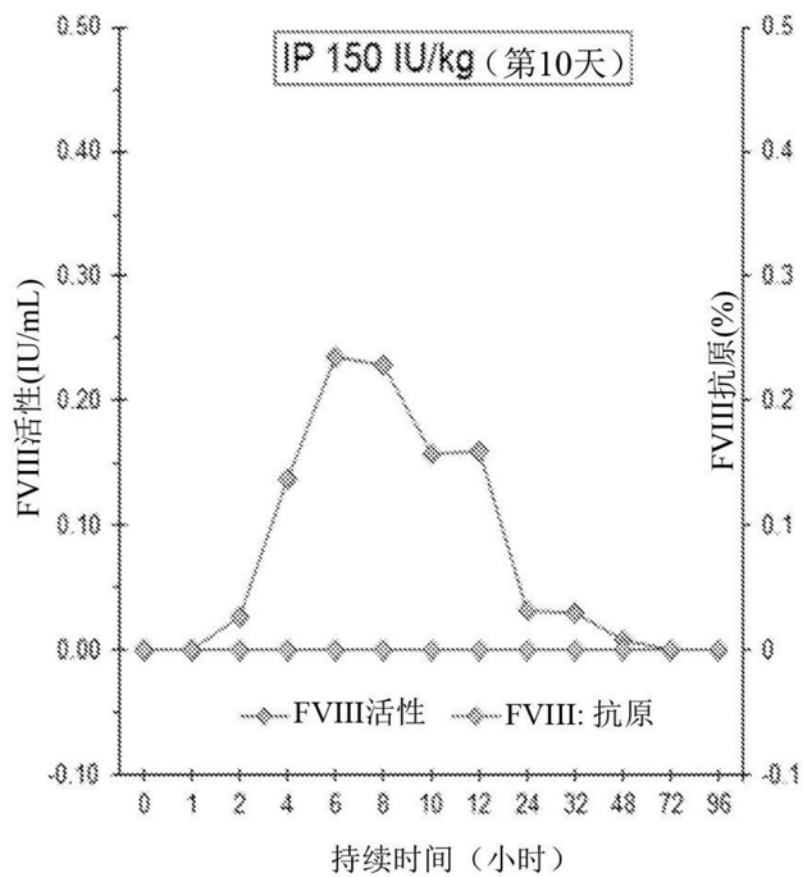


图26B

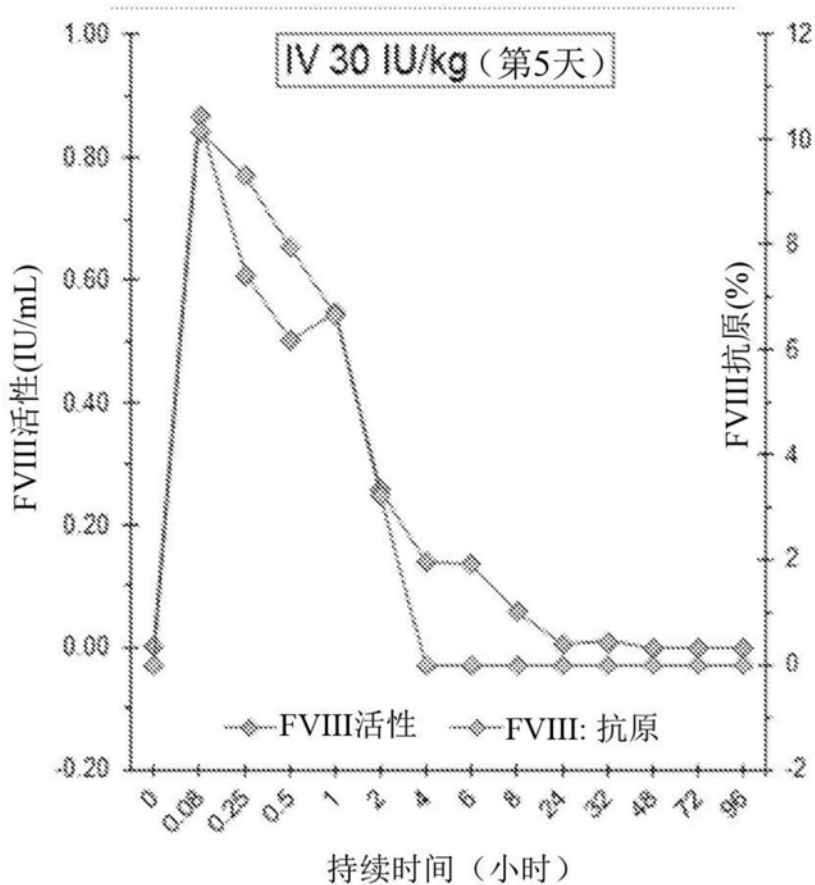


图26C

