



(12)发明专利申请

(10)申请公布号 CN 108055826 A

(43)申请公布日 2018.05.18

(21)申请号 201680050621.8

(22)申请日 2016.07.05

(30)优先权数据

62/188,408 2015.07.02 US

(85)PCT国际申请进入国家阶段日

2018.03.01

(86)PCT国际申请的申请数据

PCT/US2016/041013 2016.07.05

(87)PCT国际申请的公布数据

W02017/004623 EN 2017.01.05

(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·伊姆兰

(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 郑霞

(51)Int.Cl.

A61K 9/64(2006.01)

A61P 3/10(2006.01)

A61F 2/958(2006.01)

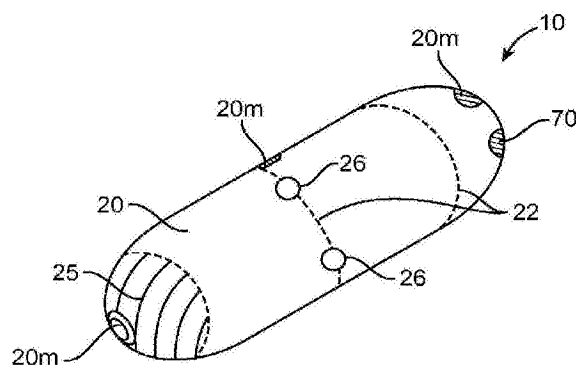
权利要求书5页 说明书35页 附图43页

(54)发明名称

用于使用可吞服药物递送装置递送到肠道内腔中的治疗药剂制剂

(57)摘要

本发明的实施例提供了用于在胃肠道内递送药物/治疗药剂的可吞服装置、制剂和方法。许多实施例提供了用于递送药剂的可吞服装置。特定的实施例提供了一种用于将药物递送到肠壁(IW)中的可吞服装置。实施例还提供了包含多种葡萄糖调节化合物(GRC)的制剂,所述药物制剂被配置成包含于胶囊内、从胶囊被推进到肠壁中并降解以将药物释放到血流中从而产生治疗效果。所述制剂能够可操作地耦合至具有第一配置和第二配置的递送装置,其中在所述第一配置下制剂被包含于胶囊内,而在所述第二配置下制剂被推出胶囊进入到肠壁中。特定的实施例提供了包含胰岛素、GLP-1和第三GRC的治疗制剂,其中第三化合物与胰岛素或GLP-1相互作用以在患者体内产生增强的治疗效果。



1. 一种包含多种葡萄糖调节化合物的治疗制剂,所述多种葡萄糖调节化合物至少包含胰岛素、GLP-1和第三化合物,所述第三化合物被配置用于与所述胰岛素或GLP-1相互作用以增强在患者体内的治疗效果,所述制剂成形为固体组织穿透构件,所述固体组织穿透构件被成形和配置用于在口服摄入后穿透并插入到肠壁中,其中在插入时,所述制剂并发地将所述多种葡萄糖调节化合物从所述肠壁释放到血流中。

2. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述制剂将所述多种葡萄糖调节化合物释放到所述血流中,以在比所述葡萄糖调节化合物中的至少一种的血管外注射剂量达到 C_{max} 的时间段更短的时间段内达到 C_{max} 。

3. 根据权利要求2所述的制剂,其中从所述治疗制剂释放的所述葡萄糖调节化合物中的至少一种的 t_{max} 是所述葡萄糖调节化合物中的所述至少一种的血管外注射剂量的 t_{max} 的约50%。

4. 根据权利要求2所述的制剂,其中从所述治疗制剂释放的所述葡萄糖调节化合物中的至少一种的 t_{max} 是所述葡萄糖调节化合物中的所述至少一种的血管外注射剂量的 t_{max} 的约30%。

5. 根据权利要求2所述的制剂,其中所述血管外注射是皮下注射或肌肉内注射。

6. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述制剂适于插入到小肠壁中。

7. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述组织穿透构件具有尖末端。

8. 根据权利要求7所述的制剂,其中所述组织穿透构件具有针状或飞镖状形状。

9. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述制剂中胰岛素的剂量在从约1至50单位的胰岛素的范围内。

10. 根据权利要求9所述的制剂,其中所述胰岛素的剂量在从约4至9单位的胰岛素的范围内。

11. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述GLP-1包含GLP-1类似物。

12. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述第三化合物选自胰高血糖素、GIP、肽YY、二甲双胍、DPP4、DPP4抑制剂和SGLT抑制剂。

13. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述第三化合物是肽YY。

14. 根据权利要求13所述的制剂,其中所述制剂中的肽YY的剂量在从约200 μ g至600 μ g的范围内。

15. 根据权利要求13所述的制剂,其中所述制剂中的肽YY的剂量足以在所述患者体内产生食欲抑制和/或增强由GLP-1产生的食欲抑制作用。

16. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述第三化合物是SGLT2抑制剂。

17. 根据权利要求16所述的制剂,其中所述制剂中的SGLT2抑制剂的剂量被配置用于使所述患者体内的HbA1c水平降低约0.2%至1.2%。

18. 根据权利要求16所述的制剂,其中所述SGLT2抑制剂是卡格列净。

19. 根据权利要求18所述的制剂,其中所述制剂中的卡格列净的剂量在从约100 μ g至500 μ g的范围内。

20. 根据权利要求16所述的制剂,其中所述SGLT2抑制剂是达格列净。

21. 根据权利要求20所述的制剂,其中所述制剂中的达格列净的剂量在从约5mg至10mg的范围内。

22. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述第三化合物是DDPP4抑制剂。
23. 根据权利要求22所述的制剂,其中所述DDPP4抑制剂是西他列汀。
24. 根据权利要求23所述的制剂,其中所述制剂中的西他列汀的剂量在从约20 μ g至100 μ g的范围内。
25. 根据权利要求22所述的制剂,其中所述DDPP4抑制剂是沙格列汀。
26. 根据权利要求25所述的制剂,其中所述制剂中的沙格列汀的剂量在从约5mg至10mg的范围内。
27. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述第三化合物是抑胃肽(GIP)。
28. 根据权利要求27所述的制剂,其中所述制剂中的GIP的剂量在从约50 μ g至250 μ g的范围内。
29. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述第三化合物是胰高血糖素。
30. 根据权利要求29所述的制剂,其中所述制剂中的胰高血糖素的剂量在从约5mg至2mg的范围内。
31. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述第三化合物包含选自艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽或他司鲁泰的GLP-1激动剂。
32. 根据权利要求31所述的制剂,其中所述GLP-1激动剂包含艾塞那肽并且所述剂量在从约1 μ g至10 μ g的范围内。
33. 根据权利要求31所述的制剂,其中所述GLP-1激动剂包含利拉鲁肽并且所述剂量在从约0.1mg至1mg的范围内。
34. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述制剂适于以可吞服胶囊口服递送。
35. 根据第34项所述的制剂,其中所述制剂适于可操作地耦合至具有第一配置和第二配置的递送装置,所述制剂在所述第一配置下被包含于所述胶囊内,而在所述第二配置下被推出所述胶囊并进入所述肠壁。
36. 根据权利要求35所述的制剂,其中所述递送装置包括具有扩张状态和未扩张状态的至少一个可扩张球囊,并且所述第一配置是所述未扩张状态,而所述第二配置是所述扩张状态。
37. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述制剂包含可生物降解材料,所述可生物降解材料在所述肠壁内降解以将所述多种葡萄糖调节化合物释放到所述血流中。
38. 根据权利要求37所述的制剂,其中所述可生物降解材料包含PGLA、PET、糖或麦芽糖。
39. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述制剂包含至少一种药用辅料。
40. 根据权利要求39所述的制剂,其中所述至少一种药用辅料包含粘结剂、防腐剂或崩解剂中的至少一种。
41. 根据权利要求40所述的制剂,其中所述粘结剂包含PEG。
42. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述组织穿透构件包含可生物降解材料,所述可生物降解材料在所述肠壁内降解以将所述多种葡萄糖调节化合物释放到所述血流中。
43. 根据权利要求42所述的制剂,其中所述可生物降解材料包含聚乙烯、PET麦芽糖或PGLA。
44. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述组织穿透构件中的葡萄糖调节化合物的重量

百分比包括介于约2%至15%之间。

45. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述组织穿透构件包括保持特征,用于在所述组织穿透构件插入之后将所述组织穿透构件保持在肠壁内。

46. 根据权利要求45所述的制剂,其中所述保持特征包括所述组织穿透构件的倒钩或倒锥部形状中的至少一个。

47. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述组织穿透构件包括成形区段,所述多种葡萄糖调节化合物所包含于所述成形区段中。

48. 根据权利要求47所述的制剂,其中所述成形区段具有圆柱形状或丸粒形状。

49. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述组织穿透构件具有足够的刚度以通过对所述组织穿透构件施加的力而被完全推进到肠壁中。

50. 根据权利要求1所述的制剂,其中通过插入到肠壁中来递送制剂所达到的 $C_{\max}$ 远大于当口服递送所述制剂而不插入到肠壁中时所达到的 $C_{\max}$ 。

51. 根据权利要求50所述的制剂,其中通过插入到肠壁中来递送制剂所达到的 $C_{\max}$ 比当口服递送所述制剂而不插入到肠壁中时所达到的 $C_{\max}$ 大至少约10倍。

52. 根据权利要求1所述的制剂,其中所述制剂被配置用于产生所述葡萄糖调节化合物中的至少一种的长期释放。

53. 根据权利要求52所述的制剂,其中所述长期释放在约24小时的时期内。

54. 根据权利要求33所述的制剂,其中插入到所述肠壁中的所述葡萄糖调节化合物中的所述至少一种的 $t_{1/2}$ 比不插入到所述肠壁中的口服摄入的胰岛素的 $t_{1/2}$ 大至少约10倍。

55. 一种用于将葡萄糖调节化合物递送至有需要的患者的方法,所述方法包括:

提供包含多种葡萄糖调节化合物的固体治疗制剂,所述多种葡萄糖调节化合物至少包含胰岛素、GLP-1和第三化合物,所述第三化合物被配置用于与所述胰岛素或GLP-1相互作用以增强在所述患者体内的治疗效果,所述制剂成形为组织穿透构件,所述组织穿透构件被配置成由可吞服胶囊携带并穿透和插入到肠壁中,其中在摄入时,所述胶囊推进到所述患者的小肠;以及

通过从可操作地耦合至所述组织穿透构件的可扩张装置将机械力施加到所述组织穿透构件的表面上,来将所述固体治疗制剂递送到所述小肠的壁中,其中在插入到所述肠壁中时,所述组织穿透构件通过所述组织穿透构件的降解保持并发地与所述多种葡萄糖调节化合物从所述肠壁释放到所述血流中。

56. 根据权利要求55所述的方法,其中所述第三化合物选自胰高血糖素、GIP、肽YY、二甲双胍、DPP4、DPP4抑制剂和SGLT抑制剂。

57. 根据权利要求55所述的方法,其中所施加的力由安放于所述可吞服胶囊内的可扩张装置产生。

58. 根据权利要求57所述的方法,其中所述可扩张装置包括可扩张构件或可扩张球囊。

59. 根据权利要求55所述的方法,其中所述组织穿透构件具有尖末端。

60. 根据权利要求59所述的方法,其中所述组织穿透构件具有针或飞镖形状。

61. 根据权利要求55所述的方法,其中所述第三化合物包含肽YY,并且所增强的治疗效果包括增加食欲抑制。

62. 根据权利要求55所述的方法,其中所述第三化合物包含SGLT2抑制剂,并且所增强

的治疗效果是降低所述患者的血糖水平。

63. 根据权利要求62所述的方法, 其中所述SGLT2抑制剂是卡格列净或达格列净。

64. 根据权利要求62所述的方法, 其中所述治疗效果是降低所述患者的HbA1c水平。

65. 根据权利要求64所述的方法, 其中所述患者的HbA1c水平降低约0.2%至1.2%。

66. 根据权利要求55所述的方法, 其中所述第三化合物包含SGLT2抑制剂, 并且所增强的治疗效果是降低所述患者的血糖水平。

67. 根据权利要求55所述的方法, 其中所述第三化合物是DDPP4抑制剂, 并且所增强的治疗效果是GLP-1的延长作用、所述患者的血糖控制的改善或所述患者的血糖水平的降低。

68. 根据权利要求67所述的方法, 其中所增强的治疗效果是所述患者的HbA1c水平的降低。

69. 根据权利要求68所述的方法, 其中所述患者的HbA1c水平降低约0.2%至1.2%。

70. 根据权利要求67所述的方法, 其中所述DDPP4抑制剂是西他列汀或沙格列汀。

71. 根据权利要求55所述的方法, 其中所述第三化合物是抑胃肽(GIP), 并且所增强的治疗效果是所述患者的血糖控制的改善或所述患者的血糖水平的降低。

72. 根据权利要求71所述的方法, 其中所增强的治疗效果是所述患者的HbA1c水平的降低。

73. 根据权利要求72所述的方法, 其中所述患者的HbA1c水平降低约0.2%至1.2%。

74. 根据权利要求55所述的方法, 其中所述第三化合物是胰高血糖素, 并且所增强的治疗效果是所述患者的血糖控制的改善或高脂血症的降低。

75. 根据权利要求55所述的方法, 其中所述第三化合物包含选自艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽或他司鲁泰的GLP-1激动剂, 并且所增强的治疗效果是GLP-1的延长作用、所述患者的血糖控制的改善或所述患者的血糖水平的降低。

76. 根据权利要求75所述的方法, 其中所增强的治疗效果是所述患者的HbA1c水平的降低。

77. 一种用于治疗糖尿病的方法, 所述方法包括:

向其有需要的患者提供包含多种葡萄糖调节化合物的固体治疗制剂, 所述多种葡萄糖调节化合物至少包含胰岛素、GLP-1和第三化合物, 所述制剂被成形为具有尖末端的组织穿透构件, 所述组织穿透构件被配置成由可吞服胶囊携带并穿透和插入到肠壁中, 其中在摄入时, 所述胶囊推进到所述患者的小肠;

通过将机械力施加到所述组织穿透构件的表面上来将所述固体治疗制剂递送到所述小肠的壁中, 其中在插入到所述肠壁中时, 所述组织穿透构件通过所述组织穿透构件的降解保持并发地将所述多种葡萄糖调节化合物从所述肠壁释放到所述血流中; 以及

利用全部三种葡萄糖化合物对所述患者的糖尿病产生治疗效果, 其中所述第三化合物与所述胰岛素或GLP-1相互作用以对所述糖尿病患者产生增强的治疗效果。

78. 根据权利要求77所述的方法, 其中所施加的力由安放于所述可吞服胶囊内的可扩张装置产生。

79. 根据权利要求78所述的方法, 其中所述可扩张装置包括可扩张构件或可扩张球囊。

80. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述组织穿透构件具有尖末端。

81. 根据权利要求80所述的方法, 其中所述组织穿透构件具有针或飞镖状形状。

82. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述第三化合物包含肽YY, 并且所增强的治疗效果包括增加食欲抑制或降低高脂血症。

83. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述第三化合物包含SGLT2抑制剂, 并且所增强的治疗效果是降低所述患者的血糖水平。

84. 根据权利要求83所述的方法, 其中所述SGLT2抑制剂是卡格列净或达格列净。

85. 根据权利要求83所述的方法, 其中所述治疗效果是所述患者的HbA1c水平的降低。

86. 根据权利要求86所述的方法, 其中所述患者的HbA1c水平降低约0.2%至1.2%。

87. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述第三化合物包含SGLT2抑制剂, 并且所增强的治疗效果是降低所述患者的血糖水平。

88. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述第三化合物是DDPP4抑制剂, 并且所增强的治疗效果是GLP-1的延长作用、所述患者的血糖控制的改善或所述患者的血糖水平的降低。

89. 根据权利要求88所述的方法, 其中所增强的治疗效果是所述患者的HbA1c水平的降低。

90. 根据权利要求89所述的方法, 其中所述患者的HbA1c水平降低约0.2%至1.2%。

91. 根据权利要求88所述的方法, 其中所述DDPP4抑制剂是西他列汀或沙格列汀。

92. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述第三化合物是抑胃肽(GIP), 并且所增强的治疗效果是所述患者的血糖控制的改善或所述患者的血糖水平的降低。

93. 根据权利要求92所述的方法, 其中所增强的治疗效果是所述患者的HbA1c水平的降低。

94. 根据权利要求93所述的方法, 其中所述患者的HbA1c水平降低约0.2%至1.2%。

95. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述第三化合物是胰高血糖素, 并且所增强的治疗效果是所述患者的血糖控制的改善或高脂血症的降低。

96. 根据权利要求77所述的方法, 其中所述第三化合物包含选自艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽或他司鲁泰的GLP-1激动剂, 并且所增强的治疗效果是GLP-1的延长作用、所述患者的血糖控制的改善或所述患者的血糖水平的降低。

97. 根据权利要求96所述的方法, 其中所增强的治疗效果是所述患者的HbA1c水平的降低。

用于使用可吞服药物递送装置递送到肠道内腔中的治疗药剂 制剂

相关申请的交叉引用

[0001] 本申请要求于2015年7月2日提交的标题为“Therapeutic Agent Preparations For Delivery Into A Lumen Of The Intestinal Tract Using A Swallowable Drug Delivery”的美国临时专利申请号62/188,408的优先权权益;上述申请出于所有目的而通过引用并入本文。

[0002] 本申请还是2014年7月23日提交的美国专利申请序列号14/339,108,以及题为“Device, System and Method for the Oral of Therapeutic Compounds”的美国临时申请号61/571,641的部分继续申请,所有这些申请出于所有目的而通过引用并入本文,其中美国专利申请序列号14/339,108为美国专利申请序列号13/538,728(现为美国专利号8,809,269)的继续申请,美国专利申请序列号13/538,728要求2011年6月29日提交的题为“Therapeutic Agent Preparation for Delivery Into a Lumen of The Intestinal Tract Using a Swallowable Drug Delivery Device”的美国临时专利申请序列号61/571,679的优先权权益。本申请还与2012年6月25日提交的美国申请序列号13/532,589(现为美国专利号9,149,617)有关,该美国申请序列号13/532,589出于所有目的而通过引用并入本文。

背景技术

[0003] 发明领域: 本发明的实施例涉及可吞服药物递送装置。更具体地,本发明的实施例涉及用于将药物递送到小肠的可吞服药物递送装置。

[0004] 虽然近年来已经越来越多地研发了用于治疗各种疾病的新药,但是许多药物因为其不能口服而在应用上受到限制。这是由于许多原因,包括:伴有包括胃刺激和出血在内的并发症的不良口服耐受性;药物化合物在胃里的分解/降解;以及药物的不良、缓慢或不稳定的吸收。常规的诸如静脉内递送和肌肉内递送等替代的药物递送方法具有许多缺点,包括:来自针刺的疼痛和感染风险;对使用无菌技术的需求;以及对将静脉导管长时期保持在患者体内的需求和相关风险。虽然已采用了诸如可植入式药物递送泵等其他药物递送方法,但这些方法需要装置半永久性地植入,并且可能仍然具有静脉注射递送的许多限制。因此,需要一种用于递送药物和其他治疗药剂的改进方法,包括需要用于治疗糖尿病和其他血糖调节障碍的胰岛素和其他治疗药剂的改进递送。

发明内容

[0005] 本发明的实施例提供了用于将药物和其他治疗药剂递送到身体中各个位置的装置、系统、套件和方法。许多实施例提供了一种用于在胃肠(GI)道内递送药物和其他治疗药剂的可吞服装置。特定的实施例提供了一种可吞服装置,诸如用于将药物和其他治疗药剂递送到小肠壁或其他胃肠器官壁中的胶囊。本发明的实施例对于在GI道内吸收不良、耐受不良和/或降解的药物和其他治疗药剂的递送尤其有用。此外,本发明的实施例可用于递送

先前仅能够或者优选地通过静脉内或者包括诸如肌肉内注射或皮下注射等各种非血管注射给药形式在内的其他肠胃外给药形式递送的药物。

[0006] 在本发明的一个方面,本发明提供了一种用于递送到肠道壁中的治疗药剂制剂,其中制剂包含治疗有效剂量的至少一种治疗药剂。该制剂具有形状和材料一致性以便包含于可吞服胶囊或其他可吞服装置中以及从胶囊递送到肠壁中以从肠壁内释放治疗药剂剂量。

[0007] 在另一实施例中,本发明提供了一种用于递送到诸如小肠壁等肠道壁中的治疗药剂制剂,其中制剂包含治疗有效剂量的至少一种治疗药剂。该制剂被配置成包含于可吞服胶囊中,并且可操作地耦合到具有第一配置和第二配置的致动器、可扩张球囊或其他装置。该制剂在第一配置下被包含于胶囊内,并且在第二配置下被推出胶囊并进入肠壁中将以治疗药剂递送到肠壁中。

[0008] 在其他实施例中,本发明提供了一种用于将治疗药剂递送到小肠壁中的方法,该方法包括吞服包含胶囊、致动器和治疗药剂制剂的实施例的药物递送装置。致动器响应于小肠中的诸如pH等条件,以便促动治疗药剂制剂向小肠壁中的递送。在具体实施例中,致动器可包含位于胶囊上的释放元件或包衣,该释放元件或包衣由小肠中的选定pH所降解。一旦所述元件或包衣被降解,其即引发通过一种或多种递送手段——诸如通过一个或多个球囊的扩张——对治疗药剂制剂的递送,所述一个或多个球囊可操作地耦合至组织穿透构件,所述组织穿透构件含有所述治疗药剂制剂并配置用于在球囊扩张时穿透并推进到肠壁中。一旦组织穿透构件处于肠壁中,它们即降解以将治疗药剂释放到血流中。由于治疗药剂制剂直接递送到小肠壁中,因此用于实现治疗药剂在血流或身体其他位置中的最高浓度的时间段(本文描述为 C_{max})短于用于在治疗药剂非血管地注射到体内(诸如通过肌肉内注射或皮下注射)时实现这样的最高浓度的对应时间段。在各个实施例中,用于通过使用本发明的一个或多个实施例(诸如可吞服装置的实施例)将治疗制剂插入到肠壁中而实现 C_{max} 的时间段可以是用于通过使用治疗药剂的非血管注射而实现 C_{max} 的时间段的80%、50%、30%、20%或者甚至10%。在其他实施例中,通过使用本发明的一个或多个实施例(诸如可吞服装置的实施例)将治疗制剂插入肠壁中所达到的 C_{max} 可大于通过采取在其中不将治疗药剂插入肠壁中的常规治疗药剂口服形式(例如,丸剂)所达到的 C_{max} 。在各个实施例中,通过使用本发明的一个或多个实施例(诸如可吞服装置的实施例)将治疗制剂插入肠壁中所达到的 C_{max} 可比当以丸剂或其他口服形式递送治疗药剂时大5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍或者甚至100倍。在其他相关实施例中,可以配置组合物以产生具有可选 $t_{1/2}$ 的治疗药剂长期释放,所述 $t_{1/2}$ 是使治疗药剂在血流或体内其他位置中的浓度在已达 C_{max} 之后达到其初始 C_{max} 值的一半所需的时间段。例如,所述可选 $t_{1/2}$ 可为6小时、或9小时、或12小时、或15小时、或18小时、或24小时。

[0009] 在另一方面,本发明提供了一种用于将药物或其他治疗药剂制剂递送到小肠或大肠或者胃肠道器官的其他器官的壁中的可吞服装置。所述装置包括:胶囊,其大小被设定为被吞服并通过胃肠道;可展开对准器,其安设于胶囊内,用于将胶囊的纵轴线与小肠的纵轴线对准;递送机构,其用于将治疗药剂递送到肠壁中;以及展开构件,其用于使对准器或递送机构中的至少一个展开。胶囊壁可通过与GI道中的液体接触而降解,但亦可包括外包衣或外层,该外包衣或外层仅在处于见于小肠中的较高pH下降解,并有助于防止下面的胶囊

壁在胶囊到达小肠之前就在胃内降解,在其到达小肠时药物递送通过包衣的降解而引发。在使用中,此类材料允许治疗药剂在诸如小肠等肠道的选定部分中的靶向递送。合适的外包衣可以包括各种肠溶包衣,诸如甲基丙烯酸和丙烯酸乙酯的各种共聚物。

[0010] 胶囊的另一实施例包括至少一个导管、安放所述至少一个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会包含空心针或其他类似的结构,并且将会具有内腔和用于穿透到肠壁中的可选深度的组织穿透端。在各个实施例中,所述装置可包括第二组织穿透构件和第三组织穿透构件,并且还设想到额外数目的组织穿透构件。每个组织穿透构件可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例中,组织穿透构件可对称地分布在胶囊的周边周围,以便在药物递送期间将胶囊锚固到肠壁上。在一些实施例中,整个组织穿透构件或其一部分(例如,组织穿透端)可由药物制剂本身制成。在这些实施例及相关实施例中,药物制剂可具有针或飞镖状结构(具有或不具有倒钩),配置用于穿透肠壁并被保持于肠壁中。

[0011] 组织穿透构件可由各种可生物降解材料(例如,PGLA、聚乙烯、麦芽糖或其他的糖)制成,以便在小肠内降解并从而提供在该组件被保持在肠壁中的情况下使组织穿透构件从肠壁脱离的故障安全机制。另外,在这些实施例及相关实施例中,胶囊的可选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的片块。此类实施例促进了装置通过GI道的穿过和排出。在特定实施例中,胶囊可以包括可生物降解材料的可控地降解的接缝,以便将胶囊分成可选大小和形状的片块以促进穿过GI道。接缝可以是预加应力的、穿孔的或者得到其他方式的处理以加速降解。使用可生物降解接缝在GI道中产生可吞服装置的受控降解的概念还可应用于其他可吞服装置,诸如可吞服摄像机,以促进穿过GI道并减小装置卡在GI道中的可能性。

[0012] 递送构件被配置用于将药物从胶囊经组织穿透构件内腔推进并到肠壁中。通常,递送构件的至少一部分可在组织穿透构件内腔中推进。递送构件可具有大小设定为适合在递送构件内腔之内的活塞结构或类似的结构。递送构件的远端(推进到组织中的端部)可具有柱塞元件,该柱塞元件推进组织穿透构件内腔中的药物并且还与内腔形成密封。柱塞元件可与递送构件成为一体或附接至递送构件。优选地,递送构件被配置成在针内腔中行进固定的距离,以便将固定剂量或计量剂量的药物递送到肠壁中。这可以通过对递送构件直径(例如,该直径向远端可以是渐缩的)的选择、组织穿透构件直径(可在其远端处缩窄)的选择、使用挡块和/或致动机构中的一个或多个来实现。对于具有由药物制成的组织穿透构件(例如,药飞镖(drug dart))的装置的实施例,递送构件适于将该飞镖推出胶囊并推入组织中。

[0013] 递送构件和组织穿透构件可以配置用于递送液体、半液体或固体形式或者全部三种形式的药物。固体形式的药物可以包括粉剂或丸粒。半液体可以包括浆剂或糊剂。药物可以包含于胶囊的空腔内,或者在液体或半液体的情况下,包含于封闭的储器内。在一些实施例中,胶囊可以包括第一药物、第二药物或第三药物(或者更多的药物)。此类药物可以包含于组织穿透构件内腔之内(在固体或粉剂的情况下)或者包含于胶囊主体内单独的储器中。

[0014] 致动机构可以耦合到组织穿透构件或者递送构件中的至少一个。该致动机构被配置用于将组织穿透构件向肠壁中推进可选距离以及推进递送构件以便递送药物,并继而将组织穿透构件从肠壁撤回。在各实施例中,致动机构可以包括预载弹簧机构,该预载弹簧机

构配置成通过释放元件来释放。合适的弹簧可以包括盘簧(包括锥形弹簧)和板簧,还设想到其他弹簧结构。在特定实施例中,弹簧可以是锥形的,以便减小弹簧在压缩状态下的长度——甚至使弹簧的压缩长度达到约若干个线圈(例如,两个或三个线圈)或者仅一个线圈厚度的程度。

[0015] 在特定实施例中,致动机构包含弹簧、第一运动转换器和第二运动转换器以及轨道构件。释放元件耦合至弹簧以保持弹簧处于压缩状态,以致释放元件的降解将弹簧释放。第一运动转换器被配置用于转换弹簧的运动,以便将组织穿透元件推入组织或撤出组织。第二运动转换器被配置用于转换弹簧的运动,以便将递送构件推入组织穿透构件内腔中。运动转换器由弹簧推动并沿着杆或者其他用于引导转换器路径的轨道构件而游走。它们(直接地或间接地)接合组织穿透构件和/或递送构件,以产生期望的运动。它们期望地配置用于将弹簧沿着其纵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,但还设想到其他方向上的转换。运动转换器可以具有楔形、梯形或者弯曲的形状,且还设想到其他形状。在特定实施例中,第一运动转换器可具有梯形的形状并且包括槽沟,该槽沟接合游走于槽沟中的组织穿透构件上的销钉。该槽沟可具有这样的梯形形状:其映射或者以其他方式对应于转换器的整体形状,并且起到在梯形的上坡部分期间里推动组织穿透构件并继而在下坡部分期间里将其拉回的作用。在一种变化形式中,运动转换器之一或全部两个运动转换器可以包含凸轮或凸轮状器件,该凸轮或凸轮状器件由弹簧来转动,并且接合组织穿透构件和/或递送构件。

[0016] 在其他变化形式中,致动机构还可以包含诸如螺线管或压电器件等机电器件/机构。在一个实施例中,压电器件可以包括具有非展开状态和展开状态的成形压电元件。该元件可被配置成在施加电压时进入展开状态,并继而在移除电压时返回到非展开状态。这个实施例和相关的实施例允许致动机构往复运动以便既推进组织穿透构件又继而将其撤回。

[0017] 释放元件耦合到致动机构或与致动机构相耦合的弹簧之中的至少一个。在特定实施例中,释放元件耦合到位于胶囊内的弹簧,以便保持弹簧处于压缩状态。释放元件的降解将弹簧释放,以促动致动机构。在许多实施例中,释放元件包含被配置成在暴露于小肠或大肠中的化学条件(诸如pH)时会降解的材料。通常,将释放元件配置成在暴露于小肠内的例如7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、8.0或更高的选定pH时降解。然而,还可以将其配置成响应于小肠内的其他条件而降解。在特定实施例中,可以将释放元件配置成响应于小肠中的流体内的特定化学条件——诸如在摄食(例如,高脂肪或高蛋白膳食)之后出现的化学条件——而发生降解。

[0018] 通过选择用于释放元件的材料、这些材料的交联量以及释放元件的厚度和其他尺寸,可以实现由小肠(或GI道中的其他位置)中的一种或多种条件而引起释放元件的生物降解。较少的交联量和/或较薄的尺寸可以增加降解速率,并且反之亦然。对于释放元件来说,合适的材料可以包括可生物降解材料,诸如被配置成在暴露于小肠内较高pH或其他条件时降解的各种肠溶材料。肠溶材料可以与一种或多种聚合物共聚合或者以其他方式与之相混合,以获得除生物降解之外的许多特定的材料性质。此类性质可包括但不限于刚度、强度、柔性和硬度。

[0019] 在特定实施例中,释放元件可以包括膜或插塞,该膜或插塞适合于导管之上或者以其他方式阻塞导管并将组织穿透构件保持在导管内部。在这些实施例及相关实施例中,

组织穿透构件耦合到弹簧加载式致动机构,使得当释放元件充分降解时,其释放出组织穿透构件,而组织穿透构件继而弹出导管之外以穿透到肠壁中。在其他实施例中,释放元件可以成形用于发挥将组织穿透构件保持就位的门锁的功能。在这些实施例及相关实施例中,释放元件可以位于胶囊的外部或内部上。在内部实施例中,胶囊和导管被配置成允许肠液进入胶囊内部以允许释放元件的降解。