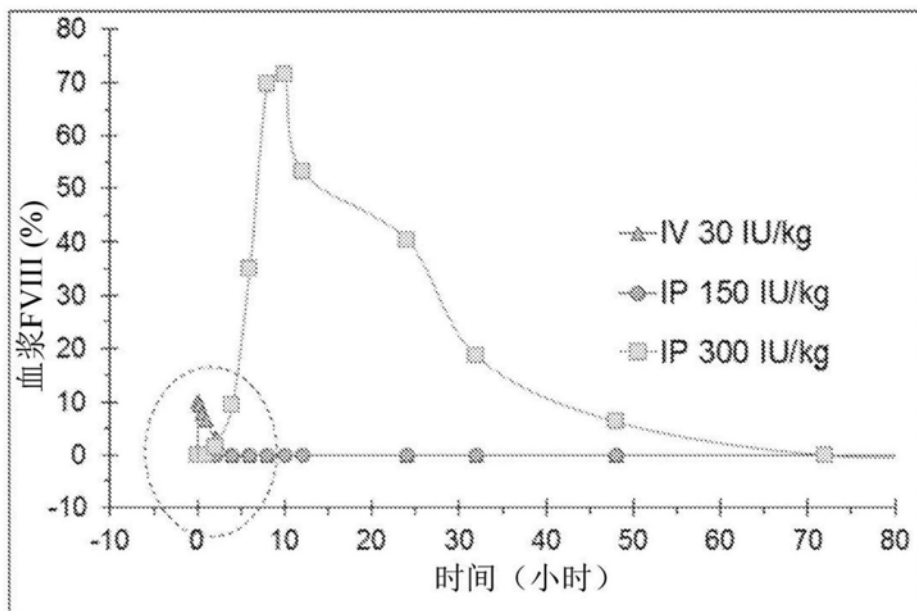


图27A

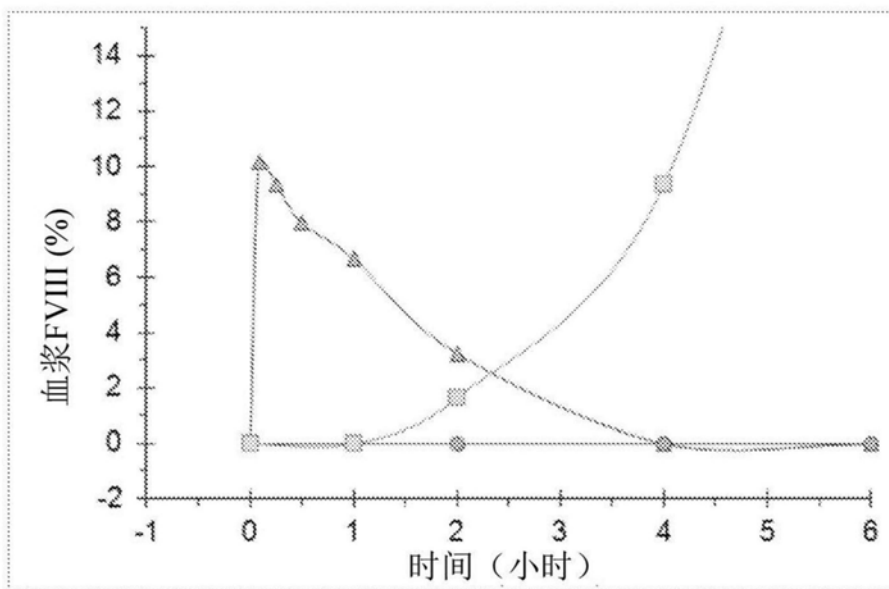


图27B

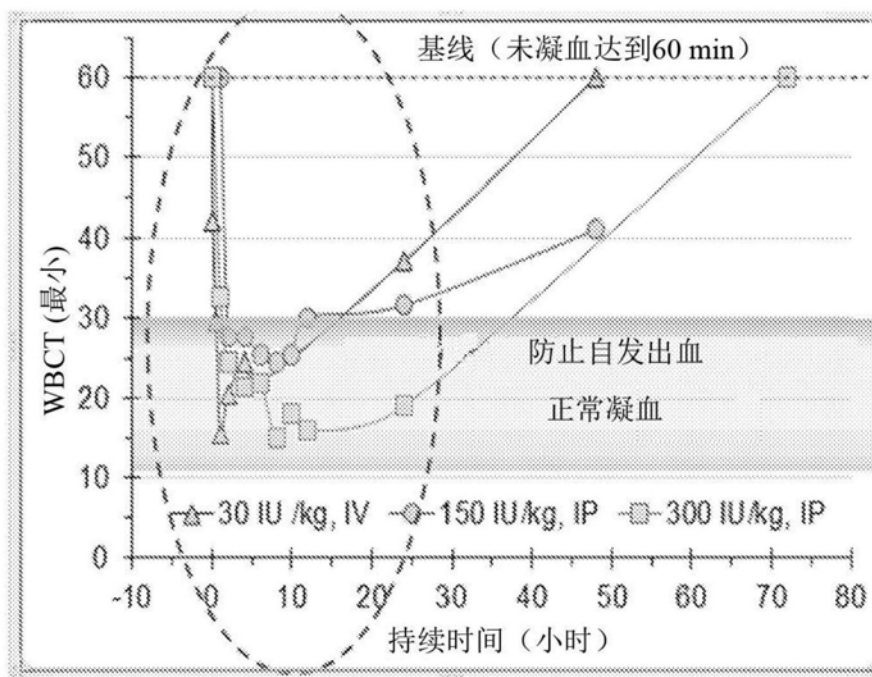


图28A

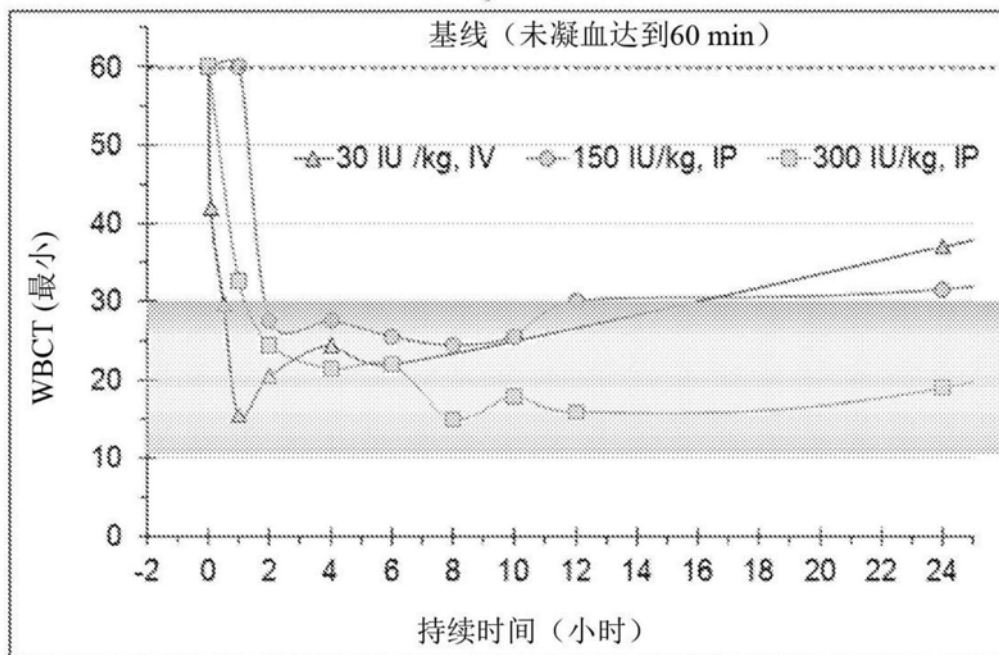


图28B

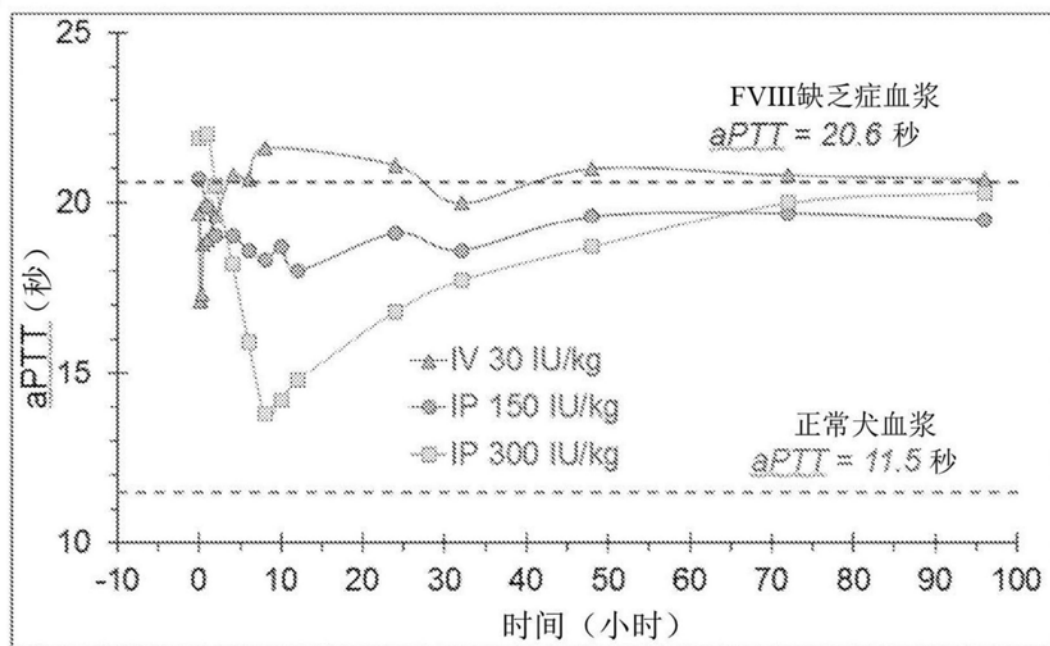