[0020] 在一些实施例中,可以借助于传感器来促动致动机构,所述传感器诸如为pH传感器或其他化学传感器,这些传感器检测胶囊在小肠中的存在并且向致动机构发送信号(或者向耦合到致动机构的电子控制器发送信号以促动该机构)。pH传感器的实施例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,诸如在暴露于小肠内的pH或其他化学条件时会萎缩或扩张的聚合物。在相关实施例中,可扩张/可收缩传感器还可以通过使用源于传感器扩张或收缩的机械运动而构成致动机构本身。

[0021] 根据用于检测装置处于小肠(或胃肠道内其他位置)之中的另一实施例,传感器可以包括应变计或其他压力/力传感器,用来检测胶囊在肠道中特定位置内正经历的蠕动收缩的数目。在这些实施例中,胶囊的大小期望地设定为在蠕动收缩期间被小肠紧握。胃肠道内的不同位置具有不同数目的蠕动收缩。小肠具有介于每分钟12次至9次之间的收缩,该频率沿肠的长度下行而逐渐降低。因此,根据一个或多个实施例,对蠕动收缩的数目的检测不仅可以用来确定胶囊是否处于小肠内,而且还可以确定胶囊在肠内的相对位置。

[0022] 在一些实施例中,作为内部激活的药物递送的替代或补充,使用者可以借助于RF装置、磁装置或者本领域中已知的其他无线信号发送装置而外部地激活致动机构以递送药物。在这些实施例及相关实施例中,使用者可以使用手持装置(例如,手持RF装置),该手持装置不仅包括信号发送装置,而且还包括用于当所述装置处于小肠中或胃肠道中其他位置时通知使用者的装置。通过在可吞服装置上包含RF发射器以在装置处于小肠中或其他位置时向使用者发出信号(例如,通过用信号发送来自传感器的输入),可以实现后一种实施例。相同的手持装置还可被配置成当已经激活致动机构并且已经递送(一种或多种)选定的药物时提醒使用者。以这种方式,向使用者提供药物已经得到递送的确认。这样允许使用者采用其他适当的药物/治疗药剂,以及做出其他相关决定(例如,糖尿病患者是否进食和应当食用什么食物)。手持装置还可以配置用于向可吞服装置发送信号以越控致动机构并以此来阻止、延迟或加速药物递送。在使用中,此类实施例允许使用者基于其他症状和/或患者的行为(例如,进食、决定去睡觉、锻炼等)而进行干预以阻止、延迟或加速药物递送。

[0023] 使用者还可以在吞服胶囊后的选定时间段外部地激活致动机构。该时间段可以与让食物移动经过使用者的胃肠道抵达胃肠道内诸如小肠等特定位置的典型通行时间或通行时间范围相关。

[0024] 本发明的另一方面提供了用于使用本文所描述的可吞服装置的实施例递送到小肠壁(或肠道内的其他的壁)中的治疗药剂制剂。该制剂包含治疗有效剂量的至少一种治疗药剂。其可以包含固体、液体或两者的组合,并且可以包括一种或多种药用辅料。该制剂具有形状和材料一致性,以便包含于可吞服胶囊的实施例中,从胶囊递送到肠壁中并在该壁内降解以释放治疗药剂剂量。该制剂还可以具有可选的表面积与体积比,以增强或者除此之外控制该制剂在小肠壁或其他体腔壁中的降解速率。在各个实施例中,制剂可被配置成耦合到诸如释放元件或致动机构等致动器,该致动器具有第一配置,在第一配置下制剂被

包含于胶囊中;以及第二配置,在其下制剂被推出胶囊并进入小肠壁中。制剂中的药物或其他治疗药剂的剂量可以从常规口服递送方法所需的剂量向下滴定,从而可以降低来自药物的潜在副作用。

[0025] 通常——但不一定必须如此——制剂将被成形或以其他方式配置成包含于诸如空心针等组织穿透构件的内腔中,该组织穿透构件被配置用于被推出胶囊并进入小肠壁中。制剂本身可以构成配置用于推进至小肠壁或肠道中其他内腔壁中的组织穿透构件。

[0026] 本发明的又一方面提供了用于使用可吞服药物递送装置的实施例将药物和治疗药剂递送到胃肠道壁中的方法。此类方法可以用来递送治疗有效量的多种药物和其他治疗药剂。这些药物和其他治疗药剂包括由于在胃内的化学分解而原本需要注射的许多大分子肽和蛋白质,例如生长激素、甲状旁腺素、胰岛素、干扰素以及其他类似化合物。可通过本发明实施例递送的适当药物和其他治疗药剂包括各种化疗剂(例如,干扰素)、抗生素、抗病毒药、胰岛素及相关化合物、胰高血糖素样肽(例如,GLP-1,艾塞那肽)、甲状旁腺素、生长激素(例如,IFG和其他生长因子)、抗癫痫剂、免疫抑制剂以及诸如各种抗疟疾剂等抗寄生虫剂。可以针对患者的体重、年龄、状况和其他参数来滴定特定药物的剂量。

[0027] 在各个方法实施例中,可以使用可吞服药物递送装置的实施例来递送用以治疗多种状况或治疗特定状况的多种药物(例如,用于治疗HIV AIDS的蛋白酶抑制剂混合物)。在使用中,此类实施例允许患者摒弃必须针对特定状况或多种状况采用多种药物的必要性。此外,它们还提供了促进使一个方案的两种或更多种药物被递送和吸收到小肠中并从而大约在同一时间吸收到血流中的手段。由于化学组成、分子量等的差异,药物可能以不同的速率经肠壁吸收,从而导致不同的药代动力学分布曲线。本发明的实施例通过在大约同一时间注入期望的药物混合物而解决了这个问题。这进而改善了选定的药物混合物的药代动力学并因此改善了其疗效。

[0028] 在另一方面,本发明提供了包含多种葡萄糖调节化合物(包括例如,胰岛素、GLP-1和至少第三化合物)的治疗制剂。选择第三化合物以在血糖降低、血糖调节、食欲控制/抑制或胰岛素和GLP-1的其他治疗效果中的一种或多种中产生协同效应。这样的协同效应进而提供了对诸如高血糖症、胰岛素抗性 or 高脂血症等与糖尿病(或其他血糖调节障碍)相关的各种状况的治疗。葡萄糖调节化合物可以包括降低血糖的也称为低血糖症化合物的那些化合物,以及升高血糖的那些化合物。它们还包括直接影响(例如,降低)和/或间接影响(例如,通过引起随后降低血糖水平的激素的分泌)血糖、激发或增强葡萄糖降低激素的作用(如肠降血糖素的DPP4抑制剂的情况)、降低食欲(如肽YY的情况)或者所有上述情况的那些化合物。根据一些实施例,其他葡萄糖调节化合物可以选自胰高血糖素、肽YY、GIP、二甲双胍、肽YY、二肽基肽酶-4 (DPP4)、DPP4抑制剂、钠/血糖协同转运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂及其类似物和衍生物。如本文所述,化合物可以被包含在组织穿透构件的实施例中和/或形成为组织穿透构件的实施例,该组织穿透构件如本文所述地被配置成从被配置用于插入到肠壁中的可吞服胶囊推进。一旦如此插入到肠壁中,组织穿透部件就降解以将葡萄糖调节化合物释放到血流中,如本文对其他治疗药剂所描述。在许多实施例中,组织穿透构件被配置成并发地释放多种葡萄糖调节化合物(例如,通过在用于配制组织穿透构件的相同材料中复合和/或混合所有化合物)。化合物并发地释放到小肠壁中并进而进入血流,有助于增进和增强两种或更多种化合物之间的协同效应(例如,增加血糖控制、食欲抑制等)。

[0029] 包含多种葡萄糖调节化合物的治疗制剂的一个实施例至少包括胰岛素、GLP-1和第三化合物。第三化合物被配置用于与胰岛素或GLP-1相互作用以增强在患者体内的治疗效果。该制剂成形为固体组织穿透构件,所述固体组织穿透构件被成形并配置成在口服摄入后穿透并插入到肠壁中。在插入时,制剂并发地将多种葡萄糖调节化合物从肠壁释放到血流中。第三化合物可以选自胰高血糖素、GIP、肽YY、二甲双胍、DPP4、DPP4抑制剂和SGLT抑制剂。而且,在又一些实施例中,组织穿透构件可以被配置成使得在插入时组织穿透构件将葡萄糖调节化合物释放到血流中,以在比至少一种葡萄糖调节化合物的血管外注射剂量达到 C_{max} 的时间段更短的时间段内达到 C_{max} ,该至少一种葡萄糖调节化合物在本文所述的一种或多种其他药代动力学参数方面得到改善。

[0030] 本发明的另一方面提供了一种用于将多种葡萄糖调节化合物递送至其有需要的患者的方法,该方法包括提供包含多种葡萄糖调节化合物的固体治疗制剂,该多种葡萄糖调节化合物至少包括胰岛素、GLP-1和第三化合物,第三化合物被配置用于与胰岛素或GLP-1相互作用以增强在患者体内的治疗效果。该制剂成形为组织穿透构件,该组织穿透构件被配置成由可吞服胶囊携带并穿透和插入肠壁中,其中在摄入时,胶囊推进至患者的小肠。继而,通过从可操作地耦合到组织穿透构件的可扩张装置将机械力施加到组织穿透构件的表面上,来将固体治疗制剂插入到小肠的壁中,其中在插入肠壁时,组织穿透构件通过组织穿透构件的降解保持并发地将多种葡萄糖调节化合物从肠壁释放到血流中。第三化合物与胰岛素或GLP-1相互作用以在改善血糖控制、降低血糖水平、减小高血糖症或低血糖症的周期或程度、降低糖化血红蛋白水平、降低胰岛素抗性、保存 α 或 β 细胞或者降低高脂血症中的一种或多种中为患者产生增强的治疗效果。第三化合物可以选自胰高血糖素、GIP、肽YY、二甲双胍、DPP4、DPP4抑制剂和SGLT抑制剂。

[0031] 本发明的这些实施例和方面以及其他实施例和方面的进一步细节将参考附图在下面更加充分地描述。

附图说明

[0032] 图1a是示出可吞服药物递送装置的一个实施例的侧视图。

[0033] 图1b是示出包括可吞服药物递送装置的系统的实施例的侧视图。

[0034] 图1c是示出包括可吞服药物递送装置和一套使用说明的套件的一个实施例的侧视图。

[0035] 图1d是示出包括药物储器的可吞服药物递送装置的一个实施例的侧视图。

[0036] 图2是图示可吞服药物递送装置的一个实施例的侧视图,该可吞服药物递送装置具有用于将组织穿透构件推入组织的弹簧加载式致动机构。

[0037] 图3是图示可吞服药物递送装置的一个实施例的侧视图,该可吞服药物递送装置具有弹簧加载式致动机构,该致动机构具有第一运动转换器。

[0038] 图4是图示可吞服药物递送装置的一个实施例的侧视图,该可吞服药物递送装置具有弹簧加载式致动机构,该致动机构具有第一运动转换器和第二运动转换器。

[0039] 图5是图示第一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。

[0040] 图6是图示可吞服药物递送装置的一个实施例的截面图,该可吞服药物递送装置具有单一组织穿透构件和用于推进该组织穿透构件的致动机构。

[0041] 图7a是图示可吞服药物递送装置的一个实施例的截面图,该可吞服药物递送装置具有多个组织穿透构件和用于推进所述组织穿透构件的致动机构。

[0042] 图7b是图示图7a的实施例的组织穿透构件的展开的截面图,该展开用于将医药递送到递送部位以及在递送期间将该装置锚固在肠壁内。

[0043] 图8a-图8c是图示药物递送装置在小肠中的定位和组织穿透构件用以递送药物而展开的侧视图;图8a示出了在组织穿透构件展开之前处于小肠中的装置,其中释放元件完好无缺;图8b示出了在释放元件已降解并且组织穿透元件已展开时处于小肠中的装置;并且图8c示出了在组织穿透元件已缩回并且药物已得到递送时处于小肠中的装置。

[0044] 图9a示出了包括胶囊的可吞服药物递送装置的一个实施例,该胶囊具有可生物降解的接缝,该接缝被定位用于产生胶囊在胃肠道中的受控降解。

[0045] 图9b示出了已经在胃肠道中降解成更小片块后的图9a的实施例。

[0046] 图10示出了具有包括用于加速胶囊生物降解的孔隙和/或孔眼的可生物降解接缝的胶囊的一个实施例。

[0047] 图11是图示对可吞服药物递送装置的实施例的使用的侧视图,包括装置在胃肠道中的通行和该装置用以递送药物的操作。

[0048] 图12a和图12b是图示用于可吞服药物递送装置的胶囊的一个实施例的侧视图,该胶囊包括帽和涂有pH敏感性可生物降解包衣的主体,图12a示出了处于未组装状态的胶囊,而图12b示出了处于已组装状态的胶囊。

[0049] 图13a和图13b图示了未折叠的多球囊组装件的实施例,所述多球囊组装件包括展开球囊、对准球囊、递送球囊和各种连接管;图13a示出了单拱顶配置的展开球囊的组装件的一个实施例;并且图13b示出了双拱顶配置的展开球囊的组装件的一个实施例;并且

[0050] 图13c是图示可用于包括对准器球囊在内的本文所述球囊的一个或多个实施例的嵌套球囊配置的实施例的透视图。

[0051] 图14a-图14c是图示多隔室展开球囊的实施例的侧视图;图14a示出了在分离阀关闭情况下处于未膨胀状态的球囊;图14b示出了在阀打开情况下的球囊和化学反应物的混合;并且图14c示出了处于膨胀状态的球囊。

[0052] 图15a-图15g是图示用于折叠多球囊组装件的方法的侧视图,每幅图中的折叠配置都适用于单拱顶配置和双拱顶配置的展开球囊,不同之处在于:图15c涉及为双拱顶配置所特有的折叠步骤;而图15d涉及为双拱顶配置所特有的最终折叠步骤;图15e涉及为单拱顶配置所特有的折叠步骤;而图15f和图15g是涉及为单拱顶配置所特有的最终折叠步骤的正交视图。

[0053] 图16a和图16b是图示具有附接的递送组装件的最终折叠的多球囊组装件的实施例的正交视图。

[0054] 图17a和图17b是图示插入胶囊中的最终折叠的多球囊组装件的实施例的正交透视图。

[0055] 图18a是组织穿透构件的一个实施例的侧视图。

[0056] 图18b是图示组织保持特征的放置的组织穿透构件的一个实施例的仰视图。

[0057] 图18c是具有套管针末端和倒锥形轴杆的组织穿透构件的一个实施例的侧视图。

[0058] 图18d是具有单独的含有药物的区段的组织穿透构件的一个实施例的侧视图。

[0059] 图18e和图18f是示出具有成形的含有药物的区段的组织穿透构件的一个实施例的组装的侧视图。图18e示出了组装之前的组织穿透构件和成形的药物区段；而图18f示出了组装之后的组织穿透构件和成形的药物区段。

[0060] 图19提供了用于组装递送组装件的一个实施例的组件和步骤的各种视图。

[0061] 图20a-图20i提供了图示用于将医药递送到肠壁的可吞服装置的操作方法的各种视图。

具体实施方式

[0062] 本发明的实施例提供了用于将医药递送到体内各个位置的装置、系统和方法。如本文所使用的术语“医药”是指任何形式的药用制剂，其可包括药物或其他治疗药剂以及一种或多种药用辅料。许多实施例提供了用于在胃肠(GI)道内递送医药的可吞服装置。特定的实施例提供了诸如胶囊等可吞服装置，用于将医药递送到小肠或其他胃肠器官的壁。如本文所使用的“GI道”是指食管、胃、小肠、大肠和肛门，而“肠道”是指小肠和大肠。本发明的各个实施例可被配置和布置用于医药向肠道以及整个GI道中的递送。

[0063] 现参照图1-图11，用于将医药100递送到诸如小肠壁等肠道内的递送部位DS的装置10的实施例包括胶囊20，胶囊20包括至少一个导管30、位于所述至少一个导管中或者能够以其他方式在所述至少一个导管内可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。医药100在本文也称为制剂100，典型地包含至少一种药物或其他治疗药剂101，并且可包括一种或多种本领域已知的药用辅料。递送构件50和机构60中的一个或多个可共同构成用于将医药100递送到肠道壁中的装置。本文设想到的其他递送装置包括一个或多个可扩张球囊(例如，递送球囊172)或本文描述的其他可扩张装置/构件。

[0064] 装置10可配置用于液体、半液体或固体形式的医药100或所有三种形式的医药100的递送。固体形式的医药/制剂100可包括粉剂或丸粒形式二者。半液体形式可包括浆剂或糊剂。无论何种形式，制剂100都期望地具有形状和材料的一致性，从而允许医药被推出该装置，进入肠壁(或胃肠道内的其它内腔壁)，并继而在肠壁内降解以释放药物或其它治疗药剂101。材料一致性可包括制剂(在体液中)的硬度、孔隙度和溶解度中的一项或多项。材料一致性可通过以下的一项或多项来实现：i) 用于制作该制剂的压实力；ii) 本领域已知的一种或多种药用崩解剂的使用；iii) 其它药用辅料的使用；iv) 制剂的颗粒大小和分布(例如，微粉化颗粒)；以及v) 微粉化和本领域已知的其它颗粒成型方法的使用。制剂100的合适形状可包括圆柱形、立方形、矩形、锥形、球形、半球形及其组合。另外，还可以选择形状以便限定制剂100的特定表面积和体积，并从而限定这两者之间的比率。表面积与体积的比率进而可用于实现在GI道内的肠壁或其它内腔壁中的选定降解速率。较大的比率(例如，每单位体积较大的表面积量)可用于实现更快的降解速率，而反之亦然。在特定的实施例中，表面积与体积比率可在约1:1至100:1的范围之内，具体实施例中为2:1、5:1、20:1、25:1、50:1和75:1。制剂/医药100通常将会预先装进组织穿透构件40的内腔44之内，但也可包含在胶囊20的内部24之中的另一位置处，或者在液体或半液体的情况下包含在封闭的储器27内。该医药可以预成形以便适合于内腔之内或者例如以粉剂形式进行包装。通常，装置10将被配置用于递送作为医药100的一部分的单一药物101。然而在一些实施例中，装置10可以被配置用于多种药物101的递送，所述多种药物101包括第一药物、第二药物或第三药物，它们可

混合成单一的或多种医药100。对具有多种医药/药物的实施例来说,医药可包含于单独的组织穿透构件40之中或者包含在胶囊20内的单独隔室或储器27内。在另一实施例中,包含第一药物101的第一剂量102的医药100可装入(一个或多个)穿透构件40中,而第二剂量103的医药100(包含相同的或不同的药物101)可如图1b的实施例中所示那样涂覆到胶囊的表面25上。两种医药剂量102和103中的药物101可以是相同的或不同的。以这种方式,可以实现相同或不同药物的双峰药代动力学释放。第二剂量103的医药100可具有肠溶包衣104,以便确保其在小肠中释放并且还实现医药100的延时释放。肠溶包衣104可包括本文描述的或本领域中已知的一种或多种肠溶包衣。

[0065] 用于将医药100递送到小肠壁中或胃肠道内其它位置的系统11可包括装置10,所述装置10包含一种或多种医药100,用于一种或多种选定状况的治疗。在一些实施例中,该系统可包括手持装置13,本文将所述装置13描述为用于如图1b的实施例中所示那样与装置10进行通信。系统11还可配置成套件14,该套件14如图1c的实施例中所示,包括封装在包装12中的系统11和一套使用说明15。这些说明可向患者指出相对于诸如摄食或者对诸如血糖、胆固醇等的生理测量之类的一个或多个事件,应于何时采用该装置10。在这样的实施例中,套件14可包括多个装置10,它们包含用于选定的给药期(例如,根据所要治疗的状况为一天、一周或多周)的一个方案的医药100。

[0066] 胶囊20的大小设定为被吞服并穿过肠道。还可以根据要递送的药物的量和患者体重以及成人与小儿应用来调整所述大小。胶囊20包括内部容积24和外表面25,外表面25具有一个或多个孔径26,孔径26的大小适合于导管30。除装置10的其他组件(例如,致动机构等)之外,内部容积可包括一个或多个隔室或储器27。胶囊20的一个或多个部分可由本领域已知的各种生物相容性聚合物来制造,所述生物相容性聚合物包括各种可生物降解聚合物,其在优选实施例中可包括PGLA(聚乳酸-共-羟基乙酸)。其它合适的可生物降解材料包括本文描述的各种肠溶材料以及丙交酯、乙交酯、乳酸、羟基乙酸、对二噁烷酮、己内酯、三亚甲基碳酸酯、己内酯,及其掺合物和共聚物。如本文进一步详述,在各个实施例中,胶囊20可以包括可生物降解材料的接缝22,以便可控地降解成更容易穿过肠道的较小片块23。此外,在各个实施例中,胶囊可包含各种不透射线材料或回声材料,用于使用荧光透视、超声或其它医学成像方式来对装置进行定位。在特定实施例中,整个胶囊或者其一部分可如图1a和图1b的实施例中所示包含不透射线/回声标记20m。在使用中,此类材料不仅允许装置10在GI道中的定位,而且还允许对该装置穿过GI道的通行时间的确定。

[0067] 在优选实施例中,组织穿透构件40安放在导管30内,导管30有助于引导和支持构件40向诸如小肠壁或GI道的其它部分等组织中的推进。组织穿透构件40通常将会包括空心针或其它类似结构,并且将会具有内腔44以及用于穿透到肠壁IW中可选深度的组织穿透末端45。构件40还可以包括销钉41,用于与本文所述的运动转换器90相接合。穿透深度可由构件40的长度、本文所述运动转换器90的配置以及挡块或凸缘40s在构件40上的放置来控制,挡块或凸缘40s在一个实施例中可对应于本文所述的销钉41。医药100通常将会穿过内腔44递送到组织中。在许多实施例中,内腔44预先装有期望的医药100,医药100使用递送构件50或其它推进手段(例如,借助于向构件40的可坍塌实施例施加的力)而被推出内腔。作为备选,医药100可从胶囊20中的另一位置/隔室推入内腔44中。在一些实施例中,整个组织穿透构件40或其一部分可由医药100本身制成。在这些实施例及相关实施例中,医药可具有针状

或飞镖状结构(有倒钩或无倒钩),其被配置用于穿透诸如小肠壁等肠壁并保持于其中。飞镖的大小和形状可以依据医药、剂量和向肠壁中的期望穿透深度而定。医药100可使用制药领域中已知的各种模压成型法形成飞镖形状、丸粒形状或其它形状。

[0068] 在各个实施例中,如图7a和图7b的实施例中所示,装置10可包括第二42和第三43组织穿透构件40,且设想到额外的数目。每个组织穿透构件40可用于递送相同的或不同的医药100。在优选实施例中,组织穿透构件40可以基本上对称地围绕胶囊20的周边21分布,以便在医药100的递送期间将胶囊锚固到肠壁IW上。以这种方式锚固胶囊20减小了胶囊被医药递送期间发生的蠕动收缩所移位或移动的可能性。在特定实施例中,可将锚固力的量调整成在小肠的蠕动收缩期间所施加的典型力。通过将一些或所有组织穿透构件40配置成具有弯曲的形状或者弓形的形状,可进一步促进锚固。

[0069] 递送构件50被配置用于推进医药100穿过组织穿透构件内腔44并进入肠壁IW中。因此,递送构件50的至少一部分可在组织穿透构件内腔44中推进,因此构件50具有配置成适合在递送构件内腔44内的大小和形状(例如,活塞状的形状)。

[0070] 在一些实施例中,递送构件的远端50d(推进到组织中的一端)可具有柱塞元件51,柱塞元件51在组织穿透构件内腔44内推进医药并且还与内腔形成密封。柱塞元件51可以与递送构件50成为一体或附接到递送构件50。优选地,递送构件50被配置用于在针内腔44内行进固定的距离,以便将固定剂量或计量剂量的药物递送到肠壁IW中。这可以通过选择递送构件的直径(例如,直径向远端可以是渐缩的)、选择组织穿透构件的直径(可在其远端缩窄)、使用挡块和/或致动机构中的一项或多项来实现。然而在一些实施例中,构件50的行程或行进距离可响应于诸如GI道中的一种或多种感测到的状况等各种因素来原位做出调整。原位调整可通过使用与致动机构60的机电实施例相耦合的逻辑资源29(包括控制器29c)来实现。这样允许将可变剂量的医药注入肠壁中以及/或者改变医药注入肠壁中的距离。

[0071] 致动机构60可以耦合到组织穿透构件40或递送构件50中的至少一个。致动机构被配置用于将组织穿透构件40向肠壁IW中推进可选距离,以及推进递送构件以递送医药100,并继而从肠壁撤回组织穿透构件。在各个实施例中,致动机构60可包括弹簧加载式机构,所述弹簧加载式机构被配置成通过释放元件70来释放。合适的弹簧80可以包括盘簧(包括锥形弹簧)和板簧,且还设想到其他弹簧结构。在特定实施例中,弹簧80可以基本上是锥形,以便减小弹簧在压缩状态下的长度——甚至使弹簧的压缩长度达到约若干个线圈(例如,两个或三个线圈)或者仅一个线圈厚度的程度。

[0072] 在特定实施例中,如图2、图4和图8a-图8c的实施例中所示,致动机构60可包括弹簧80、第一运动转换器90、以及第二运动转换器94和轨道构件98。释放元件70耦合到弹簧80以将弹簧保持在压缩状态,使得释放元件的降解将弹簧释放。弹簧80可以通过闩锁或其他连接元件81耦合到释放元件70。第一运动转换器90被配置用于转换弹簧80的运动,以便将组织穿透构件40推入和撤出肠壁或其他组织。第二运动转换器94被配置用于转换弹簧80的运动,以便将递送构件50推入组织穿透构件内腔44中。运动转换器90和94由弹簧推动,并且沿着适合进入转换器90的轨道构件内腔99的杆或其他轨道构件98游走。轨道构件98有助于引导转换器90的路径。转换器90和94(直接地或间接地)接合组织穿透构件40和/或递送构件50以产生期望的运动。它们具有如下的形状和其它特性:该形状和其他特性被配置用于将弹簧80沿其纵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,不过还

设想到在其它方向上的转换。运动转换器可具有楔形、梯形或弯曲的形状,且还设想到其他形状。在特定实施例中,如图2、图3和图4的实施例中所示,第一运动转换器90可具有梯形形状90t且包括槽沟93,槽沟93接合游走于该槽沟中的组织穿透构件上的销钉41。槽沟93还可具有映射或以其他方式对应于转换器90的整体形状的梯形形状93t。槽沟93有助于在梯形的上坡部分91期间里推动组织穿透构件40并继而在下坡部分92期间里将其拉回的作用。在一种变体中,运动转换器90和94中的一个或全部二者可包含凸轮或凸轮状器件(未示出)。凸轮可由弹簧80来转动,以便接合组织穿透构件40和/或递送构件50。包括运动转换器90和94在内的机构60的一个或多个组件(以及装置10的其他组件)可使用本领域已知的各种基于MEMS的方法来制造,以便允许选定量的微型化从而适合在胶囊10内。此外,如本文所述,它们还可由本领域已知的各种可生物降解材料形成。

[0073] 在其他变体中,致动机构60还可包括诸如螺线管或压电器件等机电器件/机构。在一个实施例中,机构60中使用的压电器件可包括具有非展开状态和展开状态的成形的压电元件。该元件可被配置用于在施加电压时进入展开状态,并继而在移除电压或电压发生其他变化时返回到非展开状态。这个实施例和相关的实施例允许致动机构60的往复运动,以便推进组织穿透构件并继而将其撤回。用于压电元件的电压可使用电池或基于压电的能量转换器来生成和获得,所述能量转换器通过诸如由胶囊周围的小肠的蠕动收缩引起的胶囊20的压缩而发生的机械变形等机械变形来生成电压。关于基于压电的能量转换器的进一步描述可见于美国专利申请序号12/556,524,该申请出于所有目的而通过引用完全并入本文。在一个实施例中,组织穿透构件40的展开实际上可由小肠的蠕动收缩而引发,小肠的蠕动收缩提供了用于生成压电元件的电压的机械能。

[0074] 释放元件70通常将会耦合到致动机构60和/或与致动机构相耦合的弹簧;然而,还设想到其他配置。在优选实施例中,如图2的实施例中所示,释放元件70耦合到安放在胶囊20内的弹簧80,以便将弹簧保持在压缩状态85。释放元件70的降解将弹簧80释放,以便促动致动机构60。相应地,释放元件70可因此发挥致动器70a的作用(致动器70还可包括弹簧80和机构60的其他元件)。如以下进一步说明,释放元件70/致动器70a具有第一配置,其中治疗药剂制剂100包含在胶囊20中;以及第二配置,其中治疗药剂制剂从胶囊被推进到小肠壁或肠道内的其他内腔壁中。

[0075] 在许多实施例中,释放元件70包含被配置成在暴露于小肠中或大肠中的诸如pH等化学条件时会降解的材料。通常,释放元件70被配置成在暴露于小肠中选定的pH(例如,7.0、7.1、7.2、7.3、7.4、7.5、7.6、8.0或更大)时降解。释放元件还可被配置成在特定的pH范围内降解,举例而言,该范围例如为7.0至7.5。在特定实施例中,可以针对所要递送的特定药物来选择使释放元件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,对具有多种医药100的装置10的实施例来说,该装置可包括被配置成在第一pH下降解的第一释放元件70(耦合到用于递送第一药物的致动机构)和被配置成在第二pH下降解的第二释放元件70(耦合到用于递送第二药物的致动机构)(还设想到额外数目的释放元件用于不同数目的药物)。

[0076] 还可以将释放元件70配置成响应于小肠(或其他GI位置)中的其他状况而降解。在特定实施例中,释放元件70可被配置成响应于小肠中的流体中的特定化学条件——诸如摄食(例如,含有脂肪、淀粉或蛋白质的一餐)后出现的化学条件——而降解。通过这种方式,

医药100的释放可以基本上与一餐的消化同步或者以其他方式定时。

[0077] 设想到多种方法用于释放元件70的生物降解。在特定实施例中,由小肠(或GI道中的其他位置)中的一种或多种状况引起的释放元件70的生物降解可通过以下途径中的一项或多项来实现:i)用于释放元件的材料选择;ii)这些材料的交联量;以及iii)释放元件的厚度和其他尺寸。更少的交联量和/或较薄的尺寸可增加降解的速率,且反之亦然。用于释放元件的合适材料可包括诸如各种肠溶材料等可生物降解材料,此类材料被配置成在暴露于肠中的较高pH时降解。合适的肠溶材料包括但不限于以下材料:醋酸纤维素邻苯二甲酸酯、醋酸纤维素偏苯三酸酯、羟丙基甲基纤维素邻苯二甲酸酯、聚醋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已知的其他肠溶材料。选定的肠溶材料可与一种或多种其他聚合物共聚合或以其他方式组合,以获得除生物降解之外的许多其他特定材料性质。这样的性质可包括但不限于刚度、强度、柔性和硬度。

[0078] 在备选实施例中,释放元件70可包括膜或插塞70p,该膜或插塞70p适合在导管30之上或者以其他方式阻塞导管30,并将组织穿透构件40保持在导管内部。在这些实施例和相关实施例中,组织穿透构件40耦合到弹簧加载式致动机构,以便当释放元件充分降解时,其使组织穿透构件释放,组织穿透构件继而弹出导管以穿透到肠壁中。在又一些其他实施例中,释放元件70可成形用于发挥将组织穿透构件40保持就位的门锁的功能。在这些实施例和相关实施例中,释放元件可位于胶囊20的外部或内部上。在后一种情况下,胶囊20和/或导管30可被配置用于允许肠液进入胶囊内部,从而允许释放元件的降解。

[0079] 在一些实施例中,可借助于传感器67,诸如pH传感器68或检测胶囊在小肠中的存在的其他化学传感器,来促动致动机构60。传感器67继而可以向致动机构60或与致动机构60相耦合的电子控制器29c发送信号,以促动该机构。pH传感器68的实施例可包括基于电极的传感器,或者其可以是基于机械的传感器,诸如在暴露于小肠中选定的pH或其他化学条件时萎缩或扩张的聚合物。在相关实施例中,可扩张/可收缩传感器67还可以通过使用由传感器的扩张或收缩产生的机械运动而构成致动机构60本身。

[0080] 根据用于检测装置位于小肠中(或GI道中的其他位置)的另一实施例,传感器67可包括用于检测胶囊20在肠道中的特定位置内正经历的蠕动收缩的数目的压力/力传感器,诸如应变计(在这样的实施例中,胶囊20的大小期望地设定成由小肠在蠕动收缩期间紧握)。GI道内的不同位置具有不同数目的蠕动收缩。小肠具有介于每分钟12次至9次的收缩,其中该频率沿着肠的长度下行而逐渐降低。因此,根据一个或多个实施例,对蠕动收缩的数目的检测不仅可以用于确定胶囊20是否处于小肠之中,而且还可确定其在肠内的相对位置。在使用中,这些实施例和相关的实施例允许医药100在小肠中特定位置处的释放。

[0081] 作为对内部激活的药物递送(例如,使用释放元件和/或传感器)的替代或补充,在一些实施例中,使用者可以借助于RF装置、磁性装置或本领域已知的其他无线信号发送装置而外部地激活致动机构60来递送医药100。在这些实施例和相关实施例中,使用者可使用如图1b的实施例中所示的手持通信装置13(例如,诸如手机等手持RF装置)来从装置10发送接收信号17。在这样的实施例中,可吞服装置可以包括诸如RF收发器芯片或其他类似的通信器件/电路等发射器28。手持装置13不仅可以包括信号发送装置,而且还可以包括用于在装置10处于小肠中或GI道中的其他位置时通知使用者的装置。后一实施例可通过使用逻辑资源29(例如,处理器29)来实现,所述逻辑资源29耦合到发射器28,以便发送检测信号并且

在装置位于小肠中或其他位置时发信号给使用者(例如,通过用信号发送来自传感器的输入)。逻辑资源29可包括控制器29c(在硬件或在软件中)以控制该过程的一个或多个方面。相同的手持装置还可被配置用于在致动机构60已经激活并且选定的医药100已得到递送时提醒使用者(例如,使用处理器29和发射器28)。通过这种方式,向使用者提供医药100已被递送的确认。这允许使用者采用其他合适的药物/治疗药剂以及做出其他的相关决定(例如,糖尿病患者是否进食和应当食用什么食物)。该手持装置还可被配置用于向可吞服装置10发送信号以便越控致动机构60,从而阻止、延迟或加速医药100的递送。在使用中,这样的实施例允许使用者基于其他症状和/或患者的行为(例如,进食、决定去睡觉、锻炼等)而进行干预以阻止、延迟或加速医药的递送。使用者还可以在吞服胶囊后的选定时间段外部地激活致动机构60。该时间段可以与让食物移动穿过使用者的GI道到达胃肠道内诸如小肠等特定位置的典型通行时间或通行时间范围相关。

[0082] 在特定实施例中,如图10a和图10b的实施例中所示,胶囊20可以包括可生物降解材料的接缝22,接缝22可控地降解以将胶囊分成可选大小和形状的胶囊片块23,从而促进穿过GI道。如图10的实施例中所示,接缝22还可包含用于让流体进入该接缝中以加速生物降解的孔隙或其他开口22p。还如图10的实施例中所示,用于加速接缝22的生物降解的其他手段可以包括对接缝预加应力和/或在接缝中包括孔眼22f。在又一些其他实施例中,接缝22可由易于通过吸收超声(例如,高频率超声(HIFU))能量而降解的材料构建而成以及/或者具有易于通过吸收超声能量而降解的结构,从而允许使用通过外部或内镜(或其他微创方法)施用的超声使胶囊降解为更小的片块。

[0083] 用于接缝22的合适材料可包括本文所述的一种或多种可生物降解材料,诸如PGLA和羟基乙酸等。可以使用诸如模塑、热熔接合等聚合物领域公知的各种连结方法将接缝22附接到胶囊主体20。除了也由可生物降解材料制成的胶囊20的实施例之外,可以通过以下一种或多种手段来实现接缝22的更快速的生物降解:i)由更快生物降解材料制造接缝,ii)对接缝预加应力,或iii)对接缝穿孔。使用可生物降解接缝22来产生可吞服装置在GI道中的受控降解的概念还可适用于诸如可吞服相机(或其他可吞服成像装置)等其他可吞服装置,以促进穿过GI道并降低这样的装置卡在GI道中的可能性。因此,可生物降解接缝22的实施例可以适合于可吞服成像装置和其他可吞服装置。

[0084] 本发明的另一方面提供了用于使用可吞服药物递送装置10的一个或多个实施例将药物和其他治疗药剂(以医药100的形式)递送到胃肠道壁中的方法。现在对这样的方法的示例性实施例进行描述。所描述的药物递送实施例发生在小肠SI中。然而应当理解,这只是示例性的,并且本发明的实施例可用于在包括胃和大肠在内的GI道中的许多位置中递送药物。为便于讨论,本文中有时会将可吞服药物递送装置10称为胶囊。如上所述,在各个实施例中,装置10可包装成处于密封包装12内的套件11,该套件11包括装置10和一套使用说明15。如果患者正在使用手持装置13,则患者可被指示要人工地或经由位于说明15或包装12上的条形码18(或其他识别标记18)向装置13中输入数据。如果使用条形码,则患者将会使用装置13上的条形码读取器19来扫描该条形码。在打开包装12、阅读说明15并输入任何所需的数据后,患者吞下可吞服药物递送装置10的实施例。根据药物,患者可随膳食(例如,餐前、用餐期间或餐后)或者生理测量一起服用装置10。如图11的实施例中所示,胶囊20的大小被设定用于穿过GI道并行进经过患者的胃S,并通过蠕动动作而进入小肠SI中。根据本

发明的一个或多个实施例,一旦释放元件70处于小肠中,其就因小肠中的碱性pH(或小肠所特有的其他化学或物理条件)而降解,以便促动致动机构60,以及将医药100递送到小肠SI的壁中。对于包括空心针或其他中空组织穿透构件40的实施例,通过使用致动机构60将针40向肠壁IS的粘膜中推进选定的距离,并继而通过递送构件50的推进而经由针内腔40将医药注入,来实现医药递送。递送构件50撤回,继而针40撤回到从肠壁脱离的胶囊主体内(例如,通过弹簧的弹回)。对于具有多个针的装置10的实施例,还可以使用第二针42或第三针43来递送额外剂量的相同药物或单独的药物101。针的推进可以基本上同时进行或依次进行。在使用多个针的优选实施例中,针的推进可以基本上同时进行,以便在药物递送期间将装置10锚固在小肠中。

[0085] 在医药递送后,装置10继而穿过包括大肠LI在内的肠道,并最终排出体外。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的实施例,如图9a和图9b的实施例所示,胶囊在肠道中降解成更小的片块,从而促进穿过肠道并从其排出。在具有可生物降解的组织穿透针/构件40的特定实施例中,如果针卡在了肠壁中,则该针就会生物降解,从而将胶囊20从该壁上释放下来。

[0086] 对于包括传感器67的装置10的实施例而言,可以通过由传感器向致动机构60和/或与致动机构相耦合的处理器29/控制器29c发送信号来实现机构60的促动。对于包括外部致动能力的装置10的实施例,使用者可在吞服胶囊后的选定时间段外部地激活致动机构60。该时期段可以与让食物移动通过使用者的GI道到达胃肠道内诸如小肠等特定位置的典型通行时间或通行时间范围相关。

[0087] 上文方法的一个或多个实施例可用于递送包含治疗有效量的多种药物和其他治疗药剂101的制剂100来治疗多种疾病和状况。这些药物和治疗药剂101包括因在胃内的化学分解而原本需要注射的许多大分子肽和蛋白质。特定药物的剂量可针对患者的体重、年龄或其他参数来滴定。另外,用于在通过本发明的一个或多个实施例递送时实现期望的效果或治疗效果的药物101(例如,用于血糖调节的胰岛素)的剂量可低于该药物在通过常规口服(例如,在胃中消化并通过小肠壁吸收的可吞服丸剂)递送的情况下所需的量。这是由于药物不被胃中的酸和其他消化液所降解的事实,以及全部的而非仅一部分的药物递送到小肠(或肠道中的其他内腔,例如大肠、胃等)的壁中的事实。根据药物101,为了实现期望的治疗效果(例如,血糖调节、癫痫调节等),在制剂100中递送的剂量102的范围可以通过常规口服递送(例如,丸剂)而递送的剂量的100%至5%,且还设想甚至更低的量。特定的剂量减小可基于特定药物、所要治疗的状况以及患者的体重、年龄和状况来滴定。对于一些药物(在肠道中的降解程度已知),可以采用标准的剂量减小(例如,10%-20%)。更大量的剂量减小可用于更易于降解且吸收性差的药物。通过这种方式,由于摄入的剂量降低了,因此可以减小由装置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)。这进而由于患者在副作用的严重性和发生率上均得到减小而提高了患者依从性。采用对药物101的剂量减小的实施例的额外益处包括减小了患者产生耐药性(需要更高剂量)的可能性,以及在抗生素的情况下,减小了患者产生细菌的耐药菌株的可能性。另外,对于经受胃旁路手术以及其中小肠的区段已被移除或者其工作(例如消化)长度实际上被缩短的其他手术的患者,可以实现其他程度的剂量减小。

[0088] 除了递送单一药物之外,还可以使用可吞服药物递送装置10的实施例及其使用方

法来递送用于多种状况的治疗或用于特定状况的治疗的多种药物(例如,蛋白酶抑制剂,用于治疗HIV AIDS)。在使用中,这样的实施例允许患者摒弃必须针对一种或多种特定状况采用多种医药的必要性。另外,它们提供用于促使一个方案的两种或更多种药物被递送和吸收到小肠中并从而在大约同一时间吸收到血流中的手段。由于化学组成和分子量等的差异,药物可能以不同的速率经肠壁吸收,从而导致不同的药代动力学分布曲线。本发明的实施例通过基本上同时地注射期望的药物混合物而解决了这个问题。这进而改善了选定的药物混合物的药代动力学并因此改善了其疗效。此外,消除服用多种药物的需要对患有一种或多种长期慢性状况的患者(包括认知能力或行动能力受损的那些患者)特别有益。

[0089] 在各种应用中,上文方法的实施例可用于递送包含药物和治疗药剂101的制剂100,以提供对许多医学状况和疾病的治疗。可利用本发明的实施例予以治疗的医学状况和疾病可以包括但不限于:癌症、激素病症(例如,甲状腺机能减退/甲状腺机能亢进、生长激素病症)、骨质疏松、高血压、胆固醇及甘油三酯升高、糖尿病和其他血糖调节障碍、感染(局部感染或败血症)、癫痫和其他癫痫发作、骨质疏松、(房性和室性)冠心病心律不齐、冠状动脉缺血性贫血或其他类似的状况。还设想到其他状况和疾病。

[0090] 在许多实施例中,特定疾病或状况的治疗可以在不需要注射药物或其他治疗药剂(或者诸如栓剂等其他非口服递送形式),而是仅仅依靠递送到小肠壁或者GI道的其他部分中的(一种或多种)治疗药剂的情况下来执行。类似地,患者不需要服用常规口服形式的药物或者其他治疗药剂,而是再次仅仅依靠使用可吞服胶囊的实施例向小肠壁中的递送。在其他实施例中,递送到小肠壁中的(一种或多种)治疗药剂可以协同(一种或多种注射剂量)的药剂一起递送。例如,患者可以使用可吞服胶囊的实施例来服用每日剂量的治疗药剂,但仅需每隔几天或者当患者的状况需要时(例如,高血糖症)服用注射剂量。对于传统上以口服形式递送的治疗药剂同样也是如此(例如,患者可以服用可吞服胶囊并根据需要而服用常规口服形式的药剂)。这样的实施例中递送的剂量(例如,吞服剂量和注射剂量)可根据需要来滴定(例如,使用标准剂量响应曲线,并且可以使用其他药代动力学方法来确定适当的剂量)。另外,对于使用可通过常规口服手段来递送的治疗药剂的实施例,可以将使用可吞服胶囊的实施例递送的剂量滴定为低于一般针对药剂的口服递送而给定的剂量,这是因为药剂在胃或肠道的其他部分中存在很少的降解或者不存在降解(本文再次可以应用标准剂量响应曲线和其他药代动力学方法)。

[0091] 现将参考剂量来描述包含用于治疗各种疾病和状况的一种或多种药物或其他治疗药剂101的制剂100的各实施例。应当认识到,这些实施例——包括特定的治疗药剂和相应剂量——都是示例性的,并且制剂100可以包含本文描述的(以及本领域已知的)被配置用于使用装置10的各个实施例向肠道中的内腔壁(例如,小肠壁)中递送的多种其他治疗药剂。剂量可以大于或小于所描述的剂量,并且可以使用本文描述或者本领域已知的一种或多种方法来调整。

包含胰岛素的治疗药剂制剂

[0092] 在一组或多组实施例中,治疗药剂制剂100可包含治疗有效剂量的胰岛素以供治疗糖尿病和其他血糖调节障碍。如本领域所已知,胰岛素可以是人源性的或合成得到的。在一个实施例中,制剂100可含有范围在约1-10单位的治疗有效量的胰岛素(一个单位是约45.5 μ g纯结晶胰岛素的生物等效),其中特定范围为2-4、3-9、4-9、5-8或6-7。还设想到诸如

1至25单位或1-50单位等更大的范围。制剂中胰岛素的量可基于以下因素(在此称为“血糖控制滴定因素”)中的一个或多个来滴定:i) 患者的状况(例如,I型和II型糖尿病);ii) 患者先前的总体血糖控制水平;iii) 患者的体重;iv) 患者的年龄;v) 剂量频率(例如,每天一次和多次);vi) 当日时间(例如,早晨和晚上);vii) 特定的进餐(早餐和晚餐);viii) 特定一餐的内容/血糖指数(例如,高脂肪/脂质及糖含量(例如,造成血糖快速上升的食物)与低脂肪及糖含量);和ix) 患者的总体饮食内容(例如,每天消耗的糖和其他碳水化合物、脂质及蛋白质的量)。在使用中,治疗制剂100的各个实施例包含用于治疗糖尿病或其他血糖障碍的胰岛素或其他治疗药剂,以允许通过递送更精确控制的剂量的胰岛素来改善对血糖水平的控制,而不需要患者自行注射。而且,患者可以在他们食用食物的同时吞服诸如(含有用于治疗糖尿病的胰岛素和/或其他治疗药剂的)可吞服装置10或110等装置,使得胰岛素或者其他治疗药剂在与食物中将增加血糖水平的葡萄糖或其他糖类从小肠释放到血流中的大约同一时间或接近同一时间从小肠释放到血流中。这种并发的或者以其他方式时间接近的释放允许胰岛素正当血糖水平由于糖类从小肠吸收到血液中而开始升高时作用于各种受体(例如,胰岛素受体),以增加葡萄糖摄入到肌肉和其他组织中。

[0093] 如上文所讨论,本文描述的实施例可以包括包含用于治疗诸如糖尿病或其他血糖调节障碍的各种病症的胰岛素的治疗性组合物。这样的组合物导致具有各种期望的药代动力学性质的胰岛素的递送。就此而言,值得注意的药代动力学指标包括 C_{max} ,胰岛素在给药后的血浆峰浓度; t_{max} ,达到 C_{max} 的时间;以及 $t_{1/2}$,胰岛素的血浆浓度在已达 C_{max} 之后达到其 C_{max} 值的一半所需的时间。这些指标可使用本领域中已知的标准药代动力学测量技术来测量。在一种方法中,可以从通过使用可吞服装置或通过非血管注射进行的治疗性组合物的给药开始并继而在此之后按设定的时间间隔(例如,1分钟、5分钟、1/2小时、1小时等)来取血浆样品。继而可以使用可适合于特定药物的诸如GC-质谱法、LC-质谱法、HPLC或各种ELISA(酶联免疫吸附试验)等一种或多种适当的分析方法来测量血浆中的胰岛素浓度。继而可以使用来自血浆样品的测量来获得浓度与时间曲线(本文中亦称为浓度分布)。浓度曲线的峰对应于 C_{max} ,而 C_{max} 出现的时间对应于 t_{max} 。该曲线中浓度在已达 C_{max} 之后达到其最大值(即, C_{max})的一半之处的时间对应于 $t_{1/2}$,该值亦称为治疗药剂的消除半衰期。用于确定 C_{max} 的起始时间在非血管注射的情况下可基于进行注射的时间,并可基于可吞服装置的实施例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,该时间可以使用包括响应于外部控制信号(例如,RF信号)而将组织穿透构件展开到肠壁中的可吞服装置的遥控实施例或者当组织穿透构件已经展开时发送RF信号或其他可在体外检测到的信号的可吞服装置的实施例在内的一种或多种手段来确定。还设想到用于检测组织穿透构件展开到小肠中的其他手段,诸如一种或多种医学成像方式,举例而言,包括超声或荧光透视。在这些研究中的任一个中,可以使用适当的动物模型,例如狗、猪、大鼠等,以便对人体药代动力学响应进行建模。

[0094] 考虑到上述情况,本发明的一个或多个实施例提供包含胰岛素的治疗性组合物,所述组合物适于在口服摄入之后插入到肠壁中,其中在插入时,该组合物将胰岛素从肠壁释放到血流中以比血管外注射剂量的胰岛素更快地达到 C_{max} 。在各个实施例中,治疗性胰岛素组合物具有的 t_{max} 是胰岛素的血管外注射剂量的 t_{max} 的约80%、或50%、或30%、或20%、或10%。这样的胰岛素的血管外注射剂量例如可以是皮下注射或肌肉内注射。在某些实施

例中,通过向肠壁中的插入来递送治疗性胰岛素组合物而获得的 $C_{\max}$ 远大于当口服递送该组合物而非将其插入肠壁时所获得的 $C_{\max}$,诸如大100倍、或50倍、或10倍、或5倍。在一些实施例中,治疗性胰岛素组合物被配置用于产生胰岛素长期释放,诸如具有可选 $t_{1/2}$ 的胰岛素长期释放。例如,可选 $t_{1/2}$ 可以是6小时、或9小时、或12小时、或15小时、或18小时、或24小时。

[0095] 本文描述的各个实施例提供了包含胰岛素和/或其类似物和衍生物的治疗药剂组合物(本文中亦称制剂或组合物)。该组合物适于在口服摄入之后插入到肠壁中,其中在插入时,该组合物将胰岛素从肠壁释放到血流中以比血管外注射剂量的治疗药剂更快地达到 $C_{\max}$,也就是说,在比血管外注射的治疗药剂剂量更短的时间段(例如,更小的 $t_{\max}$)中实现插入形式的治疗药剂的 $C_{\max}$ 。注意,为了实现这些结果,递送到肠壁中的组合物内的治疗药剂的剂量与通过血管外注射而递送的剂量可以是但并非必须是可比的。在各个实施例中,该组合物被配置用于实现是胰岛素的血管外注射剂量的 $t_{\max}$ 的约80%、或50%、或30%、或20%、或10%的胰岛素 $t_{\max}$ (例如,通过将胰岛素从肠壁(例如,小肠的肠壁)释放到血流中)。这样的胰岛素的血管外注射剂量例如可以是皮下注射或肌肉内注射。在某些实施例中,通过向肠壁中的插入来递送治疗药剂而获得的 $C_{\max}$ 远大于当口服递送治疗药剂而非将其插入肠壁中(例如,通过治疗药剂或相关化合物的丸剂或其他常规口服形式递送)时所获得的 $C_{\max}$,诸如大5倍、10倍、20倍、30倍、40倍、50倍、60倍、70倍、80倍或者甚至100倍。此外,在各个实施例中,适于插入小肠壁中的胰岛素组合物可被配置用于将胰岛素从肠壁释放到血流中以实现比不插入肠壁中的口服摄入剂量的治疗药剂的 $t_{1/2}$ 更大的 $t_{1/2}$ 。例如,插入肠壁中的剂量的 $t_{1/2}$ 可以比不插入肠壁中的剂量大100倍或50倍或10倍或5倍。在一些实施例中,适于插入小肠壁中的胰岛素组合物还可以被配置用于产生具有可选 $t_{1/2}$ 的胰岛素长期释放。例如,可选 $t_{1/2}$ 可以是6小时、或9小时、或12小时、或15小时、或18小时、24小时或48小时。

[0096] 胰岛素组合物可以是固体形式,诸如配置用于在肠壁中降解的固体形式组合物,并且该固体形式组合物例如可具有诸如尖末端等组织穿透特征。胰岛素组合物可包含至少一种可生物降解材料并且/或者可包含至少一种药用辅料,包括诸如PGLA等可生物降解聚合物或者诸如麦芽糖等糖。

[0097] 胰岛素组合物可适合于在可吞服胶囊中口服递送。在某些实施例中,这样的可吞服胶囊可适合于可操作地耦合至具有第一配置和第二配置的机构,治疗性胰岛素组合物在第一配置下被包含于胶囊内,并且在第二配置下被推出胶囊并进入到肠壁中。这样的可操作地耦合的机构可以包含可扩张构件、可扩张球囊、阀、组织穿透构件、耦合至可扩张球囊的阀或者耦合至可扩张球囊的组织穿透构件中的至少一个。

[0098] 在一些实施例中,胰岛素组合物可被配置用于在组织穿透构件的内腔或其他空腔中递送,并且/或者治疗性组合物可以成形为可推进到肠壁中的组织穿透构件。该组织穿透构件的大小可设定成完全包含于肠壁内,并且/或者其可包括用于穿透肠壁的组织穿透特征,并且/或者其可包括用于将组织穿透构件保持于肠壁内的保持特征。保持特征可例如包括倒钩。在各个实施例中,组织穿透构件被配置用于由对组织穿透构件的表面施加的力(例如机械力)推进到肠壁中。根据一些实施例,力可以借助于可操作地耦合到组织穿透构件的可扩张球囊或者其他可扩张构件或结构来施加,其中组织穿透构件被配置成在可扩张结构所施加的力的方向或大小改变时(例如,当球囊或其他可扩张构件完成其扩张并开始萎缩或以其他方式收缩时),从可扩张结构脱离或以其他方式分离。在优选实施例中,组织穿透

构件具有足够的刚度和/或断裂强度以完全推进到肠壁中。在各个实施例中,组织穿透构件的断裂强度可以在约1磅至约20磅、7磅至20磅、8磅至12磅的范围,且单个实施例为7磅、8磅、9磅、10磅和11磅。

包含肠降血糖素的治疗药剂制剂

[0099] 在另一组实施例中,治疗药剂制剂100可包含用于治疗糖尿病和其他血糖调节障碍的治疗有效剂量的一种或多种肠降血糖素。此类肠降血糖素可包括胰高血糖素样肽1(例如GLP-1)及其类似物、以及抑胃肽(GIP)。合适的GLP-1类似物包括艾塞那肽、利拉鲁肽、阿必鲁肽和他司鲁肽及其类似物、衍生物和其他功能等同物。在一个实施例中,制剂100可含有范围在约1-10 μ g的治疗有效量的艾塞那肽,并且特定范围分别为2-4 μ g、4-6 μ g、4-8 μ g和8-10 μ g。在另一实施例中,制剂100可含有范围在约1-2mg(毫克)的治疗有效量的利拉鲁肽,并且特定范围分别为1.0-1.4mg、1.2-1.6mg和1.2-1.8mg。血糖控制滴定因素中的一个或多个可应用于滴定艾塞那肽、利拉鲁肽或者其他GLP-1类似物或肠降血糖素的剂量范围。

包含肠降血糖素和双胍的组的治疗药剂制剂

[0100] 在又一组实施例中,治疗药剂制剂100可以包含用于治疗糖尿病和其他血糖调节障碍的治疗药剂的组合。这样的组合的实施例例如可以包括治疗有效剂量的肠降血糖素和双胍化合物。示例双胍可以包括200mg至1000mg剂量的二甲双胍,和200mg至500mg的优选剂量。肠降血糖素可以包含本文描述的一种或多种GLP-1类似物,诸如艾塞那肽,并且双胍可以包含二甲双胍(例如,可购得的由Merck Santé S.A.S.以**GLUCOPHAGE[®]**商标生产的二甲双胍)及其类似物、衍生物和其他功能等同物。在一个实施例中,制剂100可以包含范围在大约1-10 μ g的治疗有效量的艾塞那肽和范围在大约1-3克的治疗有效量的二甲双胍的组合。利用用以滴定艾塞那肽(或其他肠降血糖素)和二甲双胍或其他双胍的相应剂量的一个或多个血糖控制滴定因素,还设想到更小的范围和更大的范围。此外,可以匹配艾塞那肽或其他肠降血糖素与二甲双胍或其他双胍的剂量,以便在范围从几小时(例如,12小时)到一天至数天(还设想到更长的时段)的长时间内改善患者的血糖控制水平(例如,将血糖保持在正常生理水平内和/或降低高血糖症和/或低血糖症的情况的发生率和严重性)。剂量的匹配还可通过对血糖控制调节因子的使用以及使用糖化血红蛋白(被称为血红蛋白A1c、HbA1c、A1C或Hb1c)和关联于长期平均血糖水平的其他分析物及测量对患者血糖的长期监控来实现。

包含葡萄糖调节化合物的组的治疗制剂

[0101] 在另一组实施例中,治疗药剂制剂100可以包含诸如表1和表2中所示的那些化合物(表中的“x”表示包含特定葡萄糖调节化合物,“-”表示不包含)等介于两种至三种葡萄糖调节化合物的组合。可以选择这样的化合物以在血糖降低、血糖调节、食欲控制/抑制或其他治疗效果中的一种或多种中产生协同效应(例如增强)。这样的协同效应进而提供了对诸如高血糖症、胰岛素抗性 or 高脂血症等与糖尿病相关联的各种状况的治疗。根据一个或多个实施例,表1中所示的化合物可以如本文所述的被包含于组织穿透构件的实施例中和/或形成组织穿透构件的实施例,该组织穿透构件被配置用于从被配置用于插入到肠壁中的可吞服胶囊推进。一旦如此插入到肠壁中,组织穿透构件就降解以将葡萄糖调节化合物释放到血流中,如本文对其他治疗药剂所描述的。在许多实施例中,组织穿透构件被配置用于并发地释放多种葡萄糖调节化合物(例如,通过在用于配制组织穿透构件的相同材料中复

合和/或混合所有化合物)。上述化合物并发释放到小肠壁中,并且进而到血流中,有助于增进和增强两种或更多种化合物之间的协同效应(例如,增大血糖控制、食欲抑制等)。

[0102] 在附加的或备选的实施例中,表2中所示的化合物能够以可吞服胶囊的实施例中所包含的可溶解丸剂的形式口服递送,但是在这些实施例中,这些化合物被释放到可吞服胶囊所溶解的小肠内腔中,而不进入小肠壁中。还应当注意,使用(如上所述的)可吞服胶囊的实施例递送胰岛素所得到的各种药代动力学参数对于上文表1和表2中所列的相应葡萄糖调节化合物中的每一种是同样可以获得的,不论单独或者组合使用可吞服胶囊的实施例以将化合物递送到小肠壁或肠道的其他壁中。

表 1 可以通过组织穿透构件的实施例递送的化合物的组合		
GLP-1	胰岛素	其他化合物
X	X	-
-	X	胰高血糖素
-	X	GIP
-	X	PYY
X	X	GIP
X	X	胰高血糖素
X	-	PYY
X	-	胰高血糖素
X	-	GIP
X	-	PYY

表 2 可以从可吞服胶囊内部以丸剂形式递送的化合物的组合		
GLP-1	胰岛素	其他
X	X	二甲双胍
X	-	二甲双胍
X	-	DPP4 抑制剂
-	X	SGLT2 抑制剂

[0103] 在许多实施例中,葡萄糖调节化合物的组合可以包含多种化合物,包括例如胰岛素、GLP-1和至少一种其他化合物。葡萄糖调节化合物可以包括降低血糖的也称为低血糖症化合物的那些化合物,以及升高血糖的那些化合物。它们还包括直接影响(例如,降低)和/或间接影响(例如,通过引起随后降低血糖水平的激素的分泌)血糖、激发(agonize)或增强葡萄糖降低激素的作用(如肠降血糖素的DPP4抑制剂的情况)、降低食欲(如肽YY的情况)或者所有上述情况的那些化合物。根据一些实施例,其他葡萄糖调节化合物可以选自胰高血糖素、肽YY、GIP、二甲双胍、肽YY、二肽基肽酶-4 (DPP4)、DPP4抑制剂、钠/葡萄糖协同转运蛋白2 (SGLT2) 抑制剂及其类似物和衍生物。现在将对这些化合物中的几种进行简要说明。

包含肽YY的治疗制剂

[0104] 肽YY (PYY) 也称为肽酪氨酸酪氨酸或胰肽YY3-36, 其是由PPY基因编码的肠降血糖素类分子中的肽。它是由L细胞响应于进餐而在回肠和结肠中释放(并且与GLP-1共释放)的短(36个氨基酸)肽。在身体周遭的血液、肠道和其他组成部分中,PYY起到降低食欲的作用,并且当与GLP-1一起施用,扩增了该肠降血糖素的食欲抑制作用。根据各个实施例,由可吞服胶囊的实施例递送的PPY的剂量可以在从200 μ g至600 μ g的范围内,其中优选范围为约400 μ g至500 μ g。当PPY与GLP-1共同施用,这样的剂量足以产生患者食欲的降低和/或(例如,以25、50、75或100%的量)增强GLP-1的食欲抑制作用。在使用中,包含胰岛素、GLP-1和肽YY的治疗制剂的实施例不仅有助于调节糖尿病患者的血糖稳态,还用于因GLP-1和PPY的协同食欲抑制作用而引起患者体重减轻。后一种作用还有助于降低糖尿病患者的胰岛素抗性,从而使糖尿病患者的血糖控制/稳态得到长期改善。此外,这样的组合尤为有用和新颖之处在于它们提供了以单一丸剂通过治疗血糖调节功能障碍、肥胖(通过食欲抑制)和胰岛素抗性中的一种或多种来治疗糖尿病的不同病理生理学的方法。在使用注射的医药的常规方法下,患者将不得不接受时间上均接近的三次单独注射。由于包括患者依从性、注射部位的不良反应、物流(三次单独的液体剂量需要配制、存储并由患者携带)在内的许多原因,目前这还没有针对II型糖尿病治疗展开。此外,由本发明的实施例设想的单一丸剂口服递送方法还提供的益处在于,相比于注射形式的药物,治疗药剂是以生理上更自然的方式释放的。这带来了治疗药剂的组合,该治疗药剂的组合先到达更接近于当这些化合物内源性分泌时的正常生理途径的门脉循环(相对于导致药物浓度随后变得稀释的用于注射的心脏)。