图29

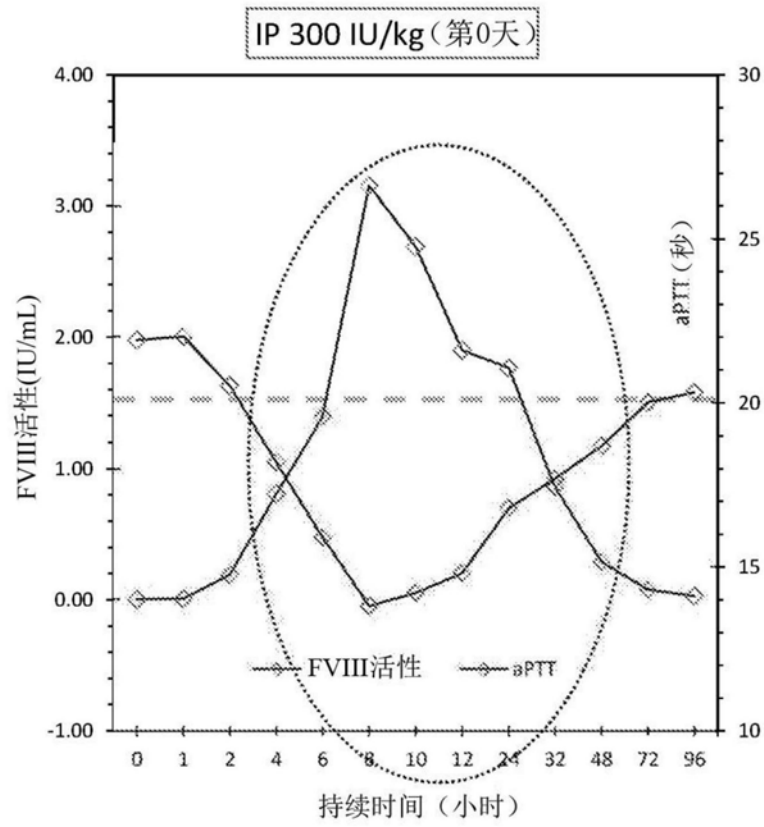


图30A

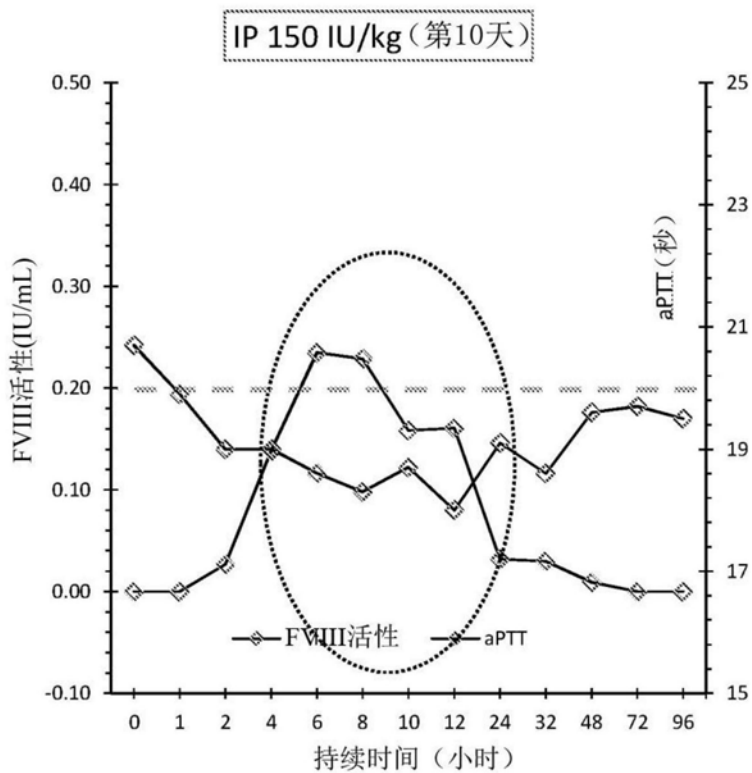