包含SGLT2抑制剂的治疗制剂

[0105] 钠/葡萄糖协同转运蛋白2 (SGLT2) 是人类中由SLC5A2(溶质载体家族5(钠/葡萄糖协同转运蛋白))基因编码的蛋白质。SGLT2抑制剂也被称为列净类药物,用于引起血糖水平的降低。具体而言,它们阻断肾脏中葡萄糖的再吸收,从而将过量的葡萄糖排入尿液,并且进而降低血糖水平。后一种作用用于通过降低血糖负荷来改善患者的胰岛素抗性。由此,SGLT2抑制剂具有用于治疗II型糖尿病以改善血糖控制的潜在用途。示例SGLT2抑制剂包括卡格列净和达格列净。已示出卡格列净增强血糖控制以及降低体重和收缩压与舒张压。具体而言,在临床试验中,已经示出当作为单一疗法、与二甲双胍组合、与二甲双胍和磺酰脲类组合、与二甲双胍和吡格列酮组合或与胰岛素组合施用,卡格列净产生HbA1c水平的一致的剂量依赖性降低,该HbA1c水平为0.77%至1.16%(从最初的7.8%至8.1%)。根据各个实施例,由本文所述的可吞服胶囊或其他口服递送手段的实施例递送的卡格列净的剂量可以在从约100mg至300mg的范围内,其中优选范围为约400 μ g至500 μ g。合适的SGLT2抑制剂的另一示例包括达格列净。其剂量可以在5mg至10mg的范围内,其中优选范围为7mg至9mg。达格列净抑制负责肾脏中至少90%的葡萄糖再吸收的钠-葡萄糖转运蛋白(SGLT2)的亚型2。阻断这一转运体机制导致血糖不通过尿液,因此这使血糖降低了。由此,当长时间使用时,达格列净还会产生HbA1c水平的降低,在特定情况下这可能高达0.6个百分点。

[0106] 递送与GLP-1组合的一种或多种上文的SGLT2抑制剂的本发明的实施例尤为有用在于这两种化合物协同作用以改善胰岛素抗性和递送的胰岛素的功效二者。(将化合物以具有长期释放能力的一片丸剂一起递送进一步增强了这些作用)。这些联合的作用进而不仅大大改善血糖稳态,而且有助于减缓、停止或者甚至逆转糖尿病或其他相关血糖控制障碍的进展。而且,与SGLT2抑制剂一起递送胰岛素的实施例对于糖尿病的治疗尤为有用在于

这两种化合物协同地起作用以与每一种单独可以降低的血糖相比降低的血糖更多,并因此进而降低HbA1c水平。在具体的实施例中,单独或与胰岛素剂量组合的特定SGLT2抑制剂(例如,卡格列净、达格列净等)的剂量可以在治疗药剂组合100中滴定以产生HbA1c水平的选定的降低,例如,降低了0.2%至1.2%,其中特定范围为0.77%至1.16%等。

包含DDPP4抑制剂的治疗制剂

[0107] 二肽基肽酶-4 (DDPP4) 抑制剂也称为列汀类药物,是一类口服抗糖尿病药剂,其阻断降解诸如GLP-1等肠降血糖素的DPP-4酶的作用。最终结果是循环中(天然的和递送的)肠降血糖素的半衰期增加,从而扩增了肠降血糖素的抗糖尿病作用。示例DDPP4抑制剂包括剂量范围约为20mg至100mg的西他列汀和剂量范围约为5mg至10mg剂量的沙格列汀。与递送的GLP-1或GLP-1模拟物组合,DDPP4抑制剂有助于延长以其他方式则短效的肠降血糖素肽的作用的持续时间(例如天然GLP-1具有约2分钟的半衰期)。这种作用产生GLP-1的长效血糖调节作用,消除和/或减少了进餐时间注射胰岛素的需要。这种作用进而降低了胰腺中胰岛素分泌细胞(例如胰腺β细胞)的负担,这进而通过保留胰腺β细胞的功能而有助于减缓糖尿病的进展。

包含抑胃肽 (GIP) 的治疗制剂

[0108] 抑胃肽 (GIP) 也称为葡萄糖糖依赖性促胰岛素肽,是激素肠促胰液素家族的一员。GIP源于由GIP基因编码的153个氨基酸的前蛋白,并作为具有生物活性的42个氨基酸肽循环。它由在十二指肠粘膜和胃肠道空肠中发现的K细胞合成。GIP通过诱导胰岛素分泌来降低血糖水平。通过可吞服胶囊的实施例递送的GIP的剂量可以在从约50μg至约250μg的范围内。II型糖尿病患者进餐后具有较低水平的GIP分泌,这被认为是通过在摄入餐食后降低胰岛素产生和/或释放至典型水平以下而不利地影响葡萄糖处置。因此,递送使用本文所述的可吞服胶囊的包含GIP的治疗性组合物的实施例有助于补偿糖尿病患者体内内源性GIP分泌的减少,并且进而在餐食后恢复分泌的GIP激素的正常生理水平,特别是由于本发明的实施例可以直接将包含GIP的治疗性组合物递送到小肠或小肠壁的原因。此外,包含GIP、胰岛素和GLP-1的治疗制剂的实施例的施用有助于恢复这些激素的正常生理水平(糖尿病患者体内包含这些水平),从而恢复正常的葡萄糖处置并进而恢复血糖稳态。正常的葡萄糖处置是身体通过快速代谢和/或循环血糖水平的储存来防止餐后持续高血糖的能力。

包含胰高血糖素的治疗制剂

[0109] 胰高血糖素是一种由胰腺的α细胞产生的肽激素,并且属于被称为肠促胰液素家族的激素家族。它起到增加血流中葡萄糖浓度的作用。其效果与胰岛素相反。当血流中的葡萄糖浓度下降过低时,胰腺释放胰高血糖素。胰高血糖素促使肝脏将储存的糖原转化成葡萄糖,继而将葡萄糖释放到血流中从而升高血糖水平。虽然具有相反的作用,但胰高血糖素和胰岛素协同工作以将葡萄糖水平维持在正常生理水平(例如血糖正常水平)内。糖尿病患者具有胰高血糖素和/或胰高血糖素代谢的各种并发症。具体而言,糖尿病患者的组织/细胞对胰高血糖素和胰岛素中的一种或两种具有抗性,从而导致胰高血糖素和胰岛素在控制血糖方面的协同效应丧失,并且进而造成丧失对血糖稳态的维持。此外在糖尿病患者中,胰高血糖素抗性与高脂血症和其他对患者能量稳态的不利影响有关。高脂血症进而可导致对患者的许多不利影响,包括胰岛素抗性增强、心血管疾病和代谢综合征中的一种或多种。因此,包含胰岛素、GLP-1和胰高血糖素的治疗制剂的实施例可以被配置用于在糖尿病患者体

内产生多种有益作用,包括:i)通过GLP-1的作用恢复胰岛素抗性;ii)通过提供基础水平的胰岛素来减轻胰腺β细胞的负担;iii)通过提供基础水平的胰高血糖素来减轻胰腺α细胞的负担;iv)防止或减少可能在餐后和/或血管外注射剂量的胰岛素后导致的血糖水平持续偏差(例如,高血糖症和低血糖症二者);v)降低高脂血症。前述的一种或多种导致血糖稳态、能量稳态(例如,葡萄糖和脂肪代谢)的恢复,从而导致糖尿病疾病和/或代谢综合征过程的逆转。在各个实施例中,由本发明的实施例递送的胰高血糖素或其类似物的剂量可以在约0.5mg至约2mg的范围内。

设想组织穿透构件的附加的和/或替代的药物递送手段的实施例

[0110] 可以采用和/或更改已知的药物递送系统的药物递送组合物和组分,以便用于本文所述发明的一些实施例。例如,可以更改用于利用药物贴片通过皮肤表面来递送药物的微针及其他微结构并将其包括在本文所述的胶囊内,并且替代地将其用于将药物制剂递送到诸如小肠壁等胃肠道内腔壁中。合适的聚合物微针结构可从美国加利福尼亚州的Corium购得,诸如MicroCor™微递送系统技术。MicroCor™贴片递送系统的其他组分,包括药物配方或组分在内,也可并入到本文所述的胶囊中。或者,可从市场获得多个提供商来配制出聚合物或其他药物递送基质与选定药物及其他药物制剂组分的组合,以便产生具有期望的药物释放特性的期望形状(诸如本文所述的可释放式组织穿透形状)。这样的提供商例如可包括Corium、美国明尼苏达州的SurModics、新加坡的BioSensors International等。

保护治疗药剂生物活性的实施例

[0111] 本文所述治疗性组合物的各个实施例的一个优点和特征在于,生物药物净荷(例如,治疗性肽或蛋白质,例如,胰岛素、GLP-1和诸如PPY、GIP、胰高血糖素等第三血糖调节化合物)得到保护,免受胃肠(GI)道中肽酶及蛋白酶作用而降解和水解。这些酶普遍存在于生命系统之中。GI道特别富含蛋白酶,其功能在于将人的饮食中的复杂的蛋白质和肽分解成较小的片段并释放出继而从肠中被吸收的氨基酸。本文所述组合物被设计用于保护治疗性肽或蛋白质免受这些GI蛋白酶的作用,以及用于将肽或蛋白质净荷直接递送到肠壁中。在本文所述组合物的各个实施例中存在两个特征用于保护蛋白质或肽净荷免受GI蛋白酶的作用。第一,在某些实施例中,由于胶囊外表面上的防止其在胃里的低pH下溶解的pH敏感性包衣的原因,含有展开引擎和机件的胶囊壳直到其抵达十二指肠段或下十二指肠段时才溶解。第二,在某些实施例中,组织穿透构件包含实际的治疗性肽或蛋白质;组织穿透构件被设计用于当外胶囊壳一溶解就穿透肠肌;并且微矛状体本身在肠肌壁中缓慢溶解以释放药物净荷。因此,肽或蛋白质净荷不暴露于GI蛋白酶的作用,并因而不遭受经GI道中蛋白水解的降解。该特征进而有助于治疗性肽或蛋白质的高%生物利用度。

[0112] 除上文所述之外,本发明的各个方面还提供了用于递送医药100的可吞服递送装置的其他实施例。根据一个或多个此类实施例,可吞服递送装置可以包括一个或多个可扩张球囊或其他可扩张装置,用于将包含医药100的一个或多个组织穿透构件递送到肠(诸如小肠)的壁中。现参照图12-图20,用于将医药100递送到胃肠(GI)道中的递送部位DS的装置110的另一实施例可包括:胶囊120,其大小设定为被吞服并穿过肠道;展开构件130;含有医药100的一个或多个组织穿透构件140;可展开对准器160;和递送机构170。在一些实施例中,医药100(本文中亦称为制剂100)本身可构成组织穿透构件140。可展开对准器160安放于胶囊内并被配置用于将胶囊与肠(诸如小肠)对准。通常,这将会需要使胶囊的纵轴线与

肠的纵轴线对准;然而,还设想到其他对准。递送机构170被配置用于将医药100递送到肠壁中,并且通常将会包括递送构件172,诸如可扩张构件。展开构件130被配置用于展开对准器160或递送机构170中的至少一个。如本文将进一步描述,整个胶囊壁或其一部分可通过与GI道中的液体相接触而降解,以便允许这些液体触发由装置110对医药100的递送。本文所使用的“GI道”是指食管、胃、小肠、大肠和肛门,而“肠道”是指小肠和大肠。本发明的各个实施例可配置和布置用于医药100向肠道以及整个GI道中的递送。

[0113] 包括组织穿透构件140的装置110可配置用于递送液体、半液体或固体形式的医药100或者所有三种形式的组合。无论何种形式,医药100都期望具有材料一致性,从而允许将医药推出装置110,推入肠壁(例如小肠或大肠)或GI道中的其他内腔壁中并继而在肠壁内降解以释放药物或其他治疗药剂101。医药100的材料一致性可包括硬度、孔隙度和制剂(在体液中的)的溶解度中的一个或多个。材料一致性可通过选择和使用以下的一项或多项来实现:i)用于制作制剂的压实力;ii)使用本领域所已知的一种或多种药用崩解剂;iii)使用其他药用辅料;iv)制剂(例如,微粉化颗粒)的颗粒大小和分布;以及v)使用本领域所已知的微粉化和其他颗粒成型方法。

[0114] 胶囊120的大小设定为被吞服并穿过肠道。还可以根据要递送的药物的量和患者体重以及成人与小儿应用来调整所述尺寸。通常,胶囊将会具有管状形状,所述管状形状具有与维生素相似的弯曲端。在这些实施例和相关实施例中,胶囊长度120L可在0.5-2英寸的范围内,并且直径120D可在0.1-0.5英寸的范围内,并且设想到其他尺寸。胶囊120包括胶囊壁121w,所述胶囊壁121w具有外表面125和限定内部空间或容积124v的内表面124。在一些实施例中,胶囊壁121w可包括大小设定为用于组织穿透构件140的向外推进的一个或多个孔径126。除了装置110的其他组件(例如,可扩张构件等)之外,内部容积可包括一个或多个隔室或储器127。

[0115] 胶囊120可由药用领域中已知的诸如各种明胶等各种可生物降解材料制成。在各个实施例中,胶囊还可包括各种肠溶包衣120c,肠溶包衣120c被配置用于保护帽以免在胃中(由于酸等原因)降解并继而后续在见于小肠或肠道的其他区域中的较高pH下降解。在各个实施例中,胶囊120可由多个部分形成,所述多个部分中的一个或多个可以是可生物降解的。在许多实施例中,胶囊120可由两个部分120p形成——诸如,主体部分120p”(在此为主体120p”)和帽部分120p’(在此为帽120p’),其中帽例如通过在主体之上或之下滑动(还设想到其他布置)而装配到主体上。一个部分(诸如帽120p’)可包括被配置成在高于第一pH(例如,pH 5.5)下降解的第一包衣120c’,而第二部分(诸如主体120p”)可包括被配置成在高于第二较高pH(例如,6.5)下降解的第二包衣120c”。胶囊120的内表面124和外表面125都涂有包衣120c’和120c”,使得胶囊的任一部分在其接触具有选定pH的流体之前将会基本上得到保存。对于主体120p”的情况而言,这允许维持主体120p”的结构完整性,以便保持球囊172处于主体部分内部并且不展开,直到球囊130已经扩张为止。包衣120c’和120c”可包括各种甲基丙烯酸酯基和丙烯酸乙酯基包衣,诸如由Evonik Industries以商标名EUDRAGIT生产的包衣。胶囊120的这些和其他双包衣配置允许处于胶囊120的一个部分中的机构在处于胶囊的其他部分中的机构之前得到促动。这是因为肠液将会首先进入较低pH包衣已经降解的那些部分,从而促动对这样的流体起反应的触发器(例如,可降解阀)的事实。在使用中,胶囊120的此类双包衣实施例提供了向小肠中的特定位置(或者GI道中的其他位置)递

送靶向药物,以及改善了递送过程中的可靠性。这是因为诸如对准器160等特定组件的展开可被配置成开始于小肠的上部区域(例如,十二指肠)中的事实,从而允许胶囊在肠内对准以便最佳地递送药物(例如,递送到肠壁中),以及提供足够的时间来展开/促动其他组件以实现在胶囊仍然处于小肠中或其他选定位置的同时向肠壁中的药物递送。

[0116] 如以上所论述,胶囊120的一个或多个部分可由本领域所已知的各种可生物降解聚合物制成,所述可生物降解聚合物包括在优选实施例中可包括纤维素、明胶材料PGLA(聚乳酸-共-羟基乙酸)的各种可生物降解聚合物。其它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、羟基乙酸、对二噁烷酮、己内酯、三亚甲基碳酸酯、己内酯,及其掺合物和共聚物。

[0117] 在各个实施例中,胶囊的壁120w可通过与GI道中的液体(例如,小肠中的液体)相接触而降解。在优选实施例中,胶囊壁被配置成在穿过胃的期间保持完好,但继而在小肠中降解。在一个或多个实施例中,这可以通过在胶囊壁120w上使用外包衣或外层120c来实现,所述外包衣或外层120c仅在见于小肠中的较高pH下降解,并有助于保护下面的胶囊壁免于在胶囊到达小肠(此时如本文所述,药物递送过程由包衣的降解所引发)之前在胃内降解。在使用中,这样的包衣允许治疗药剂在诸如小肠等肠道选定部分中的靶向递送。

[0118] 与胶囊20类似,在各个实施例中,胶囊120可包括各种不透射线材料、回声材料或其他材料用于使用诸如荧光透视、超声、MRI等一种或多种医学成像方式来对装置进行定位。

[0119] 如本文进一步论述,在许多实施例中,展开构件130、递送构件172或可展开对准器160中的一个或多个可以对应于形状和大小被设定用于适合在胶囊120内的可扩张球囊。因此,为了便于论述,现在将会把展开构件130、递送构件172和可展开对准器160称为球囊130、160和172;然而应该认识到,还设想到用于这些元件的、包括各种可扩张装置在内的其他装置,并且这些装置可例如包括具有与胶囊120的内部容积124v相对应的扩张形状和大小的各种形状记忆装置(例如,由形状记忆式可生物降解聚合物螺旋部制成的可扩张篮)、可扩张压电装置和/或可化学扩张装置。

[0120] 球囊130、160和172中的一个或多个可包含医疗装置领域中已知的各种聚合物。在优选实施例中,这样的聚合物可包括一种或多种类型的聚乙烯(PE),所述聚乙烯可对应于低密度PE(LDPE)、线性低密度PE(LLDPE)、中密度PE(MDPE)和高密度PE(HDPE)以及本领域所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例中,可使用本领域所已知的聚合物辐照方法对材料进行交联。在特定实施例中,可以使用基于辐射的交联来通过降低球囊材料的柔顺度而控制球囊的膨胀直径和形状。可以选择辐射的量来实现特定量的交联,以进而为给定的球囊产生特定量的柔顺度,例如,可以使用增加的辐照来产生更硬的、更低柔顺度的球囊材料。其他合适的聚合物可包括PET(聚对苯二甲酸乙二酯)、硅酮和聚氨基甲酸酯。在各个实施例中,球囊130、160和172还可包括诸如硫酸钡等本领域所已知的各种不透射线材料,以允许医生探明球囊的位置和物理状态(例如,未膨胀、已膨胀或刺穿)。球囊130、160和172可使用球囊导管领域中已知的各种球囊吹制法(例如,模具吹制、无模吹制等)制成,以具有大致与胶囊120的内部容积124v相对应的形状和大小。在各个实施例中,球囊130、160和172中的一个或多个以及各个连接特征(例如,连接管)可具有由单一模具形成的整体构造。采用这样的整体构造的实施例由于在装置110的一个或多个组件之间所必

须制出的接合处较少而提供了可制造性和可靠性得到改善的益处。

[0121] 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形状(这样的形状的示例包括热狗)。在一些实施例中,球囊130、160和172中的一个或多个的膨胀大小(例如,直径)可大于胶囊120,以便致使胶囊因膨胀力(例如,由于环向应力)而裂开。在其他相关的实施例中,球囊130、160和172中的一个或多个的膨胀大小可以是这样的:当膨胀时 i) 胶囊120具有与小肠壁的充分接触以便引起蠕动收缩从而导致小肠围绕胶囊的收缩;和/或 ii) 允许消除小肠的褶皱。这些结果都允许改善胶囊/球囊表面与肠壁之间的接触,以便将在胶囊和/或递送球囊172的选定区域上递送组织穿透构件140。期望地,球囊130、160和172的壁将会是薄的,并且可以具有在0.005-0.0001”范围内,更优选地在0.005-0.0001范围内的壁厚,并且有壁厚为0.004、0.003、0.002、0.001和0.0005的特定实施例。另外,在各个实施例中,球囊130、160或172中的一个或多个可具有嵌套的球囊配置,所述嵌套的球囊配置如图13c的实施例中所示具有膨胀室160IC和伸长的指状物160EF。连接膨胀室160IC的连接管道163可以是狭窄的,以便仅允许气体168通过;而将球囊130的两个半部耦合起来的连接管道36可以更大,以便允许水通过。

[0122] 如上所述,对准器160通常将会包含可扩张球囊,并且为了便于讨论,现在将其称为对准器球囊160或球囊160。球囊160可使用如上所述的材料和方法制造而成。所述球囊具有未扩张状态和扩张状态(亦称为展开状态)。在其扩张状态或展开状态下,球囊160延长胶囊120的长度,使得由小肠SI的蠕动收缩而对胶囊120施加的力有助于将胶囊120的纵轴线120LA以平行的方式与小肠SI的纵轴线LAI对准。这进而有助于将组织穿透构件140的轴杆以垂直的方式与肠壁IW的表面对准,以增强和优化组织穿透构件140向肠壁IW中的穿透。除了有助于将胶囊120在小肠中对准之外,对准器160还被配置用于在递送球囊172膨胀之前将递送机构170推出胶囊120,使得递送球囊和/或机构不会受到胶囊的阻碍。在使用中,由于不必在能够发生药物递送之前等待胶囊的特定部分(例如,覆盖在递送机构上面的部分)降解,因此对准器160的这种推出功能改善了递送治疗药剂的可靠性。

[0123] 球囊160可借助于聚合物管或其他流体耦合件162而流体耦合到包括球囊130和172在内的装置110的一个或多个组件,所述聚合物管或其他流体耦合件162可包括用于耦合球囊160和130的管163以及用于耦合球囊160和球囊172的管164。管163被配置用于允许球囊160由来自球囊130的压力(例如,球囊130内的化学反应物的混合物所生成的压力)所扩张/膨胀,并且/或者以其他方式允许液体在球囊130与160之间通过以便引发用于使球囊130和160中之一或全部二者膨胀的生成气体的化学反应。管164将球囊160连接到球囊172,以便允许球囊172通过球囊160而膨胀。在许多实施例中,管164包括或者耦合至控制阀155,所述控制阀155被配置用于在选定的压强下打开,以便控制球囊172通过球囊160而得到的膨胀。管164因此可包含连接至阀的近端部164p和从阀引出的远端部164d。通常,近端部164p和远端部164d将如下所述连接到阀罩158。

[0124] 阀155可包含放置在阀罩158的腔室158c内(或者,其可直接放置在管道164内)的材料157的三角形或其他形状的区段156。区段157被配置成在选定压强下机械降解(例如,撕裂、剪断、分层等),以便允许气体通过管164和/或阀室158c。用于阀155的合适材料157可包括蜂蜡或者医学领域中已知的、具有可选密封力/爆破压强的其他形式的蜡和各种粘合剂。阀配件158通常将包含薄圆柱形隔室(由可生物降解材料制成),在所述隔室中放置材料

157的区段156(如图13b的实施例中所示),以便将腔室158c的壁密封在一起或者以其他方式阻碍流体穿过腔室。阀155的释放压强可通过对区段156的大小和形状中的一个或多个的选择以及对材料157(例如,针对诸如粘合强度、抗剪强度等性质)的选择而得到控制。在使用中,控制阀155允许球囊160和172的顺序膨胀,使得球囊160在球囊172膨胀之前被完全膨胀或者基本上膨胀。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的展开不受胶囊120的阻碍。在使用中,由于组织穿透构件140向肠壁1W中的推进不受胶囊壁120w的阻碍,因此这样的方法在实现期望的穿透深度和递送胶囊120中所包含的更多数目的穿透构件140方面均改善了组织穿透构件140向肠壁1W中的穿透的可靠性。

[0125] 如上文所述,对准器球囊160的膨胀长度1601足以使胶囊120由于肠的蠕动收缩而变得与小肠的横轴线对准。对准器160的合适的膨胀长度1601可以包括介于胶囊120在对准器160膨胀之前的长度1201的大约1/2至两倍之间的范围。对准器球囊160的合适的形状可以包括各种细长形状,诸如热狗状的形状。在特定实施例中,球囊160可包括第一区段160'和第二区段160",其中第一区段160'的扩张被配置用于将递送机构170从胶囊120中推出(通常从推出),而第二区段160"用于使递送球囊172膨胀。在这些实施例和相关实施例中,第一区段160'和第二区段160"可被配置成具有伸缩套筒样式的膨胀,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),然后第二区段160"膨胀以使递送构件172膨胀。这可以通过将第一区段160'配置成具有比第二区段160"更小的直径和体积以使得第一区段160'首先膨胀(由于其较小的体积)而第二区段160"在第一区段160'已基本膨胀之前不膨胀来实现。在一个实施例中,这可以通过使用连接区段160'和160"的控制阀155(如上所述)而得到促进,所述控制阀155不允许气体通入区段160"直至区段160'中已达到最小压强。在一些实施例中,对准器球囊可含有化学反应物,该化学反应物在与来自展开球囊的水或其他液体相混合时起反应。

[0126] 在许多实施例中,展开构件130将会包含被称为展开球囊130的可扩张球囊。在各个实施例中,展开球囊130被配置用于通过使用气体(例如由化学物生成气体169)来促进对准器球囊160的展开/扩张。气体可通过继而与水或其他水性液体168相混合的诸如酸166(例如,柠檬酸)和碱166(例如,碳酸氢钾、碳酸氢钠等)等固态化学反应物165的反应而生成。反应物的量使用化学计量法来选择,以在球囊130、160和172中的一个或多个中产生选定的压强。反应物165和液体可以分开储存在球囊130和160中,并继而响应于诸如小肠中的pH条件等触发事件而被汇集在一起。反应物165和液体168可储存在任一球囊中,然而在优选实施例中,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可借助于连接管163耦合至对准器球囊160,所述连接管163通常还包括分离装置150,诸如下文所述的可降解阀150。对于球囊130含有液体的实施例,管163具有足够的直径来允许足够的水从球囊130流通到球囊160,以产生期望的气体量来使球囊160膨胀也使球囊172膨胀。另外,当球囊130含有液体时,球囊130和管163中之一或全部二者被配置用于允许液体通过以下方式中的一个或多个而流通至球囊160:i)由小肠在暴露的球囊130上的蠕动收缩所施加到球囊130的压缩力;以及ii)通过毛细管作用经由管163对液体的芯吸。

[0127] 管163通常将会包括可降解的分离阀或其他分离装置150,该可降解的分离阀或其

他分离装置150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)相分离直到阀降解为止。阀150可由诸如麦芽糖等材料制成,所述材料可通过液态水降解,使得阀在暴露于消化道中的水连同各种液体时打开。阀还可以由可响应于小肠液中存在的较高pH而降解的材料制成,诸如甲基丙烯酸酯基包衣。阀期望地安放在管163上的突出至球囊130上方和/或以其他方式充分暴露的位置处,以使得在帽120p'降解时阀150暴露于进入胶囊的肠液。在各个实施例中,阀150可安放成位于球囊130的表面上或者甚至突出至球囊130的上方(如图16a和图16b的实施例中所示),使得一旦帽120'降解,阀150就具有对肠液的清楚的暴露。本发明的各个实施例提供了分离阀150的多种结构,例如,梁状结构(其中阀包含压在管163和/或连接区段136上的梁)或者套环式结构(其中阀包含位于管163和/或连接区段136之上的套环)。还设想到其他的阀结构。

[0128] 球囊130具有展开状态和未展开状态。在展开状态下,展开球囊130可以具有与胶囊的端部形状相对应的拱顶形状130d。还设想到展开球囊130的其他形状130s,诸如球形、管形等。反应物165通常将会包括至少两种反应物166和167,举例而言,诸如柠檬酸等酸和诸如碳酸氢钠等碱。还设想到包括其他的酸(例如,醋酸)和其他的碱(例如,氢氧化钠)的其他反应物165。当阀或其他分离装置150打开时,反应物在液体中混合并产生诸如二氧化碳等气体,该气体使对准器球囊160或其他可扩张构件扩张。

[0129] 在图13b中所示的替代实施例中,展开球囊130可实际上包含通过管136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,分离阀150可通过如上所述的液体和/或具有诸如见于小肠中的碱性pH等特定pH(例如5.5或6.5)的液体而降解。两个球囊130'和130"可各自具有半拱顶形状130hs,从而允许它们在处于扩张状态时适合到胶囊的端部中。一个球囊可含有(一种或多种)化学反应物165(例如,碳酸氢钠、柠檬酸等),而另一球囊含有液态水168,使得当阀降解时,两种组分混合以形成气体,该气体使球囊130'和130"中之一或全部二者膨胀并进而使对准器球囊160膨胀。

[0130] 在另一替代实施例中,球囊130可包含多隔室球囊130mc,该多隔室球囊130mc形成或以其他方式构造为具有多个隔室130c。通常,隔室130c将至少包括第一隔室134和第二隔室135,第一隔室134和第二隔室135如图14a的实施例中所示由分离阀150或其他分离装置150所分离。在许多实施例中,隔室134和135将于其间至少具有较小连接区段136,该较小连接区段136是通常将会放置分离阀150之处。如图14a的实施例中所示,可以在第一隔室134内安设液体168(通常为水),而在第二隔室135中安设一种或多种反应物165(通常为固体,但亦可使用液体)。当阀150打开(例如,由于小肠内的流体所造成的降解)时,液体168进入隔室135(或者反之亦然,或二者同时发生),(一种或多种)反应物165与该液体混合并产生诸如二氧化碳等气体169,气体169使球囊130扩张,进而可用于使球囊160和172中的一个或多个扩张。

[0131] 反应物165通常将至少包括第一反应物166和第二反应物167,举例而言,诸如柠檬酸等酸和诸如碳酸氢钠或碳酸氢钾等碱。如本文所讨论,在各个实施例中,可将第一反应物和第二反应物放置在球囊130(包括隔室134和135或者半部130'和130")和球囊160中的一个或多个中。还设想到包括产生惰性气体副产物的酸和碱的其他组合在内的另外的反应物。对于使用柠檬酸和碳酸氢钠或碳酸氢钾的实施例,这两种反应物(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,且特定的比率约为1:3。期望地,固体反应物165具有很少的吸附水或者没有吸附水。因此,诸如碳酸氢钠或碳酸氢钾等反应物中的一种或多种可以在放置于球囊130内之前被预先干燥(例如,通过真空干燥)。还设想到包括其他的酸(例如,醋酸)和碱的其他反应物165。包括反应物的组合在内的特定反应物165的量可以使用针对特定化学反应的已知的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,以便产生特定的压强。在特定的实施例中,可以选择反应物的量来产生所选定的压强,使球囊130、160和172中的一个或多个:i)实现向肠壁中的特定穿透深度;ii)以及产生球囊130、160和172中的一个或多个的特定直径;以及iii)对肠壁IW施加选定量的力。在特定的实施例中,可以选择反应物(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处于10–15psi的范围内的压强,并且还设想到更小或更大的压强。再一次地,可以使用已知的化学计量方程来确定用于实现这些压强的反应物的量和比率。

[0132] 在使用化学反应物165产生气体169的本发明各个实施例中,化学反应物独自或与展开球囊130相结合可以构成展开引擎180,用于展开对准器球囊160和包括递送球囊172的递送机构170中之一或全部二者。展开引擎180还可包括使用两个展开球囊130和130”(如图13b中所示的双拱顶配置)或如图14a中所示的多隔室球囊130mc的实施例。通过本发明的各个实施例还设想到展开引擎180的其他形式,诸如使用可扩张压电材料(其通过施加电压而扩张)、弹簧和其他的形状记忆材料以及各种可热膨胀材料。

[0133] 可扩张球囊130、160和172中的一个或多个还将通常包括排气阀159,所述排气阀159有助于在球囊膨胀之后使球囊缩小。排气阀159可以包含可生物降解材料,所述可生物降解材料被配置成在暴露于小肠中的流体和/或球囊隔室中之一内的液体时降解,以便创造出用于特定球囊内的气体逸出的开口或通道。期望地,排气阀159被配置成以与阀150相比更缓慢的速率降解,以允许足够的时间用于球囊130、160和172在排气阀降解之前的膨胀。如图14a的实施例中所示,在隔室化的球囊130的各个实施例中,排气阀159可对应于安放于球囊端部131上的可降解区段139。在该实施例和相关的实施例中,当可降解区段139因暴露于所述液体而降解时,球囊壁132撕裂或以其他方式裂开,从而提供高可靠性的快速缩小。可以将多个可降解区段139放置在球囊壁132内的各个位置。

[0134] 如图13b的实施例中所示,在球囊172的各个实施例中,排气阀159可对应于附接至递送球囊172的端部172e(与耦合至对准器球囊的一端相对)的管阀173。管阀173包含具有内腔的中空管173t,所述内腔在选定的位置1731处被诸如麦芽糖等材料173m所阻塞,所述材料173m在暴露于诸如小肠中的流体等流体时降解。阻塞材料173m在管173t中的位置1731被选定用于为递送球囊172提供足够的时间以在阻塞材料溶解从而打开阀173之前膨胀并将组织穿透构件140递送到肠壁IW中。通常,该位置将会靠近管173t的端部173e,但并不完全处于端部173e,以便允许时间让液体在到达材料173m之前必须芯吸到管内腔中。根据一个或多个实施例,一旦排气阀173打开,其不仅用于使递送球囊172缩小,而且还用于使对准器球囊160和展开球囊130缩小,这是因为在许多实施例中,所有三个球囊都是流体相连的(对准器球囊流体连接到递送球囊172,并且展开球囊130流体连接到对准器球囊160)。通过将排气阀173放置在因对准器球囊160的膨胀而被挤出胶囊120的递送球囊172的端部172e上以使得排气阀具有对小肠中的液体的良好暴露,可以促进排气阀173的打开。类似的排气

管阀173还可安放于对准器球囊162和展开球囊130中之一或全部两者上。在这后两种情况中,管阀中的阻塞材料可被配置成在一段时间内降解,以便允许足够的时间用于递送球囊172的膨胀和组织穿透构件140向肠壁中的推进。

[0135] 另外,作为确保缩小的进一步备份,可将一个或多个穿刺元件182附接至胶囊的内表面124,使得当球囊(例如,球囊130、160、172)完全膨胀时,所述球囊接触穿刺元件182并被穿刺元件182刺穿。穿刺元件182可包含自表面124的具有尖末端的短突出物。在用于球囊缩小的装置的另一替代或附加实施例中,组织穿透构件140中的一个或多个可直接耦合至球囊172的壁172w,并且被配置成在它们脱离时从球囊撕掉,从而在该过程中撕裂球囊。

[0136] 现将对组织穿透构件140作出讨论。在各个实施例中,组织穿透构件140可由各种药物和其他治疗药剂101、一种或多种药用辅料(例如,崩解剂、稳定剂等)以及一种或多种可生物降解聚合物制造。后几种材料被选择用于向穿透构件赋予期望的结构和材料性质(例如,用于向肠壁中的插入的裂断强度,或者用于控制药物的释放的孔隙度和亲水性)。现在参照图18a-图18f,在许多实施例中,如图18a的实施例中所示,穿透构件140可以形成为具有轴杆144和针尖145或者其他尖末端145,以便容易地穿透肠壁的组织。在优选实施例中,末端145具有如图18c的实施例中所示的套管针形状。末端145可包含(在末端的主体内或者作为包衣的)各种可降解材料,诸如蔗糖或者增加末端的硬度和组织穿透性质的其他的糖。一旦穿透构件140放置于肠壁中,穿透构件140即由壁组织内的组织间液所降解,使得药物或者其他治疗药剂101溶解在这些流体中并被吸收到血流中。可以选择组织穿透构件140的大小、形状和化学成分中的一个或多个以允许药物101在数秒、数分钟乃至数小时内溶解和吸收。溶解速率可通过使用制药领域中已知的各种崩解剂来控制。崩解剂的示例包括但不限于诸如羧基乙酸淀粉钠等各种淀粉和诸如羧甲基纤维素等各种交联聚合物。崩解剂的选择可以针对小肠壁内的环境来具体调整。

[0137] 组织穿透构件140通常还将包括诸如倒钩或挂钩等一个或多个组织保持特征143,用于在推进之后将穿透构件保持在肠壁IW的组织内。保持特征143可布置成各种图案143p以增强组织固位,诸如围绕和沿着构件轴杆144对称地或以其他方式分布的两个或更多个倒钩,如图18a和图18b的实施例中所示。另外,在许多实施例中,穿透构件还将包括凹槽或其他配合特征146,用于向递送机构170上的耦合组件的附接。

[0138] 组织穿透构件140期望地配置成可脱离地耦合至平台175(或递送机构170的其他组件),使得在组织穿透构件140向肠壁中的推进之后,穿透构件从球囊脱离。可脱离性可以通过多种方式实现,包括:i)平台175中的开口174与构件轴杆144之间的贴合或配合;ii)组织保持特征143在穿透构件140上的配置和放置;以及iii)轴杆144向肠壁中的穿透深度。利用这些因素中的一个或多个,可将穿透构件140配置成由于球囊缩小(其中在球囊缩小或者以其他方式被向回拉离肠壁时,保持特征143将穿透构件140保持在组织中)和/或小肠的蠕动收缩所施加于胶囊120上的力而脱离。

[0139] 在一个具体实施例中,可以通过将组织穿透构件轴杆144配置成具有如图18c的实施例中所示的倒锥形部144t来增强组织穿透构件140在肠壁IW中的可脱离性和固位。轴杆144上的锥形部144t被配置成使得来自肠壁的蠕动收缩力在所述轴杆上的施加会导致轴杆被向内推动(例如,向内挤压)。这是由于轴杆的锥形部144t将横向施加的蠕动力PF转换成作用于迫使轴杆向内进入肠壁中的正交力OF。在使用中,这样的倒锥形轴杆配置有助于将

组织穿透构件140保持在肠壁内,以便在球囊172缩小时从平台175(或递送机构170的其他组件)脱离。在附加的实施例中,具有倒锥形轴杆的组织穿透构件140还可包括一个或多个保持特征143,以便组织穿透构件一旦插入就增强其在肠壁1W内的固位。

[0140] 如上所述,在各个实施例中,组织穿透构件140可由许多药物和其他治疗药剂101制成。另外,根据一个或多个实施例,组织穿透构件可完全由药物101制成,或者也可具有其他组成组分,例如,各种药用辅料(例如,粘结剂、防腐剂、崩解剂等)、赋予期望的机械性质的聚合物等。此外,在各个实施例中,一个或多个组织穿透构件140可承载与其他组织穿透构件相同或不同的药物101(或其他治疗药剂)。前一种配置允许递送较大量的特定药物101,而后一种配置允许在大约同时将两种或更多种不同药物递送到肠壁中以促进需要基本上并发递送多种药物的药物治疗方案。在具有多个递送组装件178(例如,两个递送组装件,在球囊172的每个面上各一个)的装置110的实施例中,第一组装件178'可承载具有第一药物101的组织穿透构件,并且第二组装件178''可承载具有第二药物101的组织穿透构件。

[0141] 通常,由组织穿透构件140所承载的药物或其他治疗药剂101将会与可生物降解材料105相混合以形成组织穿透构件140。材料105可包括一种或多种可生物降解聚合物,例如PGLA、纤维素,以及诸如麦芽糖等糖或者本文所述或本领域所已知的其他可生物降解材料。在这样的实施例中,穿透构件140可包含药物101与可生物降解材料105的基本上不均匀的混合物。或者,如图18d的实施例中所示,组织穿透构件140可包括基本上由可生物降解材料105形成的部分141和由药物101形成或含有药物101的单独区段142。在一个或多个实施例中,区段142可对应于药物101的丸状、块状、圆柱形或其他成形区段142s。如图18e和图18f的实施例中所示,成形区段142s可以预先形成成为单独区段,继而插入到组织穿透构件140中的空腔142c中。或者,区段142s可通过将药物制剂100添加到空腔142c而形成。在实施例中,在将药物制剂100添加到空腔142c的情况下,制剂可作为浇注或注射到空腔142c中的粉末、液体或凝胶来添加。成形区段142s可由药物101本身所形成,或者由含有药物101和一种或多种粘结剂、防腐剂、崩解剂及其他辅料的药物制剂所形成。合适的粘结剂包括聚乙二醇(PEG)和本领域所公知的其他粘结剂。在各个实施例中,PEG或其他粘结剂可构成区段142s的范围在约10%-90%的重量百分比,并且在用于胰岛素制剂的优选实施例中约为25-90%的重量百分比。其他可用于粘结剂的辅料可以包括PLA、PLGA、环糊精、纤维素、甲基纤维素、麦芽糖、糊精、蔗糖和PGA。关于区段142中的辅料的重量百分比的更多信息可参见表3。为便于讨论,在该表中将区段142称为丸粒,但表中的数据还可适用于本文所述的区段142的其他实施例。

[0142] 在各个实施例中,组织穿透构件140的重量可介于约10至约15mg,但还设想到更大和更小的重量。对于由麦芽糖制成的组织穿透构件140的实施例,所述重量的范围可介于约11至14mg。在各个实施例中,根据药物101和期望的递送剂量,构件140中的药物的重量百分比的范围可介于约0.1至约15%。在示例性实施例中,这些重量百分比对应于由麦芽糖或PGLA制成的构件140的实施例,然而,它们还可适用于在构件140的制造中所使用的任何可生物降解材料105。可以根据期望的剂量,以及为了提供药物的结构和化学计量稳定性,并且还为了实现药物在血液或身体其他组织中的期望的浓度曲线,来调整构件140中的药物或其他治疗药剂101的重量百分比。可以使用本领域所已知的各种稳定性试验和模型(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作出具体

调整。表3列出可通过组织穿透构件140递送的胰岛素和多种其他药物的剂量和重量百分比范围。在一些情况下,表列出了剂量的范围以及单一值。应当理解,这些值是示例性的,并且还考虑到在包括权利要求书在内的本文中所记载的其他值。此外,本发明的实施例还考虑到在这些值周围的变动,例如包括 ± 1 、 ± 5 、 ± 10 、 ± 25 以及甚至更大的变动。这样的变动被认为是落入宣称特定的值或值的范围的实施例的范围之内。该表还列出了针对各种药物和其他治疗药剂的、在区段142中药物的重量百分比,其中再一次地为了便于讨论,将区段142称为丸粒。再一次地,本发明的实施例考虑到上述变动。

表3

药物	经胶囊剂量**	针内药物重量百分比%
胰岛素	4-9 单位, 5 -30 单位, 1-50 单位	2 - 15%
艾塞那肽	1-10 ug, 1-20 ug, 10 ug	<1%, 0.1 -1 %
利拉鲁肽	0.1-1 mg, 0.5-2 mg, 0.6 mg	3 - 6%
普兰林肽	15 - 120 ug	0.1 - 1 %
生长激素	0.2 - 1 mg, 0.1-4 mg	2 - 10%
生长抑素和类似物	50 - 600 ug, 10-100 ug	0.3 - 8%
GnRH 和类似物	0.3 - 1.5 mg, 0.1 -2 mg	2 - 15%
加压素	2 - 10 单位	<1%, 0.1 - 1 %
PTH 和类似物	0.1 to 10 ug, 10-30 ug, 20 ug	1 - 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%
2. 用于乙型肝炎和丙型肝炎	6 -20 ug	0.05 - 0.2 %
阿达木单抗	1-5 mg, 2-4 mg	8 - 12%
英夫利昔单抗	1-10, 5 mg	8 - 12 %
依那西普	1-5 mg, 3 mg	8- 12 %
那他珠单抗	1-5 mg, 3 mg	8 - 12 %

[0143] 组织穿透构件140可使用本领域所已知的一种或多种聚合物和医药制造技术来制造。例如,药物101(具有或不具有可生物降解材料105)可为固体形式,并且继而使用模塑、压实或其他类似的方法,连同添加一种或多种粘结剂而形成组织穿透构件140的形状。或者,药物101和/或药物制剂100可为固体或液体形式,并继而被添加到液体形式的可生物降解材料105中,该混合物继而使用模塑或聚合物领域中已知的其他成型方法而形成穿透构件140。

[0144] 期望地,包含药物或其他治疗药剂101和可降解材料105的组织穿透构件140的实施例形成于不产生包括诸如各种肽和蛋白质等药物在内的药物的任何显著热降解的温度下。这可以通过使用本领域所已知的室温固化聚合物、室温模塑和溶剂蒸发技术来实现。在特定的实施例中,组织穿透构件内的热降解的药物或其他治疗药剂的量期望地按重量计约小于10%,且更优选地小于5%,且更进一步优选地小于1%。对于特定药物的(一个或多个)热降解温度是已知的,或者可以使用本领域所已知的方法来确定,并且继而可使用该温度来选择和调整特定的聚合物加工方法(例如,模塑、固化、溶剂蒸发方法等)以使温度和相关联的药物热降解程度最小化。

[0145] 将要提供对递送机构170的描述。通常,该机构将会包含如图16a和图16b的实施例中所示,附接至递送球囊172的递送组装件178(含有组织穿透构件140)。递送球囊的膨胀提供机械力,用于从胶囊向外接合递送组装件172并进入肠壁IW中,以便将组织穿透构件140插入到所述壁中。在各个实施例中,递送球囊172可具有细长形状,所述细长形状具有通过铰接式手风琴状主体72b连接的两个相对平坦的面172f。平坦面172f可配置成在球囊172扩张时压抵在肠壁(IW)上,以便将组织穿透构件(TPM)140插入肠壁中。TPM 140(自身或者如下所述作为递送组装件178的一部分)可安放在球囊170的一个或全部两个面172f上,以允许含有药物的TPM 140插入在肠壁的相对侧上。球囊172的面172f可具有足够的表面积以允许多个含有药物的TPM 140放置在每个面上。

[0146] 现在参照图19,将要提供对递送组装件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可脱离地耦合至可生物降解的推进结构175,推进结构175可对应于支撑平台175(又称为平台175)。在优选实施例中,平台175包括供如步骤300中所示的构件140插入的一个或多个开口174。开口174的大小设定为允许构件140在球囊172扩张之前插入并保持在平台175中,同时允许所述构件在其穿透到肠壁中时与平台脱离。支撑平台175可继而如步骤301中所示安放在承载结构176内。承载结构176可对应于井槽结构176,该井槽结构176具有限定了空腔或开口176c的侧壁176s和底壁176b。平台175期望地使用本领域所已知的粘合剂或其他连结方法附接至底壁176b的内表面。井槽结构176可包含各种聚合物材料,并且可使用聚合物加工领域中已知的真空成型技术而形成。如步骤302中所示,在许多实施例中,可使用保护膜177来覆盖开口176c。保护膜177具有被选定用以发挥屏障作用的性质,以便如下文所述保护组织穿透构件140免受湿气和氧化,同时仍然允许组织穿透构件140穿透所述膜。膜177可包含各种不透水和/或不透氧的聚合物,所述聚合物期望地被配置成可在小肠中生物降解和/或惰性地通过消化道。所述膜还可具有多层构造,所述多层构造具有为了对于例如氧、水蒸气等给定物质的不透性而选择的特定层。在使用中,采用保护膜177的实施例有助于增加组织穿透构件140中的治疗药剂101的保存期限,并进而增加装置110的保存期限。支撑平台175附接的组织穿透构件140、井槽结构176和膜177可共同地构成递送组装件178。具有包含于组织穿透构件140或其他药物递送装置内的一种或多种药物或治疗药剂101的递送组装件178可以预先制造、储存并后续在以后的时间用于装置110的制造。组装件178的保存期限可通过用诸如氮气等惰性气体填充经密封组装件178的空腔176c而进一步提高。

[0147] 回顾参照图16a和图16b,组装件178可安放在球囊172的一个或全部两个面172f上。在优选实施例中,组装件178安放在全部两个面172f上(如图16a中所示),以便在球囊

172扩张时提供对肠壁1W的相对侧的基本上相等的力分布。组装件178可使用聚合物领域中已知的粘合剂或其他连结方法附接至面172f。当球囊172扩张时,TPM 140贯穿膜177,进入肠壁1W并由保持元件143和/或TPM 140的其他保持特征(例如,倒锥形轴杆144t)保持在该处,使得TPM 140在球囊172缩小时从平台175脱离。

[0148] 在各个实施例中,可将球囊130、160和172中的一个或多个以折叠、收拢或其他期望的配置装在胶囊120内部,以节省胶囊的内部容积124v内的空间。可以使用预制褶皱或者医用球囊领域中已知的其他折叠特征或方法来完成折叠。在特定的实施例中,可在选定的取向上折叠球囊130、160和172,以实现以下各项中的一个或多个:i)节省空间;ii)产生特定的膨胀球囊的期望取向;和iii)促进期望顺序的球囊膨胀。图15a-图15f中所示的实施例图示了折叠方法和各种折叠布置的实施例。然而应当认识到,这种折叠布置和由此产生的球囊取向是示例性的,并且还可以使用其他的布置和球囊取向。在该实施例和相关的实施例中,可以手动、通过自动化机器或者两者相结合来实现折叠。另外,在许多实施例中,如图13a和图13b的实施例中所示,通过使用包含球囊130、160、170;阀室158和各种连接管道162的单一多球囊组装件7(在此称为组装件7)可以使折叠变得容易。图13a示出了具有球囊130的单一拱顶构造的组装件7的实施例,而图13b示出了具有球囊130的双球囊/拱顶配置的组装件7的实施例。组装件7可使用聚合物薄膜制成,所述聚合物薄膜使用聚合物加工领域中已知的各种真空成型和其他相关方法而真空成型为期望的形状。合适的聚合物膜包括聚乙烯膜,所述聚乙烯膜具有约0.003”至约0.010”范围内的厚度,该厚度在一个具体实施例中为0.005”。在优选实施例中,将组装件制造成具有整体构造,以便消除对连结该组装件的一个或多个组件(例如,球囊130、160等)的需要。然而,还设想到由继而使用聚合物/医疗装置领域中已知的各种连结方法连结的多个部分(例如,多个半部)或组件(例如,球囊)来制成组装件7。

[0149] 现在参照图15a-图15f、图16a-图16b和图17a-图17b,在第一折叠步骤210中,将球囊160折叠到阀配件上,其中在此过程中球囊172被翻折到阀配件158的相对侧(参见图15a)。继而,在步骤211中,将球囊172折叠成与球囊160和阀158的折叠组合呈直角(参见图15b)。继而,在针对球囊130的双拱顶实施例的步骤212中,将球囊130的两个半部130'和130”折叠到彼此之上,使阀150保持露出(参见图15c,对于球囊130的单拱顶实施例,折叠到其自身之上,参见图15e)。最终的折叠步骤213可以通过将折叠的球囊130折叠180°至阀配件158和球囊160的相对侧来完成,以产生图15e中所示的双拱顶配置的最终折叠组装件8以及图15e和图15f中所示的单拱顶配置的最终折叠组装件8'。继而在步骤214中将一个或多个递送组装件178附接至组装件8(通常附接至球囊172的两个面172f),以产生最终组装件9(图16a和图16b的实施例中所示),所述最终组装件9继而插入到胶囊120中。在插入步骤215之后,具有插入的组装件9的装置110的最终组装版本在图17a和图17b中示出。

[0150] 现在参照图20a-图20i,将会提供使用装置110将医药101递送到GI道中的部位(诸如小肠或大肠的壁)的方法。应该认识到,步骤及其次序是示例性的,并且还设想到其他步骤和次序。如图20b中的步骤400中所示,在装置110进入小肠SI之后,帽包衣120c'由上部小肠中的碱性pH所降解,从而造成帽120p'的降解。如图20c中的步骤401中所示,阀150继而暴露于小肠中的流体,从而造成阀开始降解。继而,如图20d中所示,在步骤402中,球囊130(由于气体169的生成)扩张。继而,如图20e中所示,在步骤403中,球囊160的区段160'开始扩

张,从而开始将组装件178从胶囊主体中推出。继而,如图20f中所示,在步骤404中,球囊160的区段160'和160"变得完全膨胀,以将组装件178完全从胶囊主体中推出,从而使胶囊长度1201伸长,以便有助于将胶囊横轴线120AL与小肠的横轴线LAI对准。在此期间,阀155开始由于球囊160中增大的压强而停止作用(由于球囊已经完全膨胀,并且没有其他让气体169离开之处)。继而,如图20g中所示,在步骤405中,阀155已经完全打开,从而使球囊172膨胀,球囊172继而将现已完全暴露的组装件178(已经被完全推出主体120p")径向向外推入肠壁IW中。继而,如图20h中所示,在步骤406中,球囊172继续扩张现以将组织穿透构件推进到肠壁IW中。继而,在步骤407中,球囊172(连同球囊160和130)已经缩小从而拉回,并将组织穿透构件保持于肠壁IW中。另外,胶囊的主体部分120p"连同装置110的其他可生物降解部分一起已经完全降解(由于包衣120c"的降解)。任何未降解的部分都通过消化引起的蠕动收缩而被经过小肠向远端运送并最终被排出。

[0151] 为了说明和描述的目的已经介绍了本发明的各个实施例的前文描述。这并不旨在将本发明限于所公开的确切形式。许多修改、改变和改进对本领域中技术人员将是显而易见的。例如,可以将可吞服装置的实施例的大小设定成和以其他方式使其适于各种儿科和新生儿应用以及各种兽医应用。类似地,可以滴定和/或以其他方式调整通过可吞服装置的实施例递送的治疗药剂的剂量以供儿科和新生儿应用。另外,本领域中技术人员将会认识到或者能够仅使用常规实验而探知本文所述具体装置和方法的许多等同物。此类等同物被视为落入本发明的范围内并由以下所附权利要求覆盖。

[0152] 来自一个实施例的元件、特性或行动可以很容易地与来自其他实施例的一个或多个元件、特性或行动重新组合或由其所取代,以在本发明的范围内形成众多附加的实施例。此外,所示或所述的与其他元件组合的元件亦可在各个实施例中作为独立的元件而存在。因此,本发明的保护范围并不限于所述实施例的具体细节,而是仅由所附权利要求所限制。