图30B

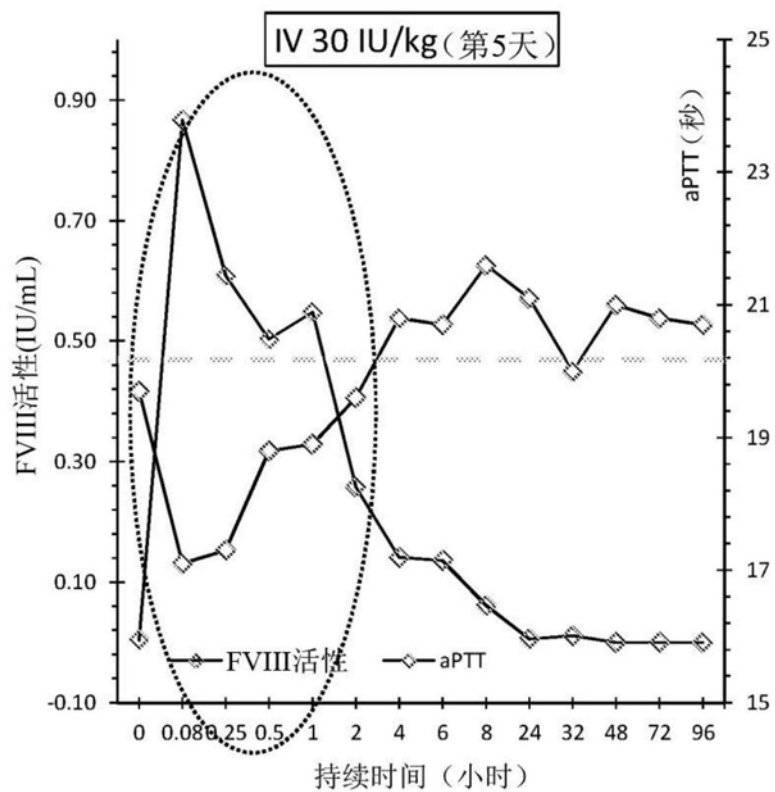


图30C

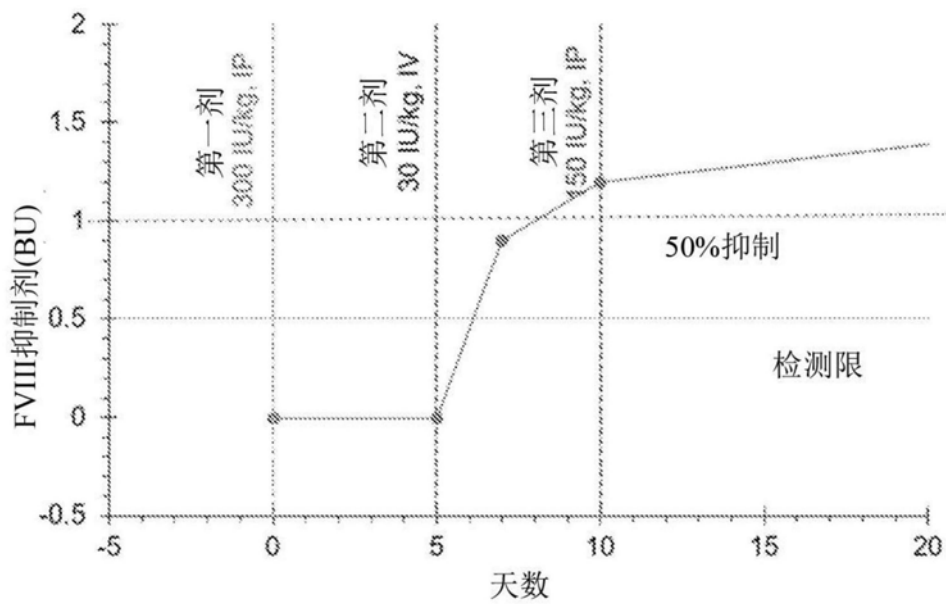


图31