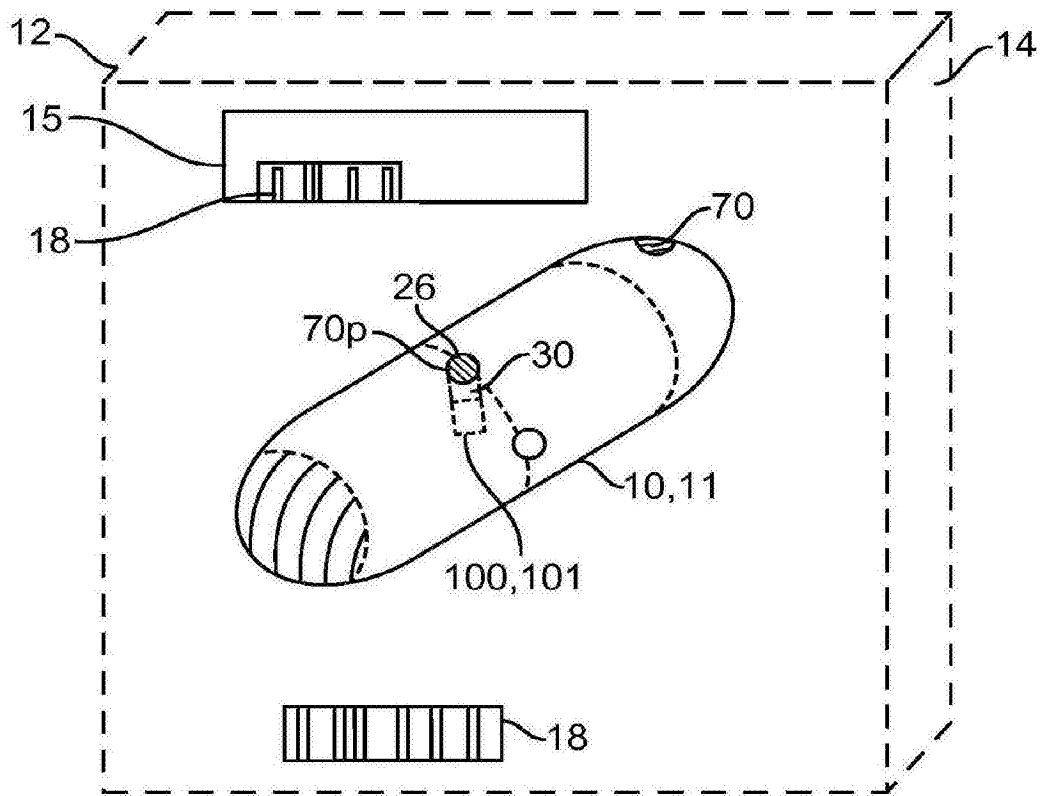


图1c

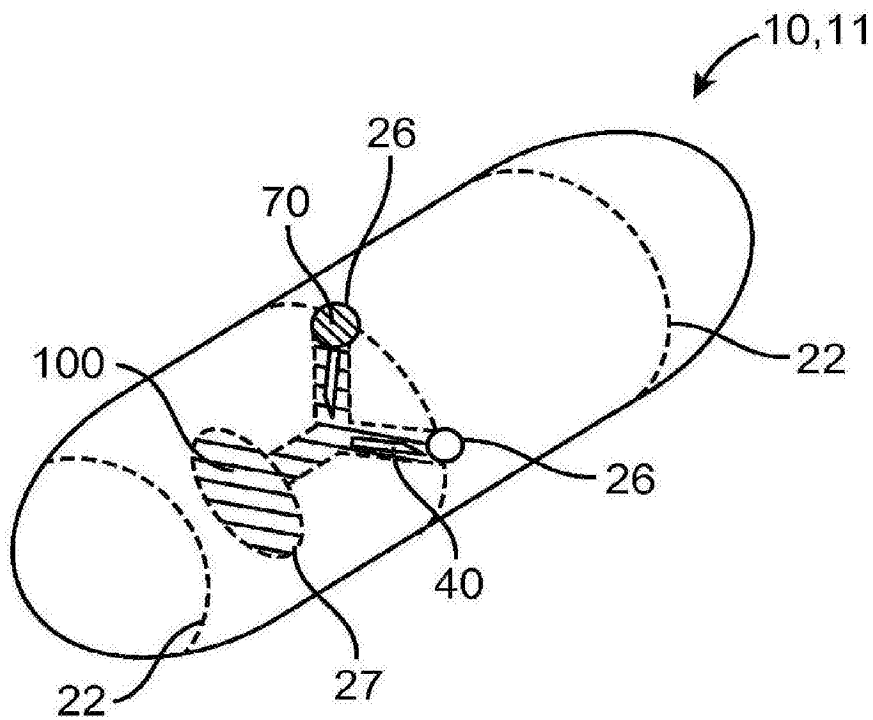


图1d

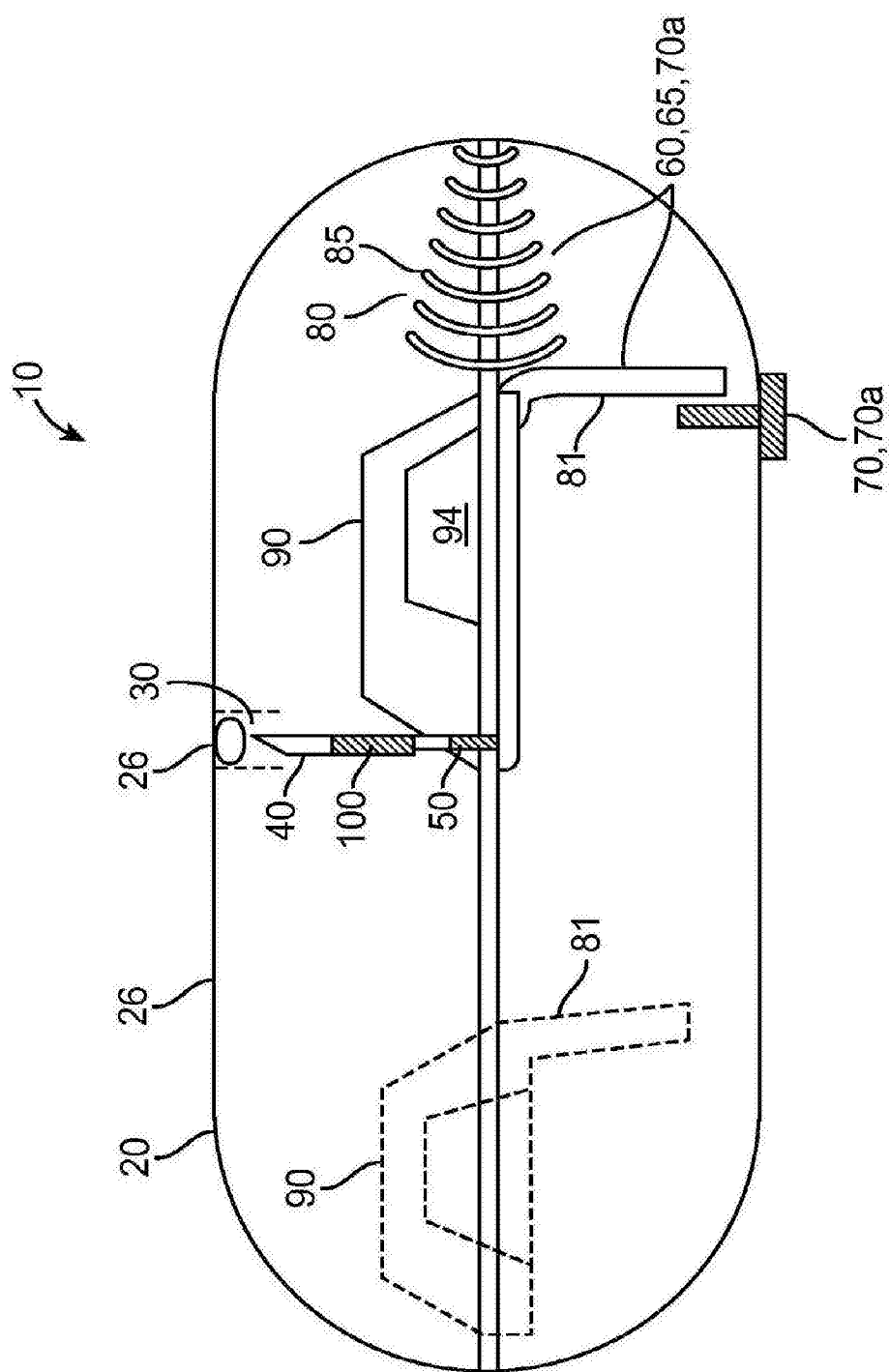


图2

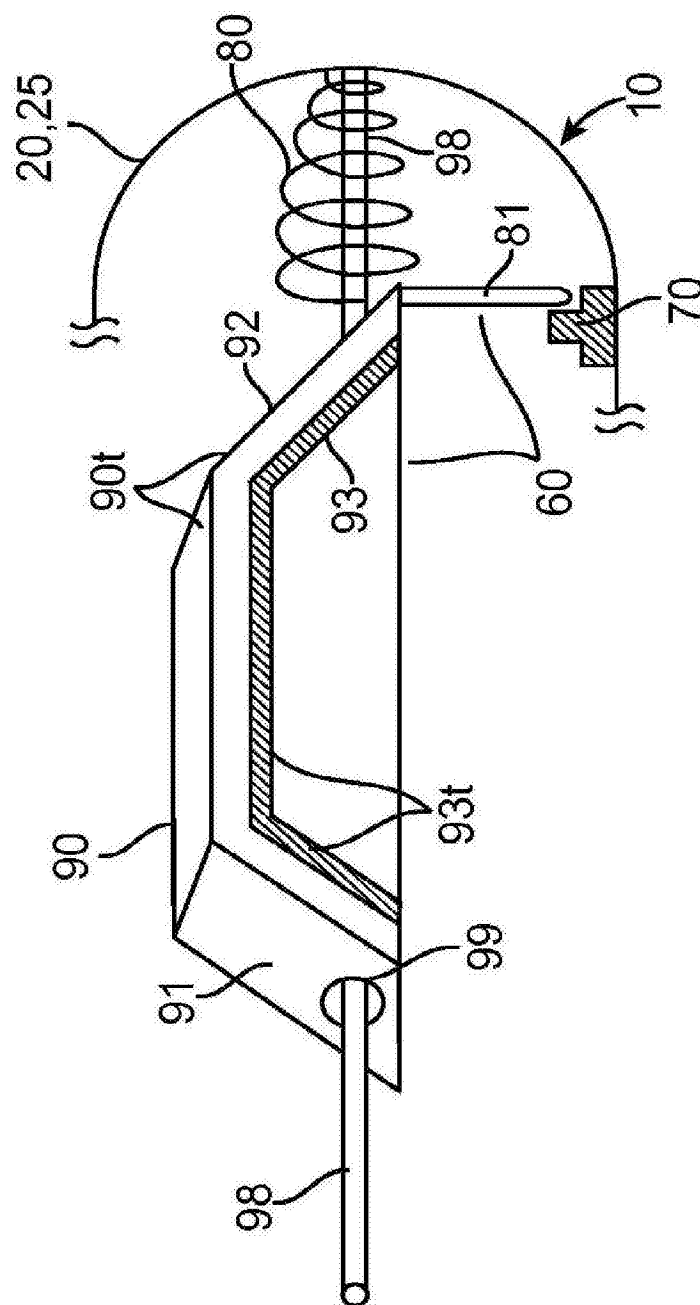


图3

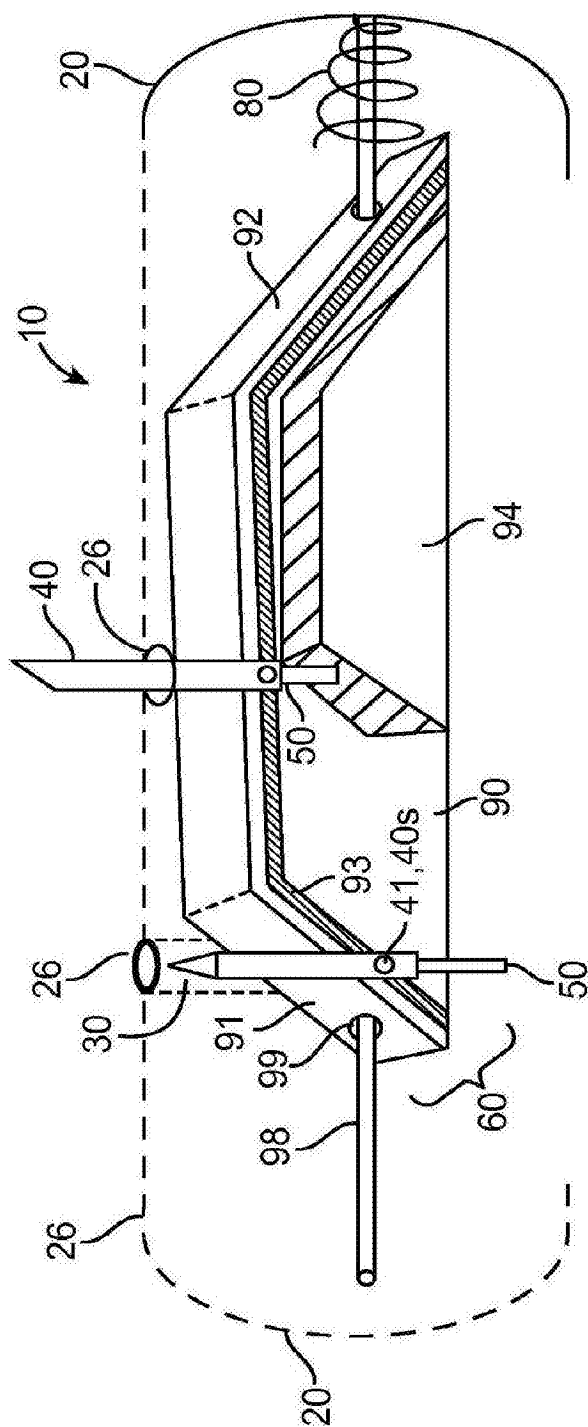


图4

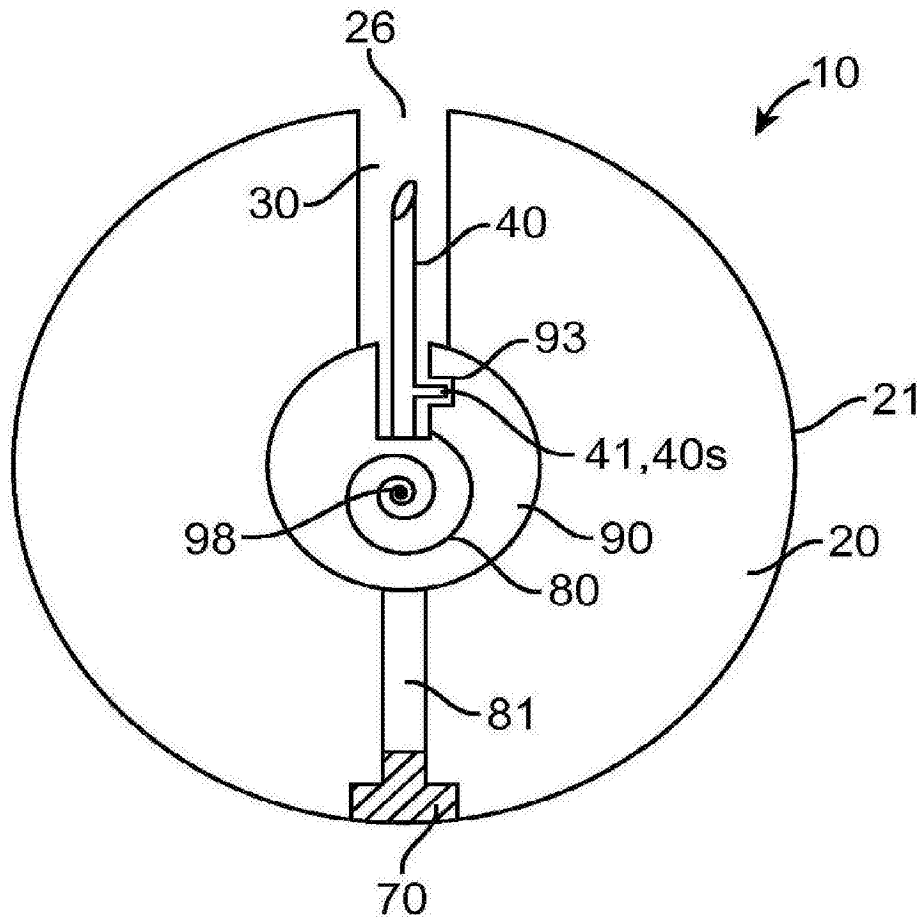


图6

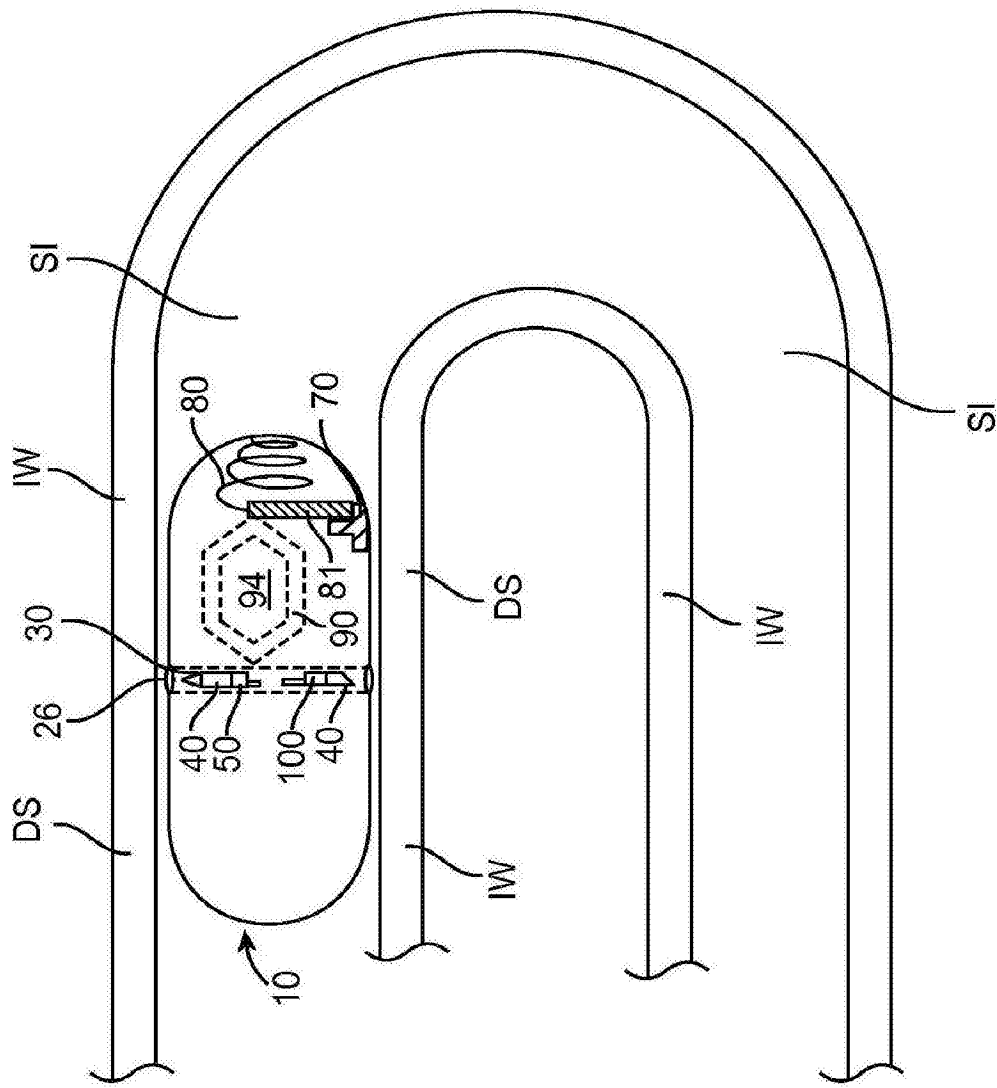


图8a

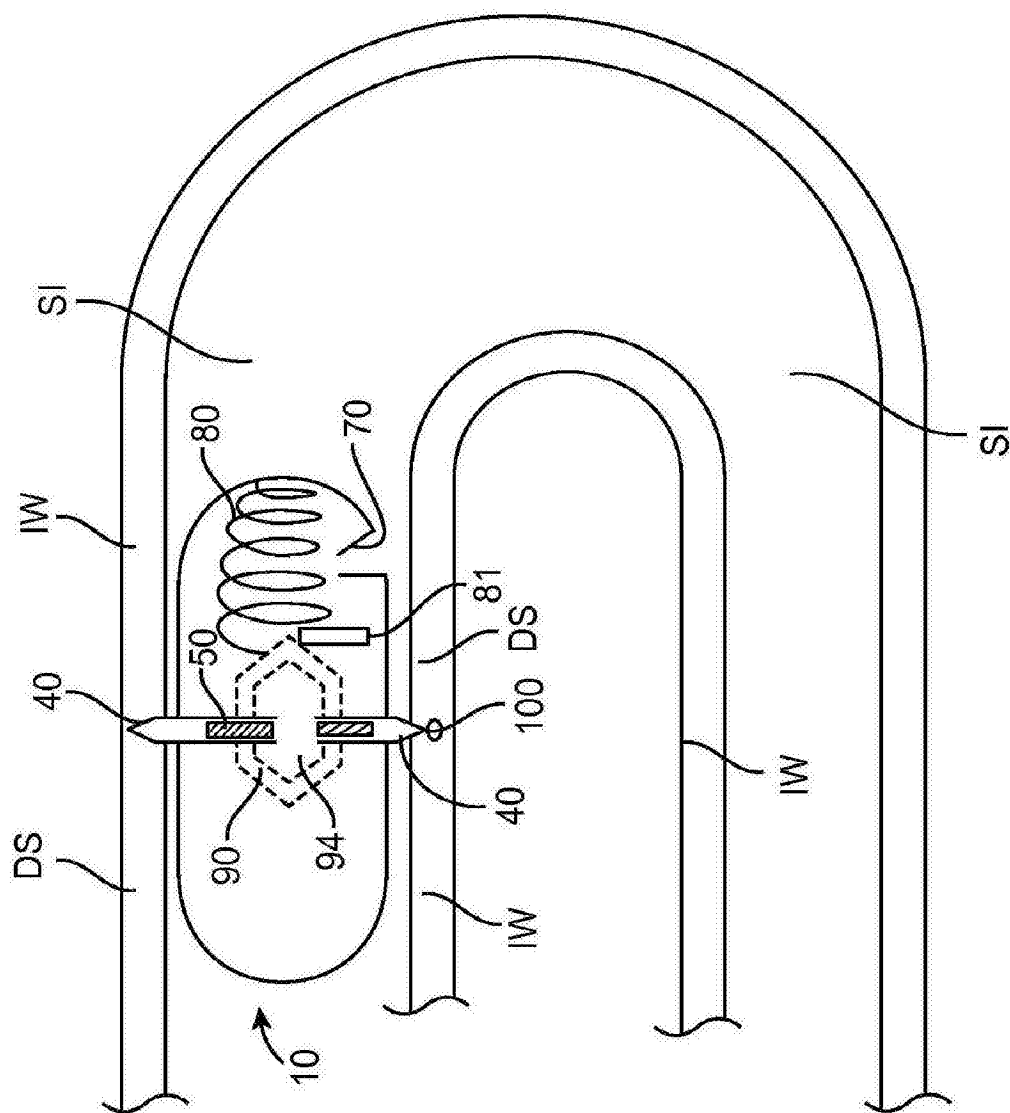


图 8b

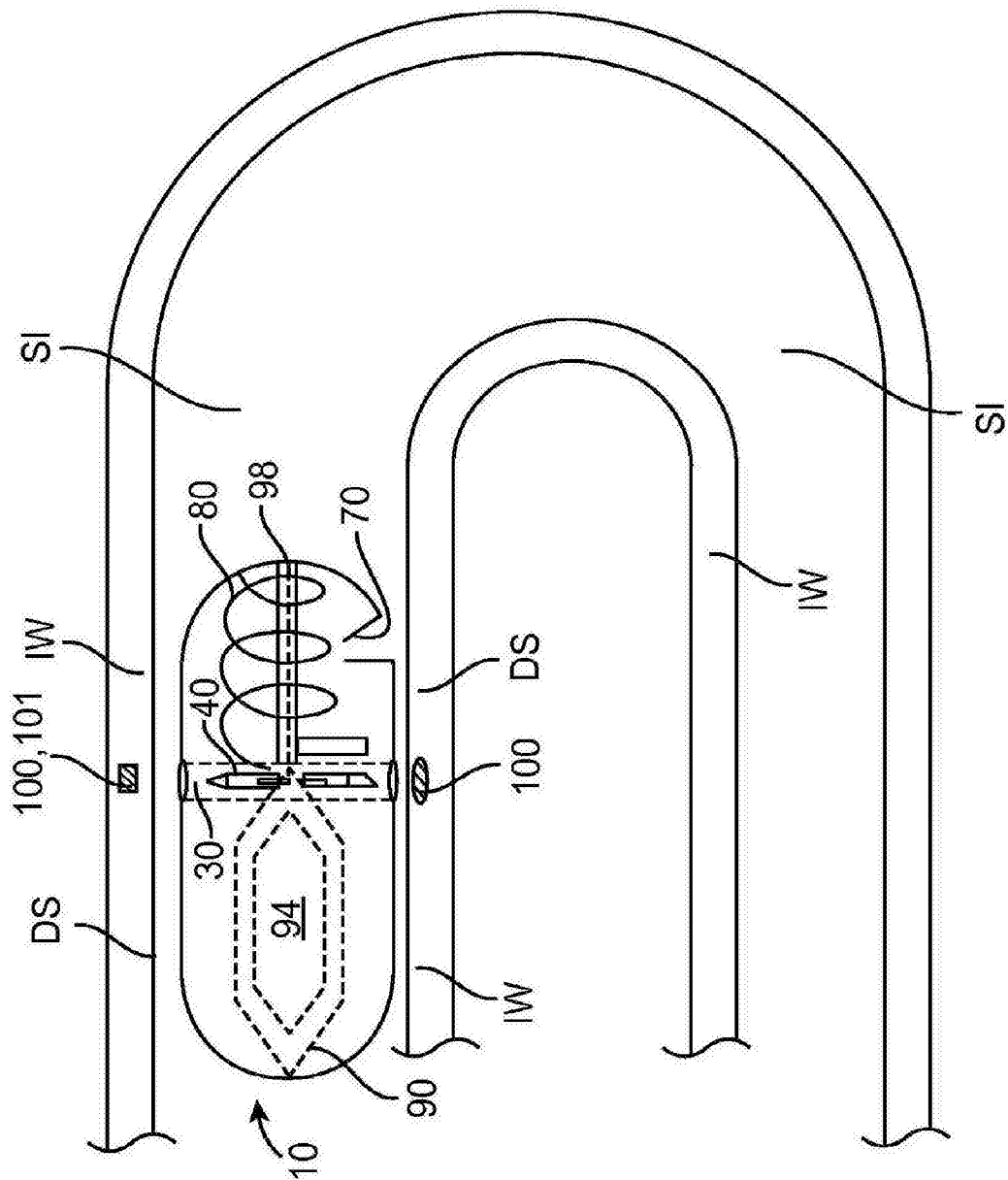


图8c

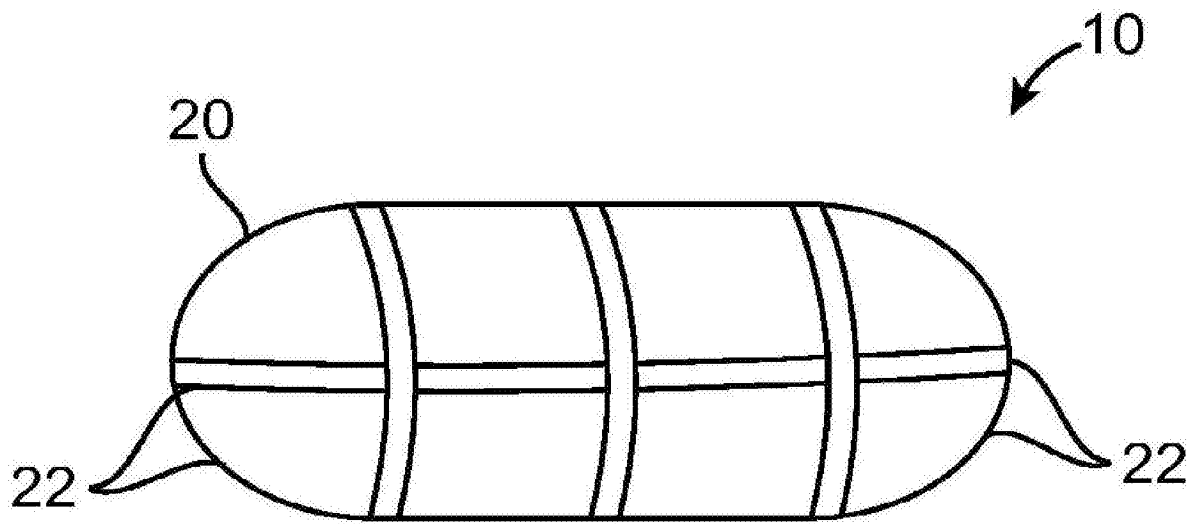


图9a

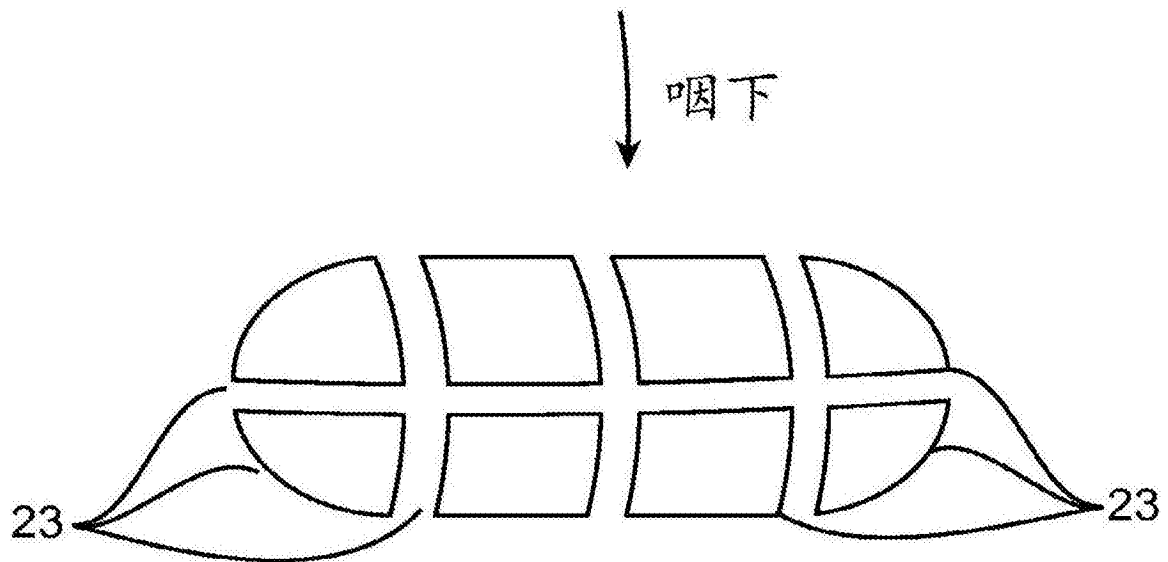


图9b

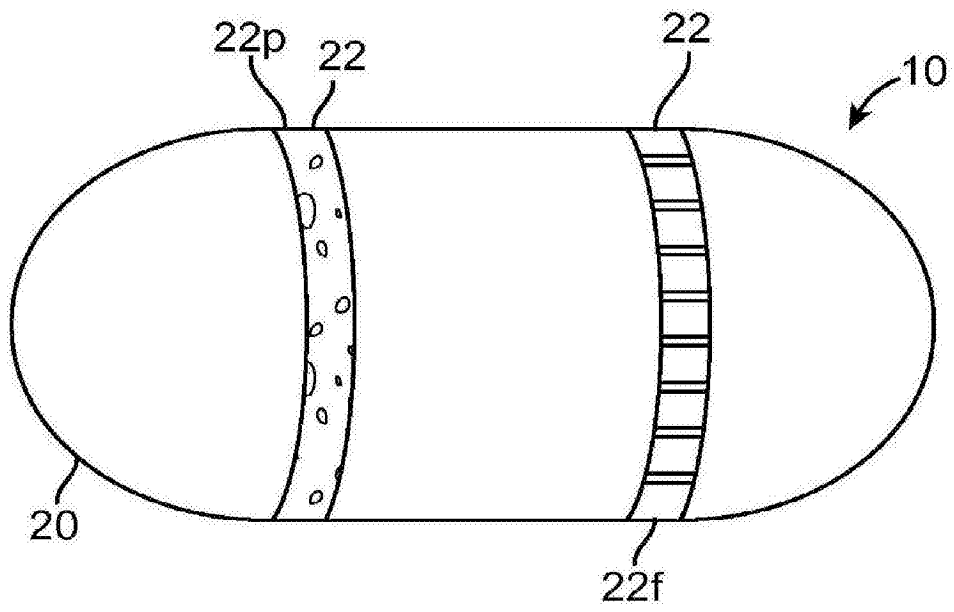


图10

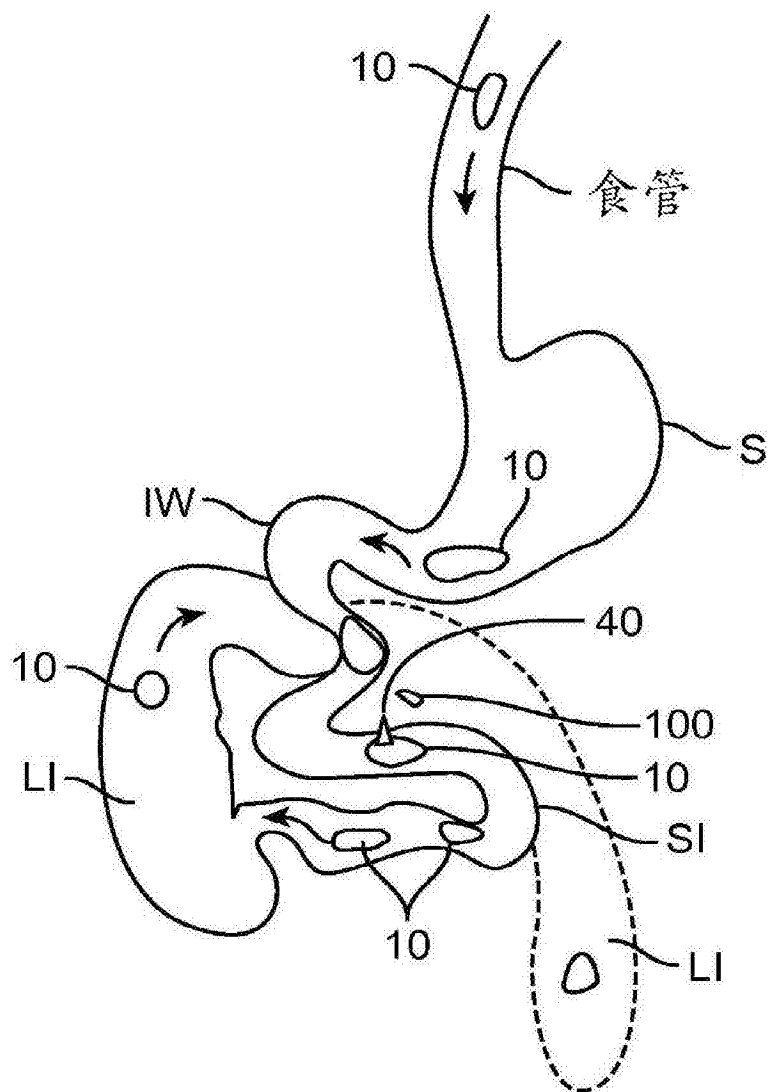


图11

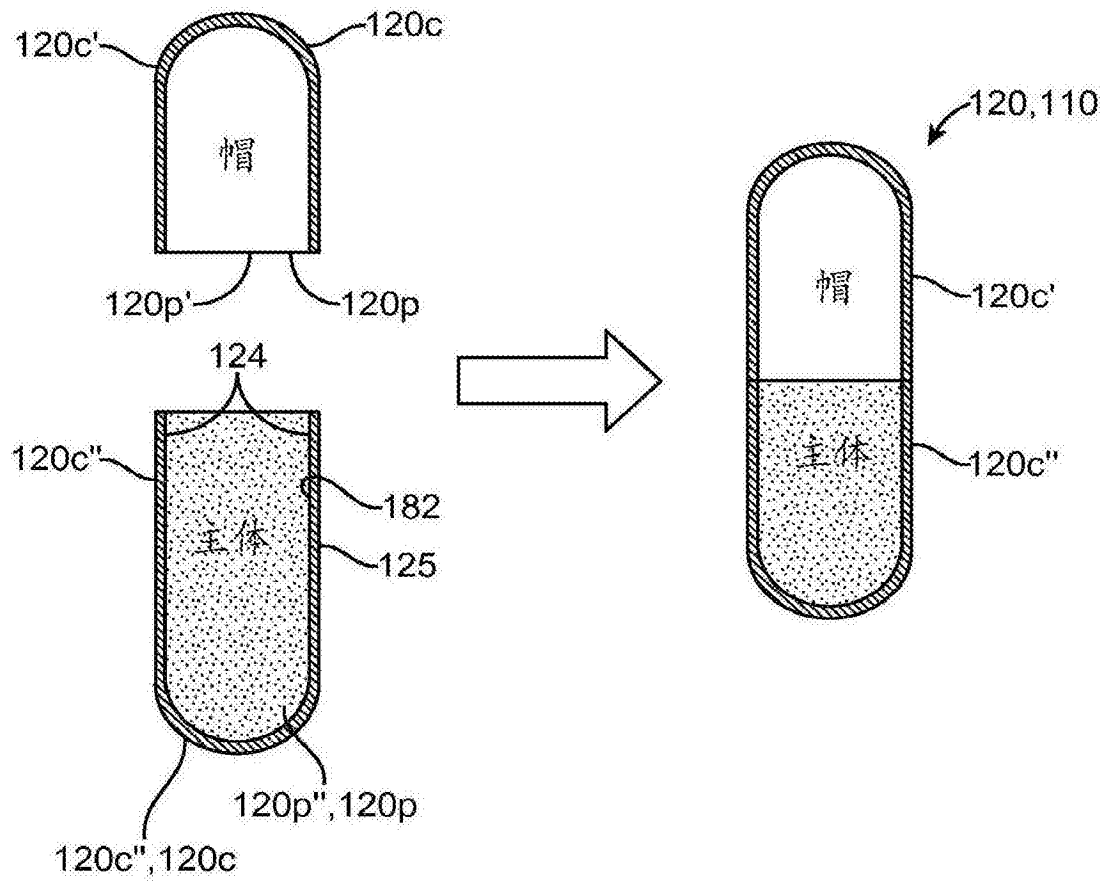


图 12a

图 12b

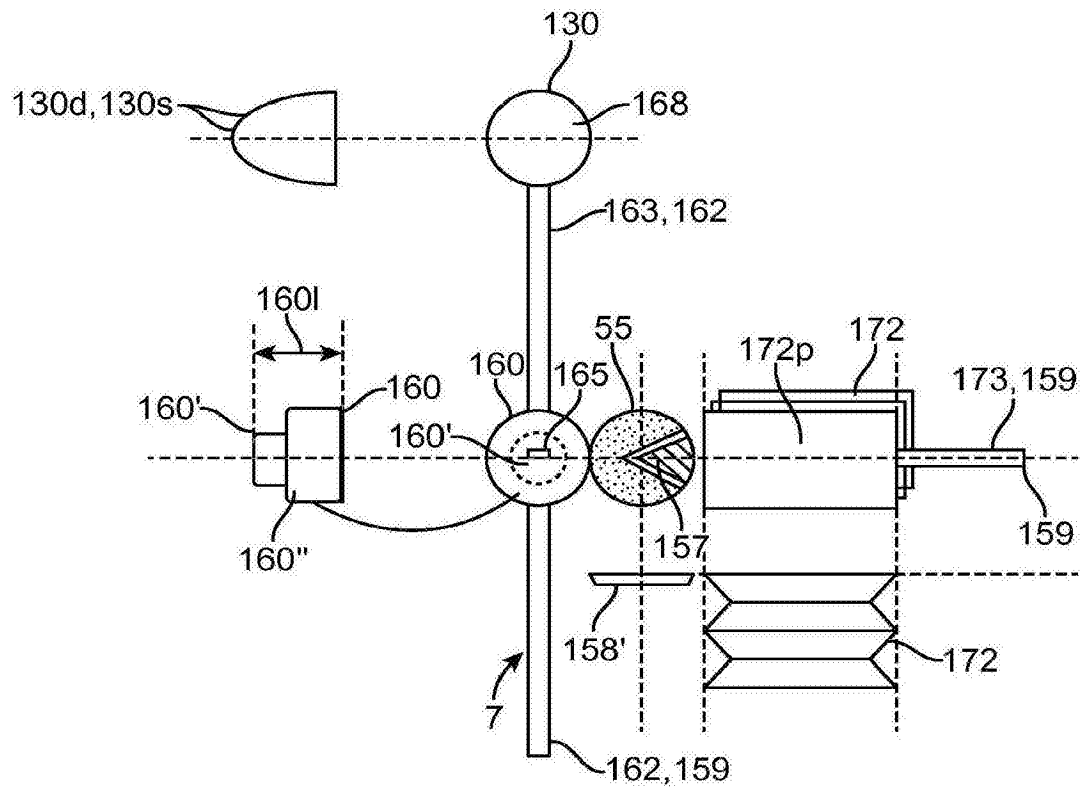


图13a

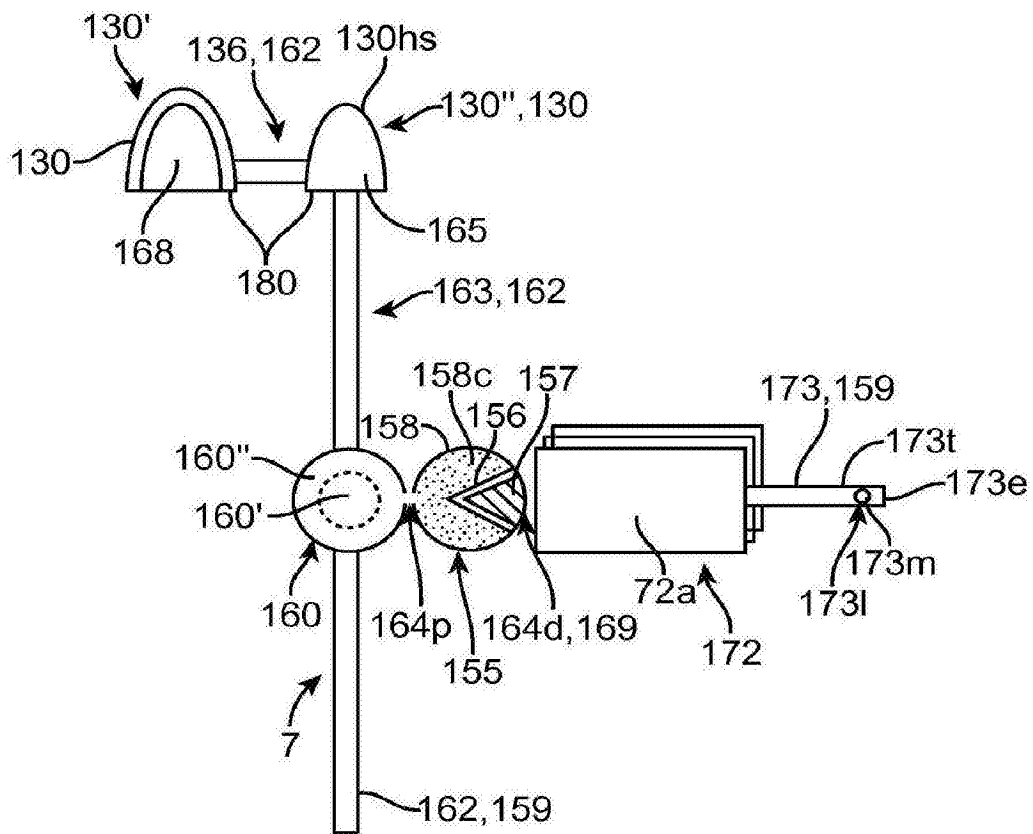


图13b

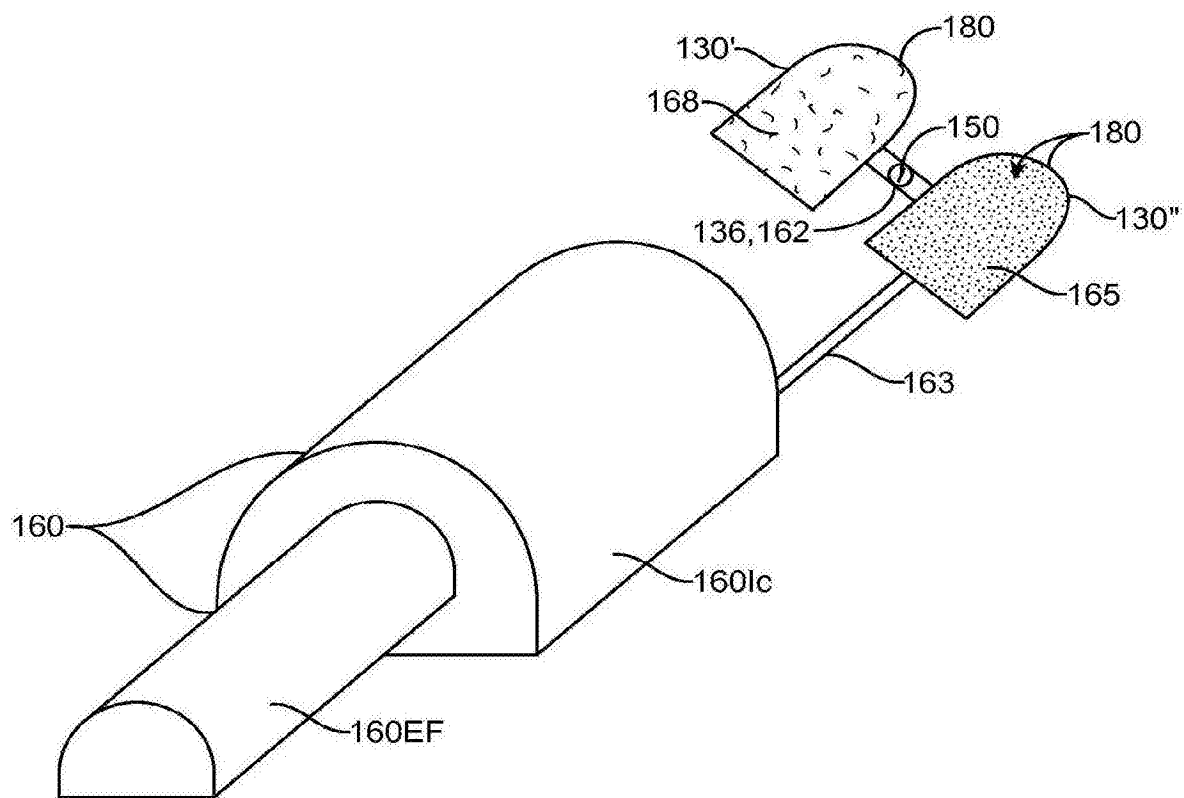


图13c

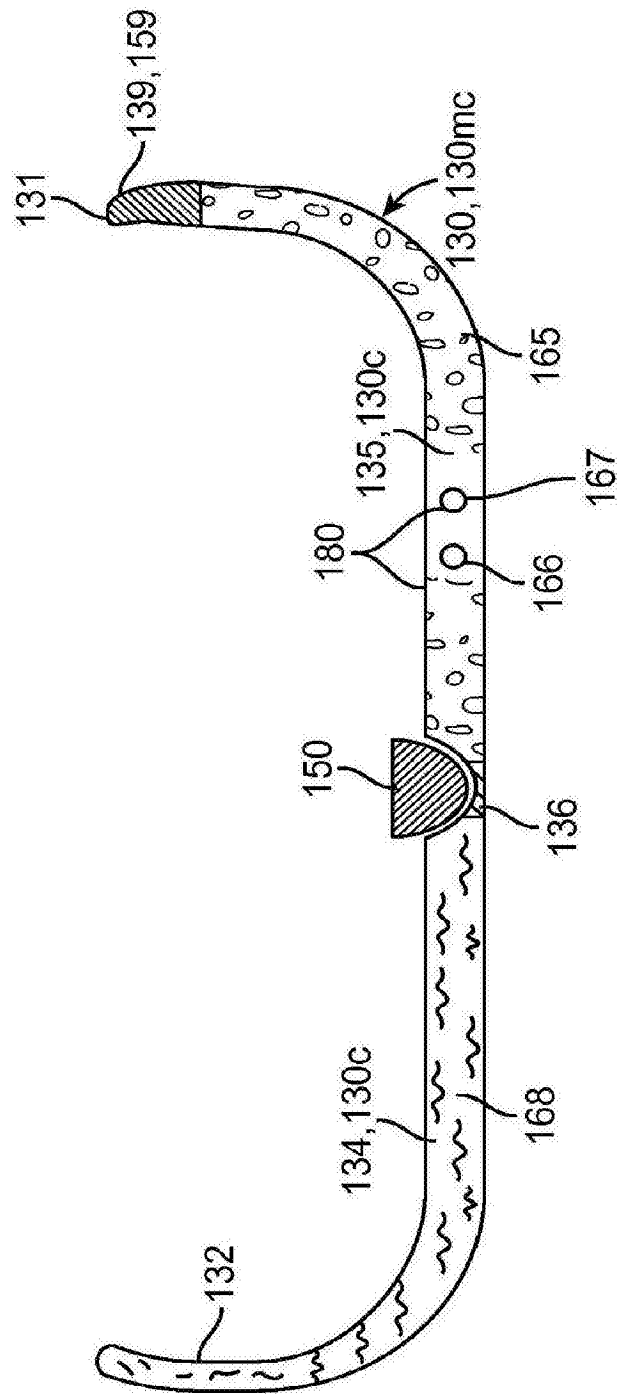


图14a

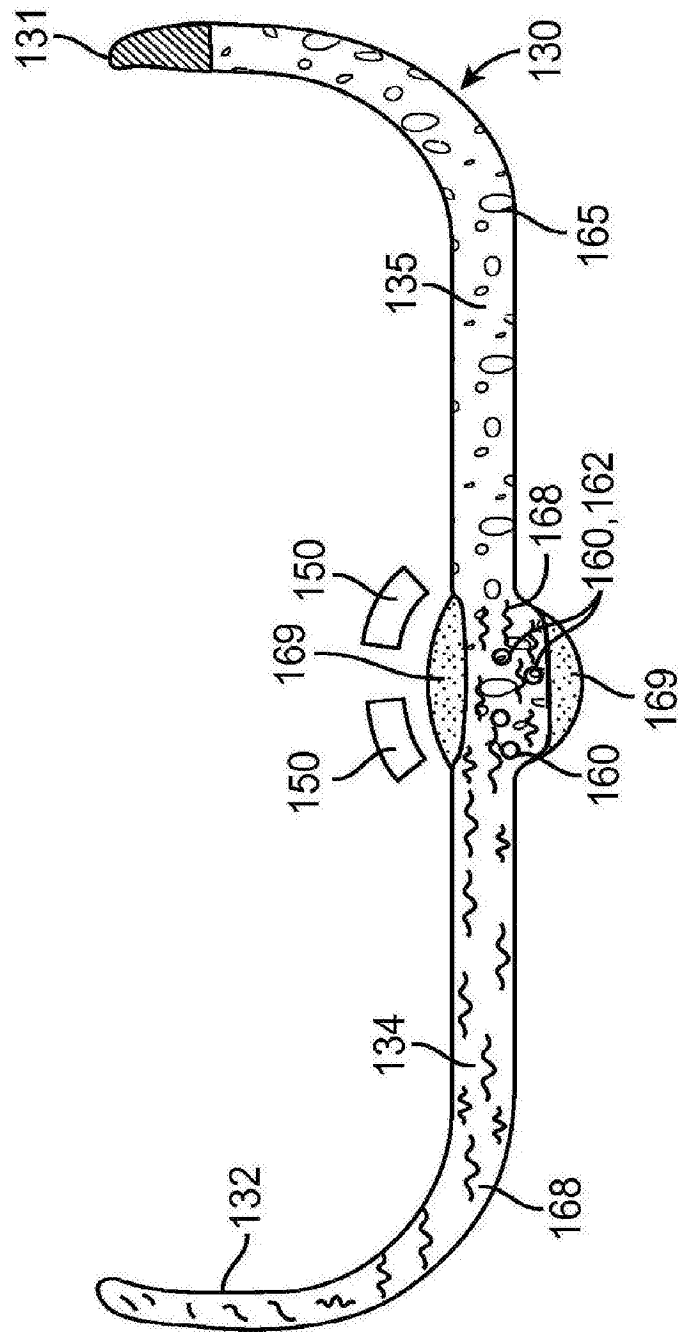


图14b

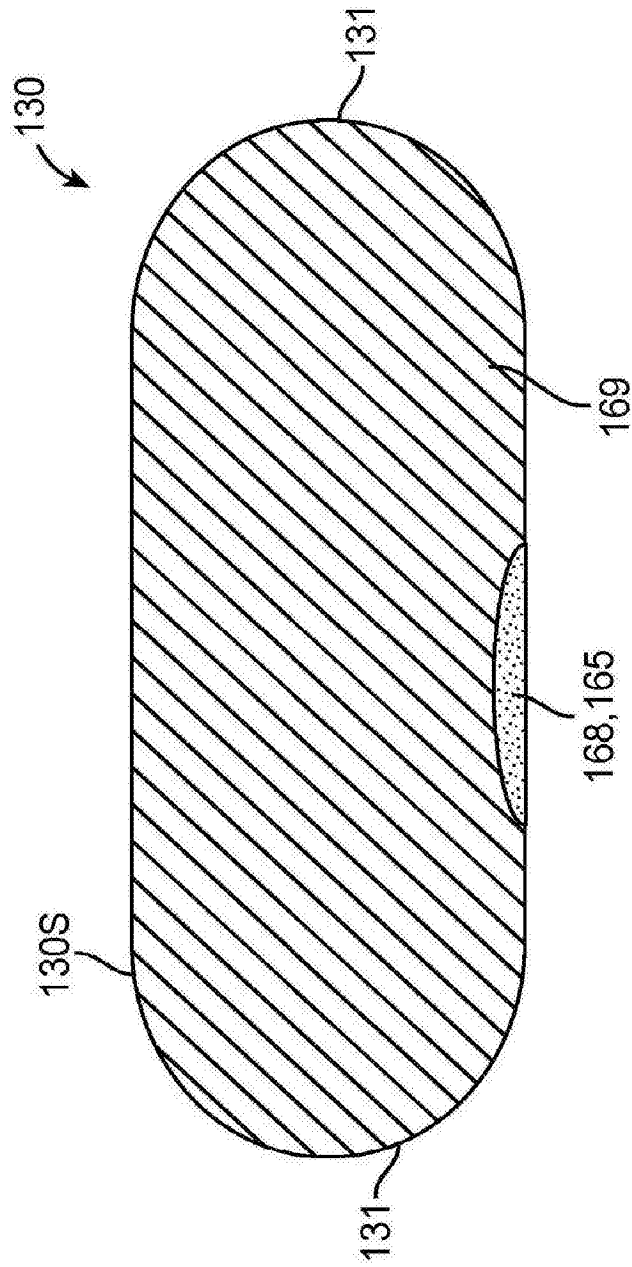


图14c

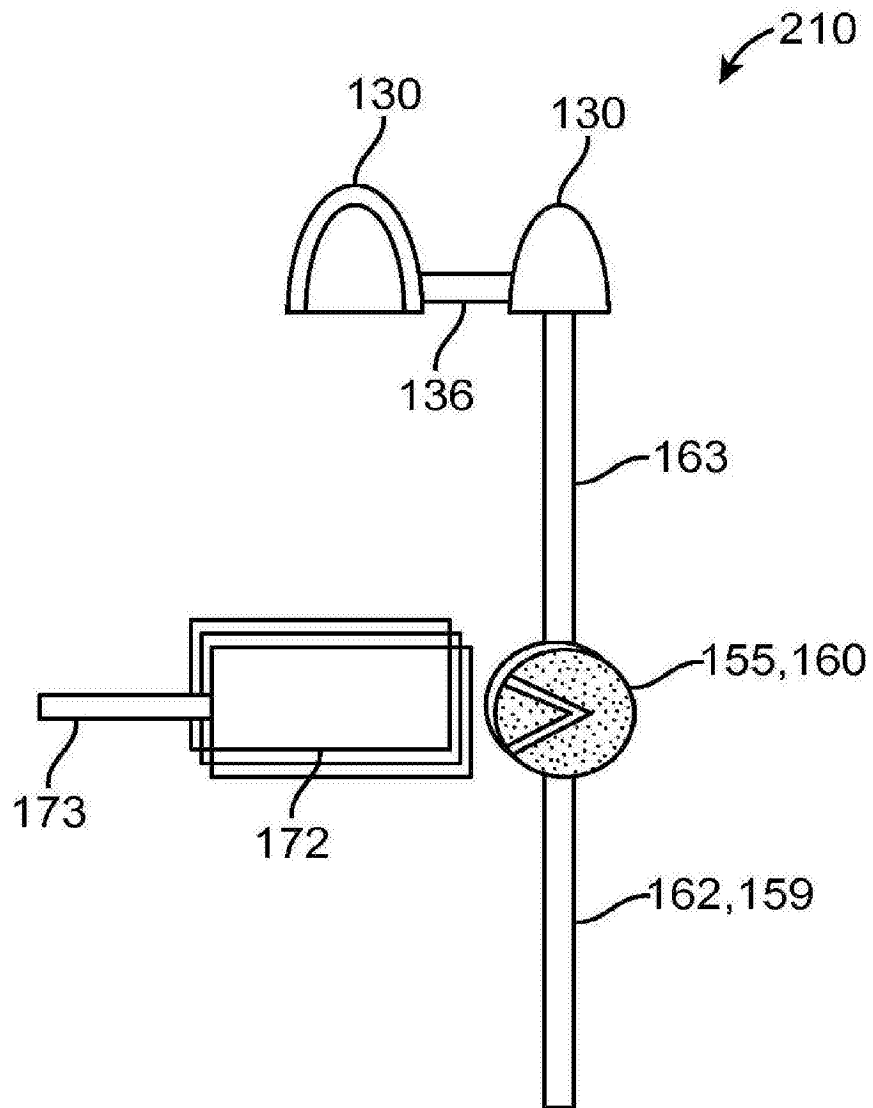


图15a

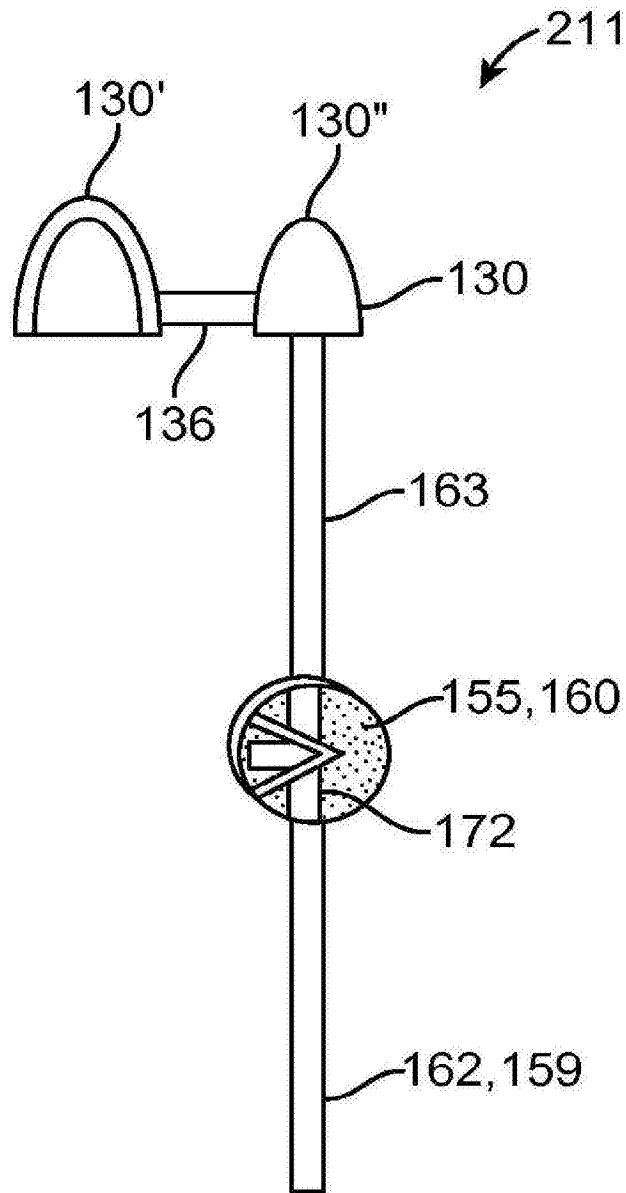


图15b

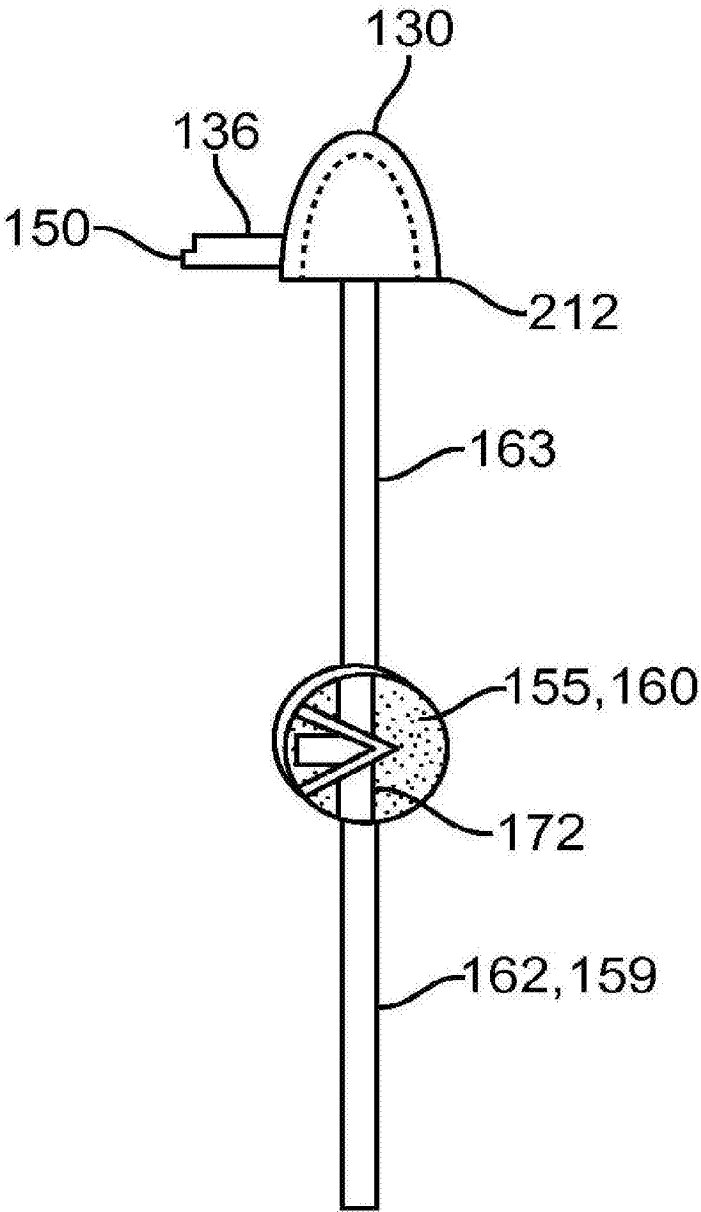


图15c

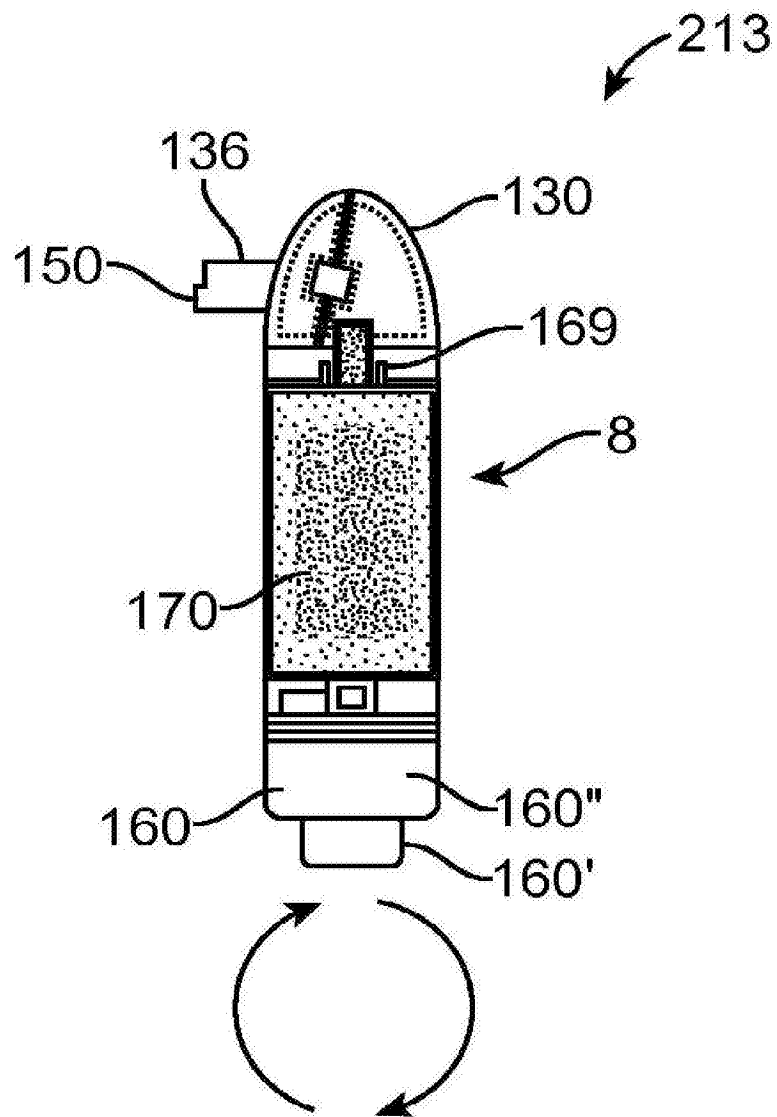


图15d

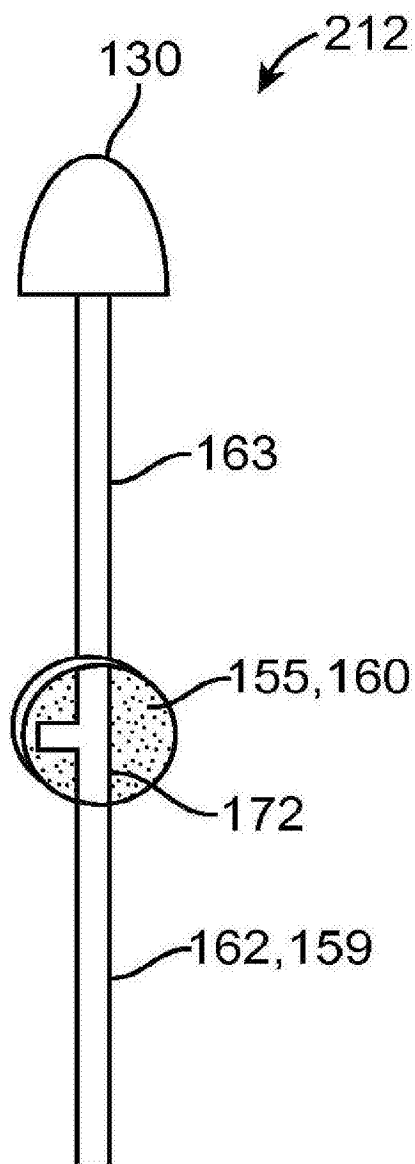


图15e

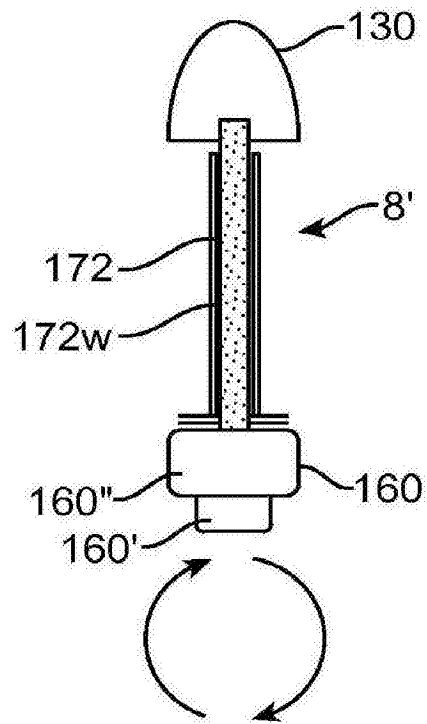


图15f

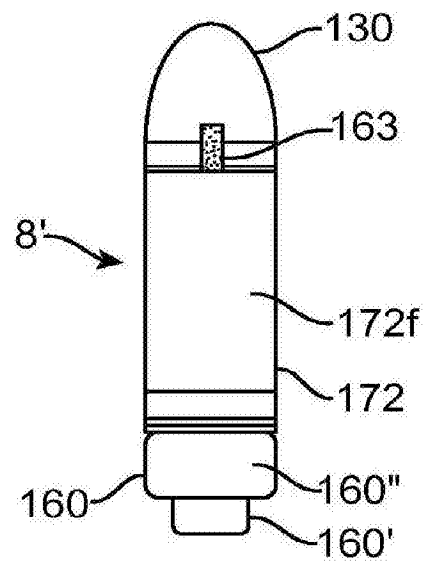


图15g

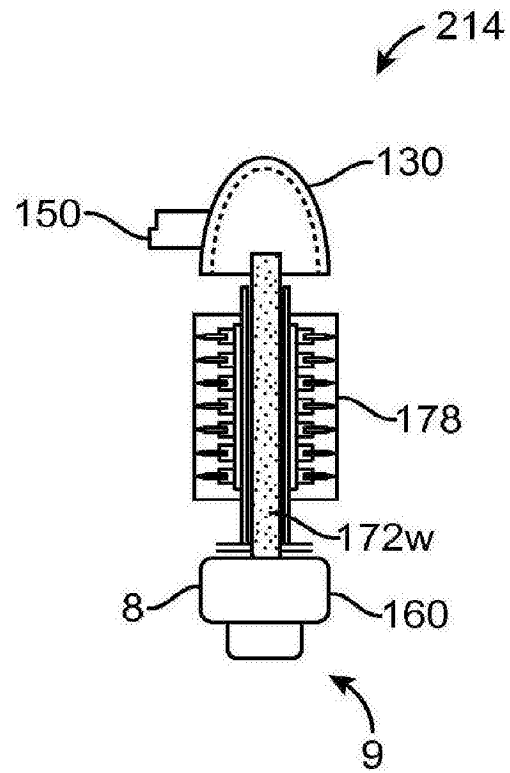


图16a

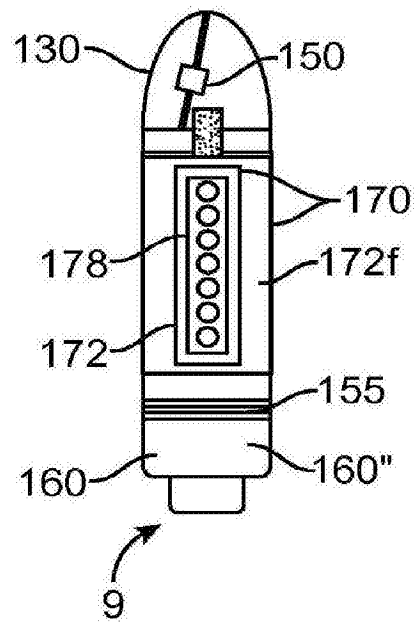


图16b

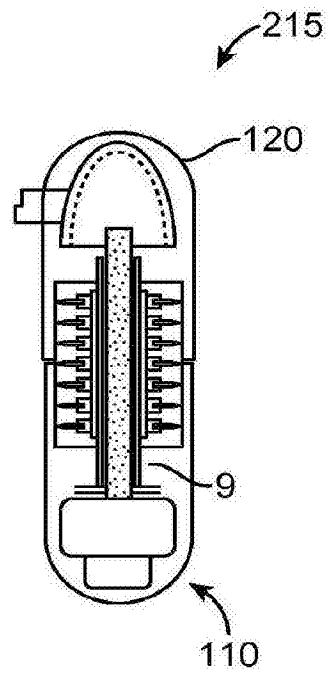


图17a

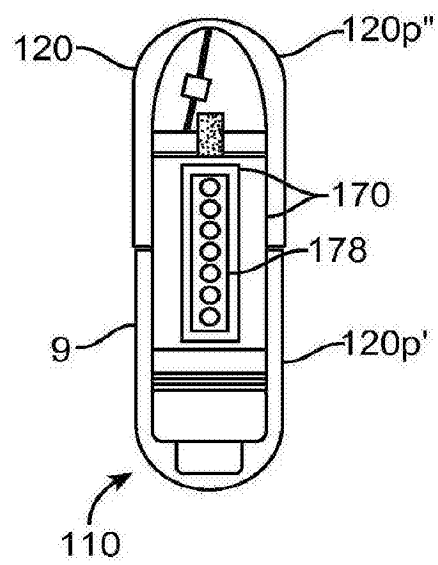


图17b

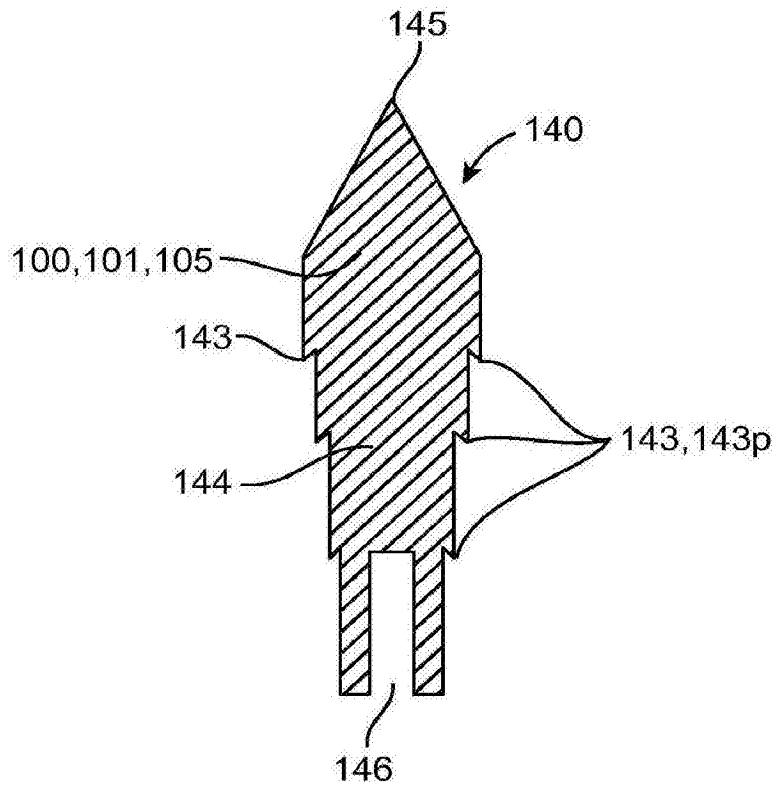


图18a

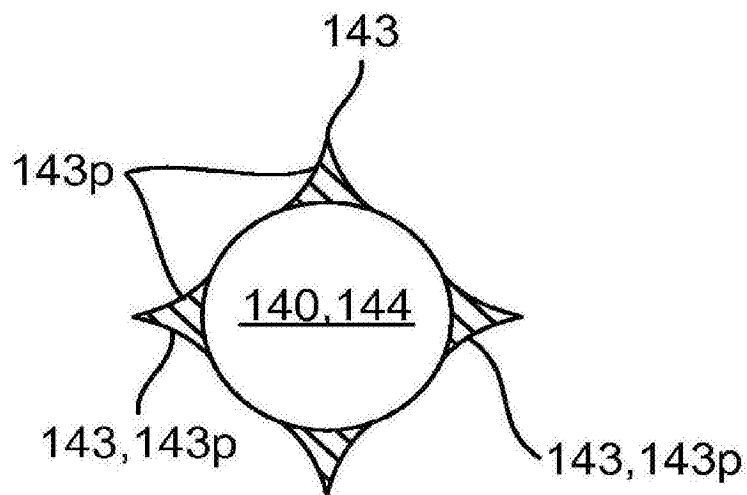


图18b

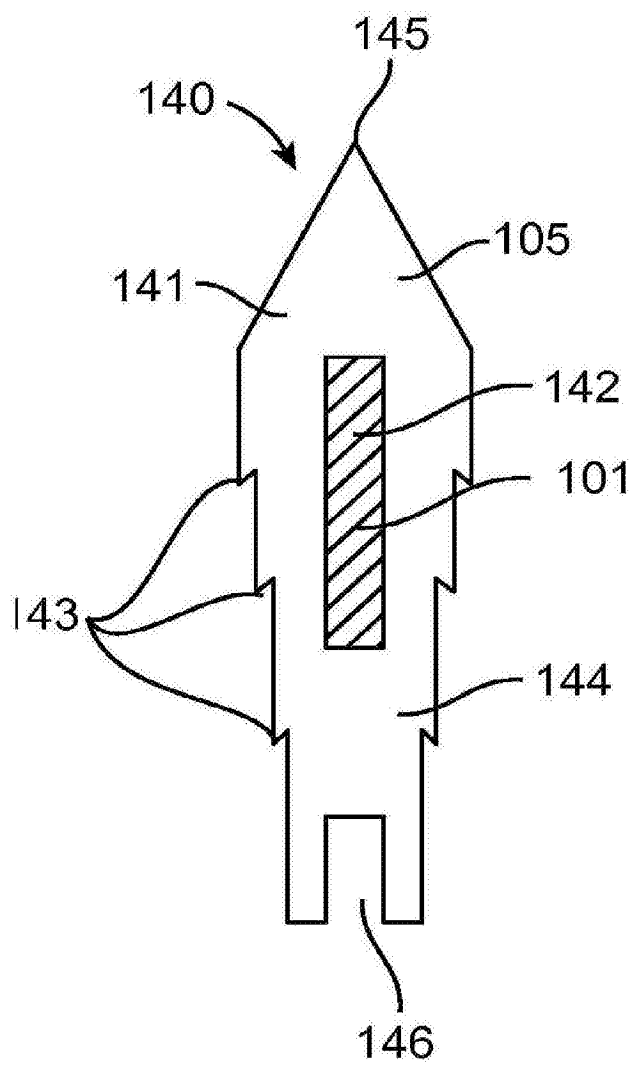


图18d

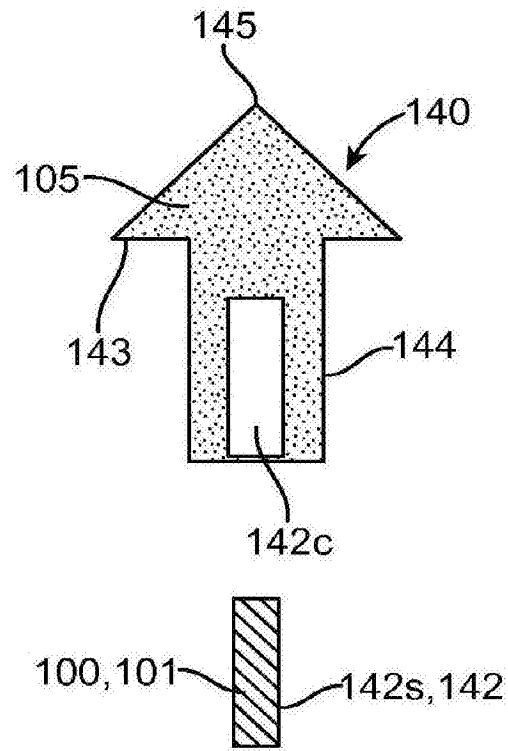


图18e

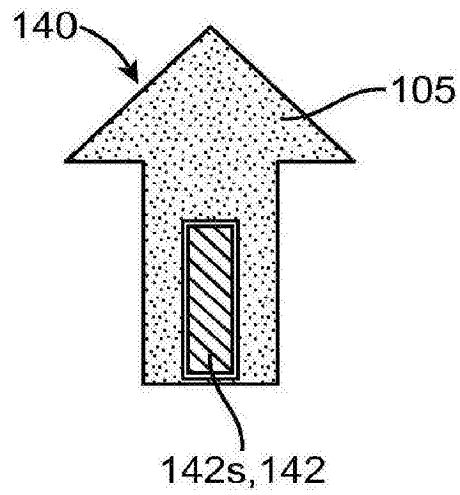


图18f

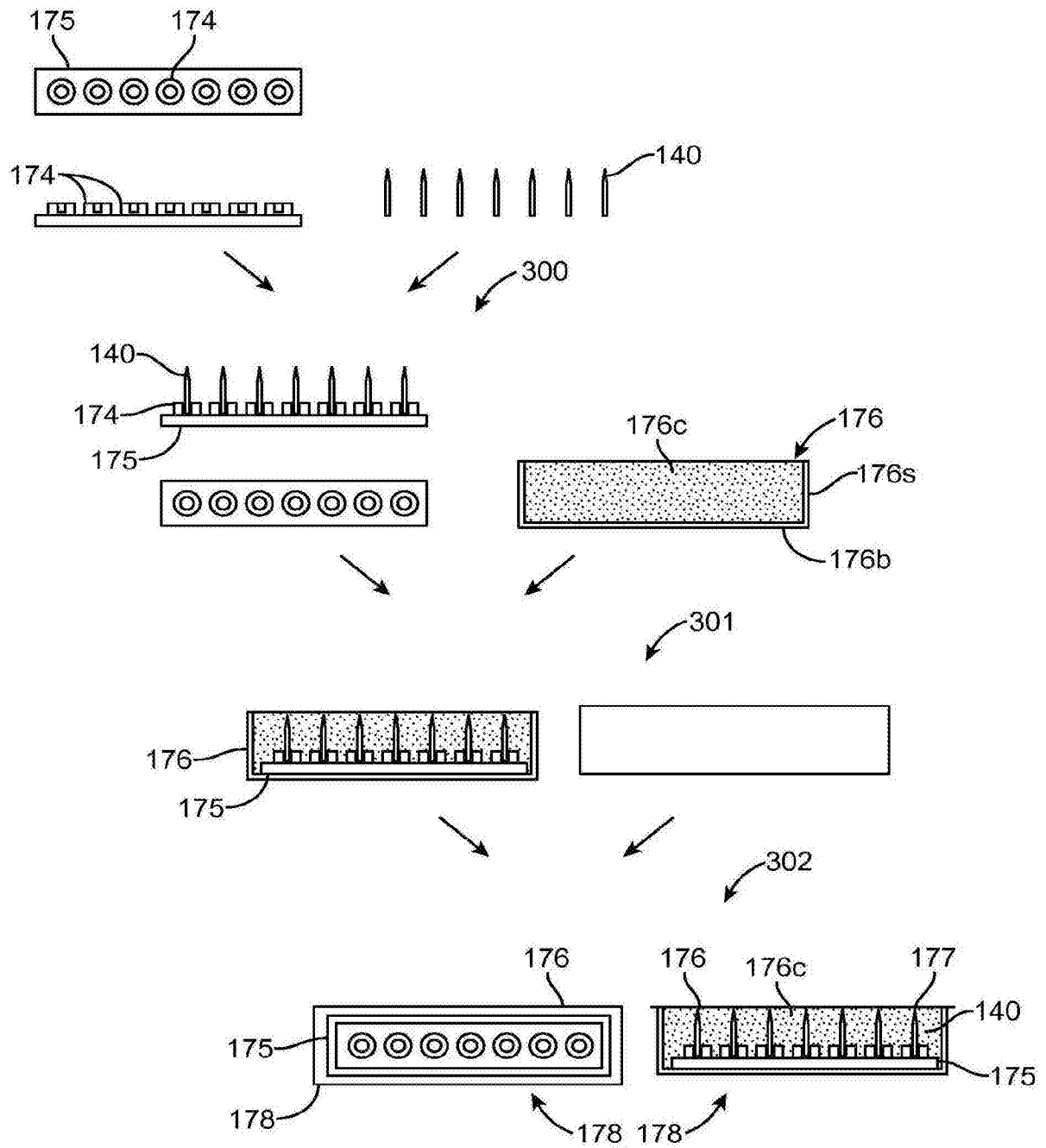


图19

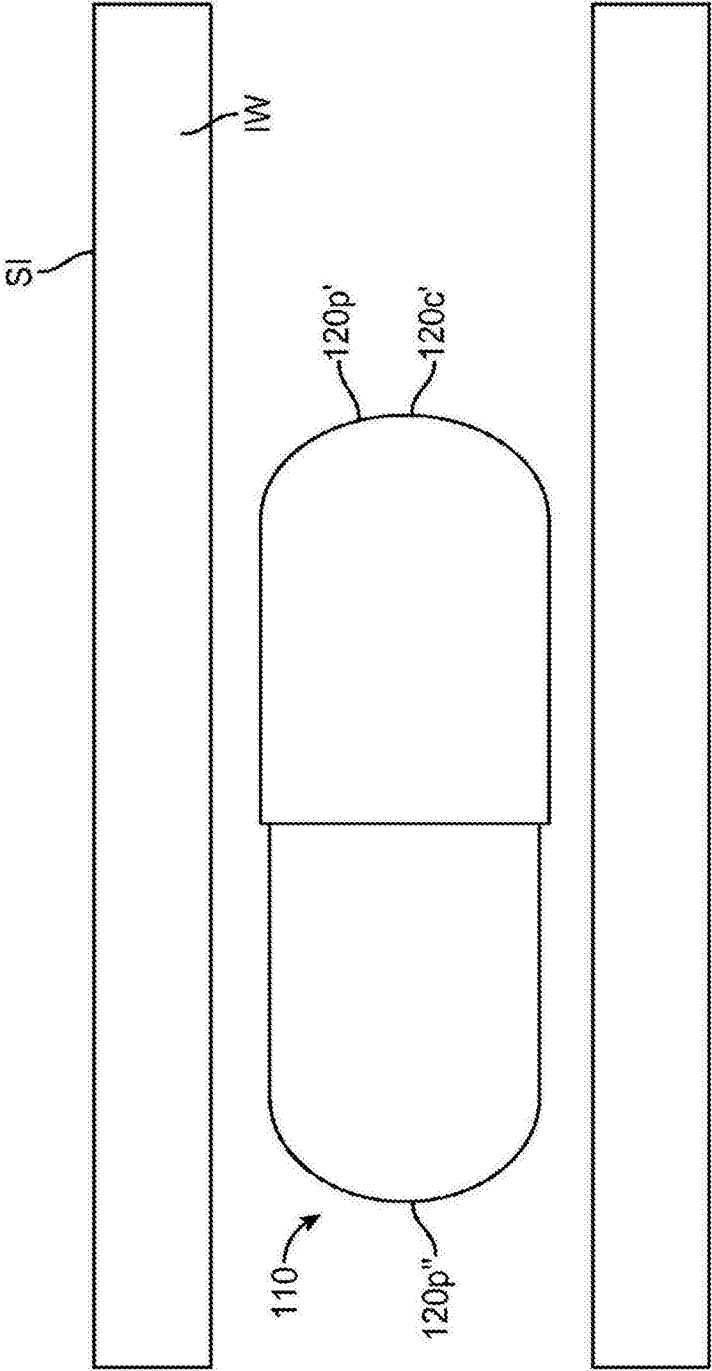


图20a

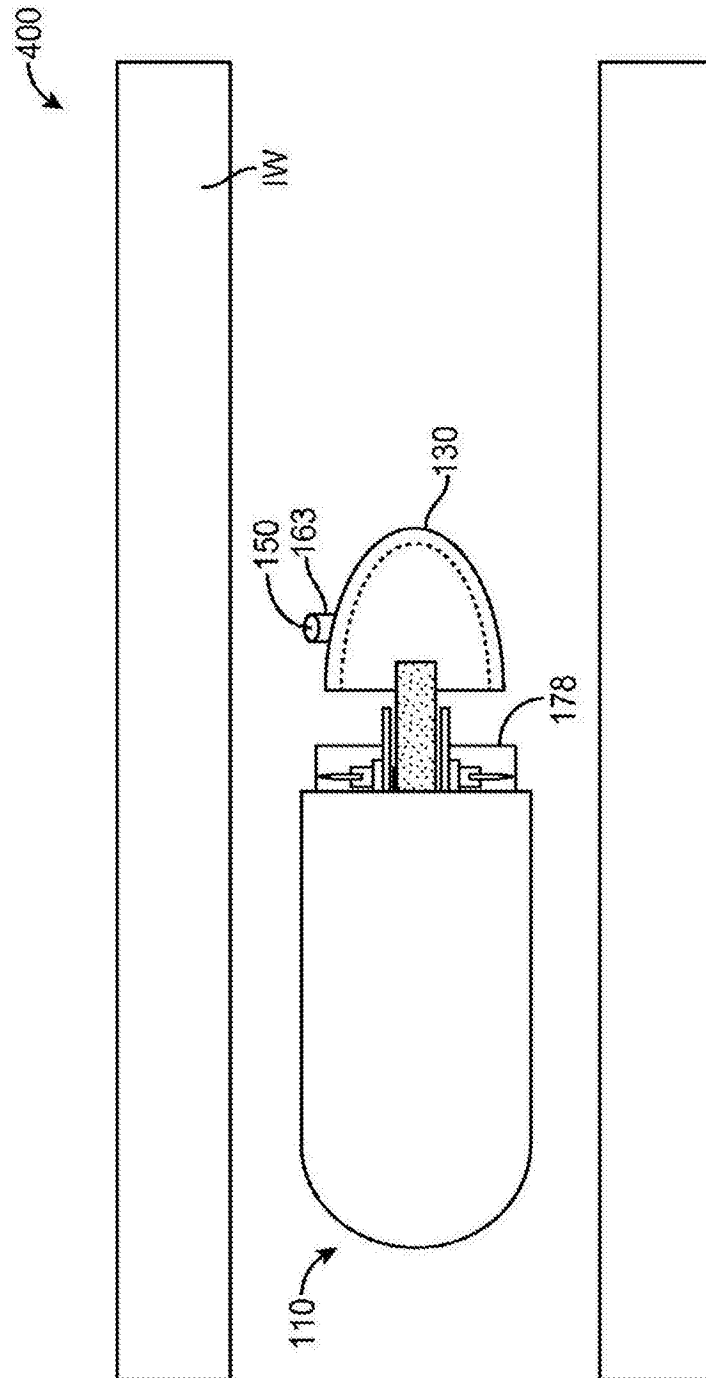


图20b

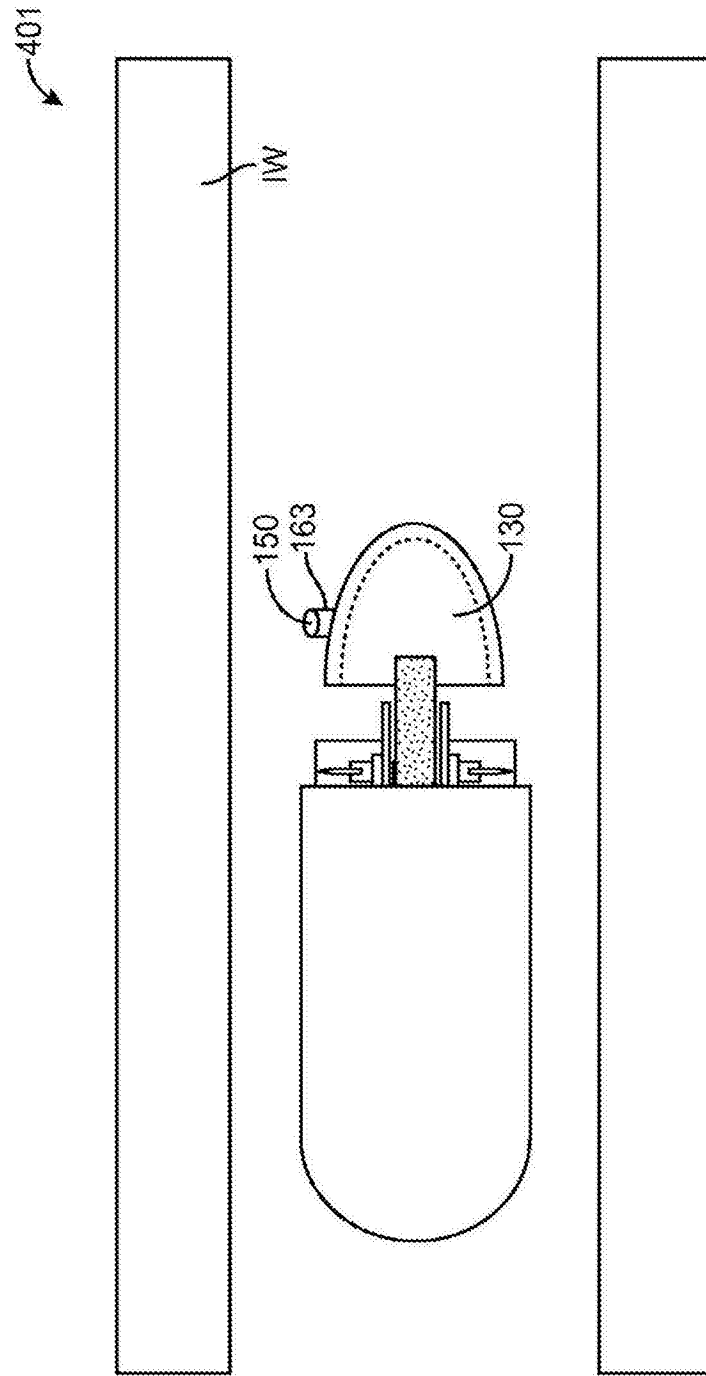


图20c

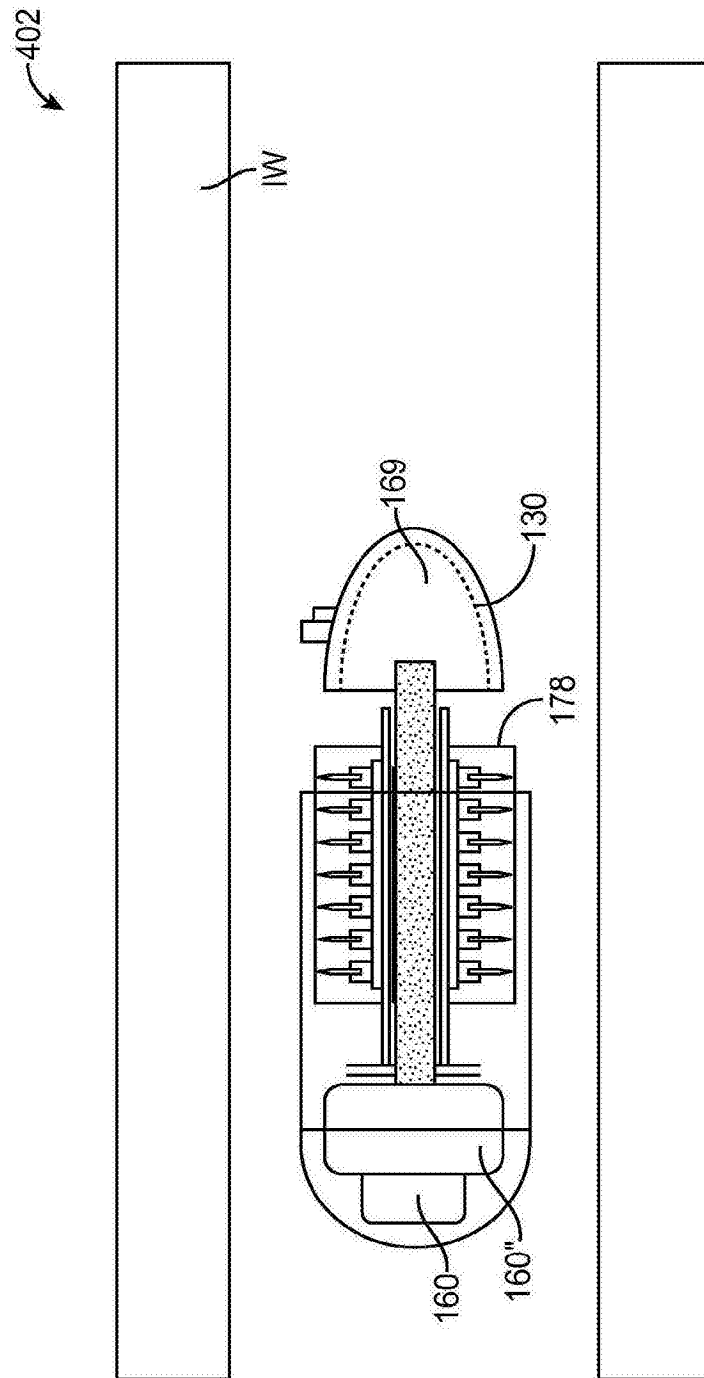


图20d

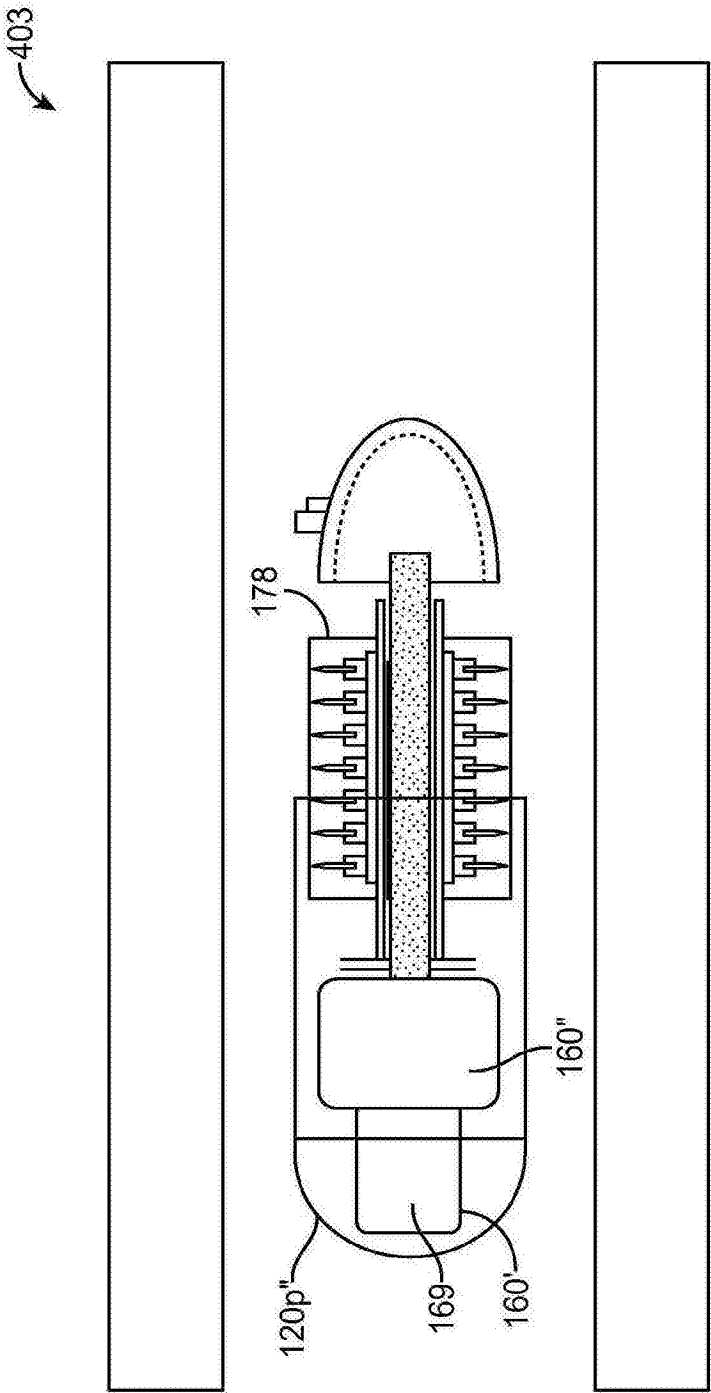


图20e

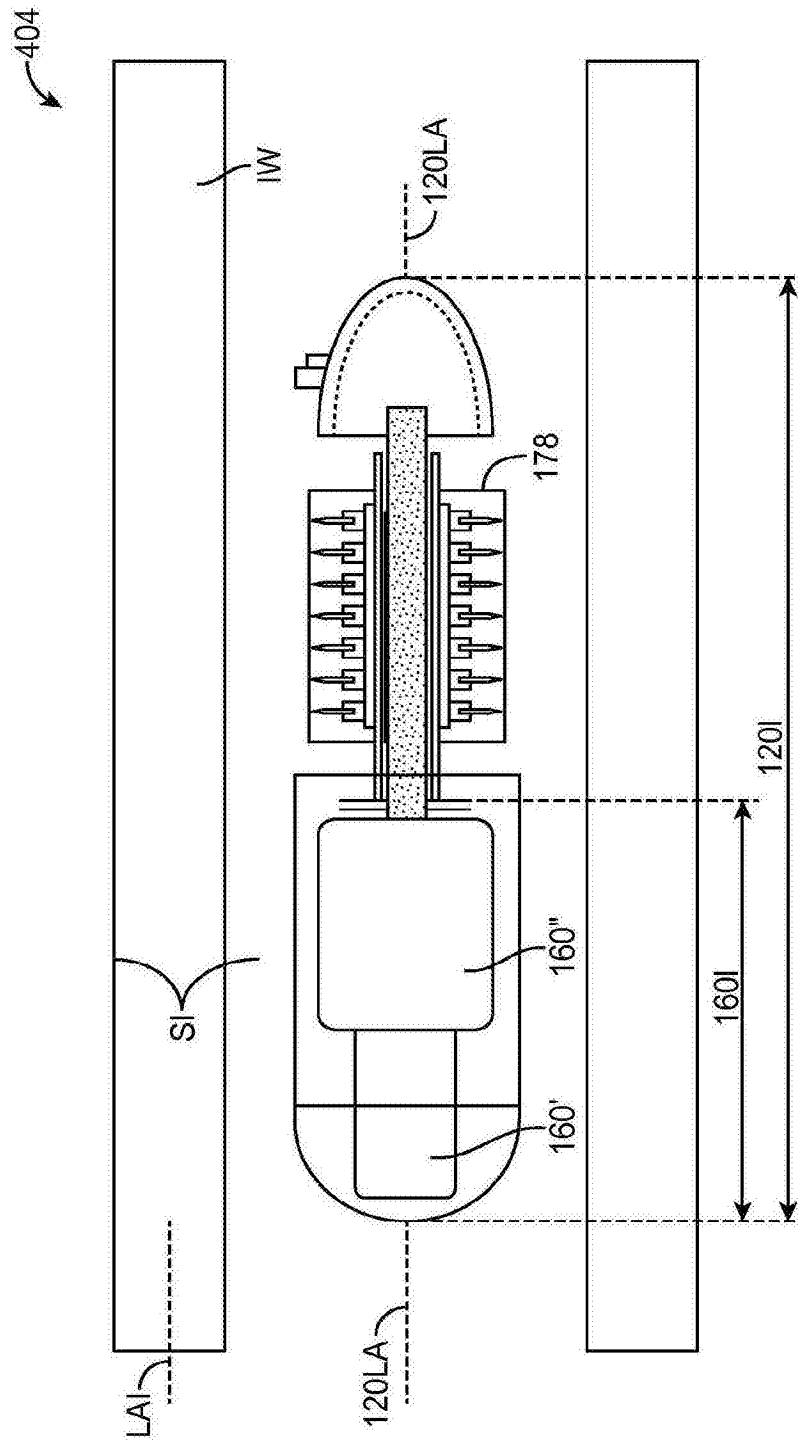


图20f

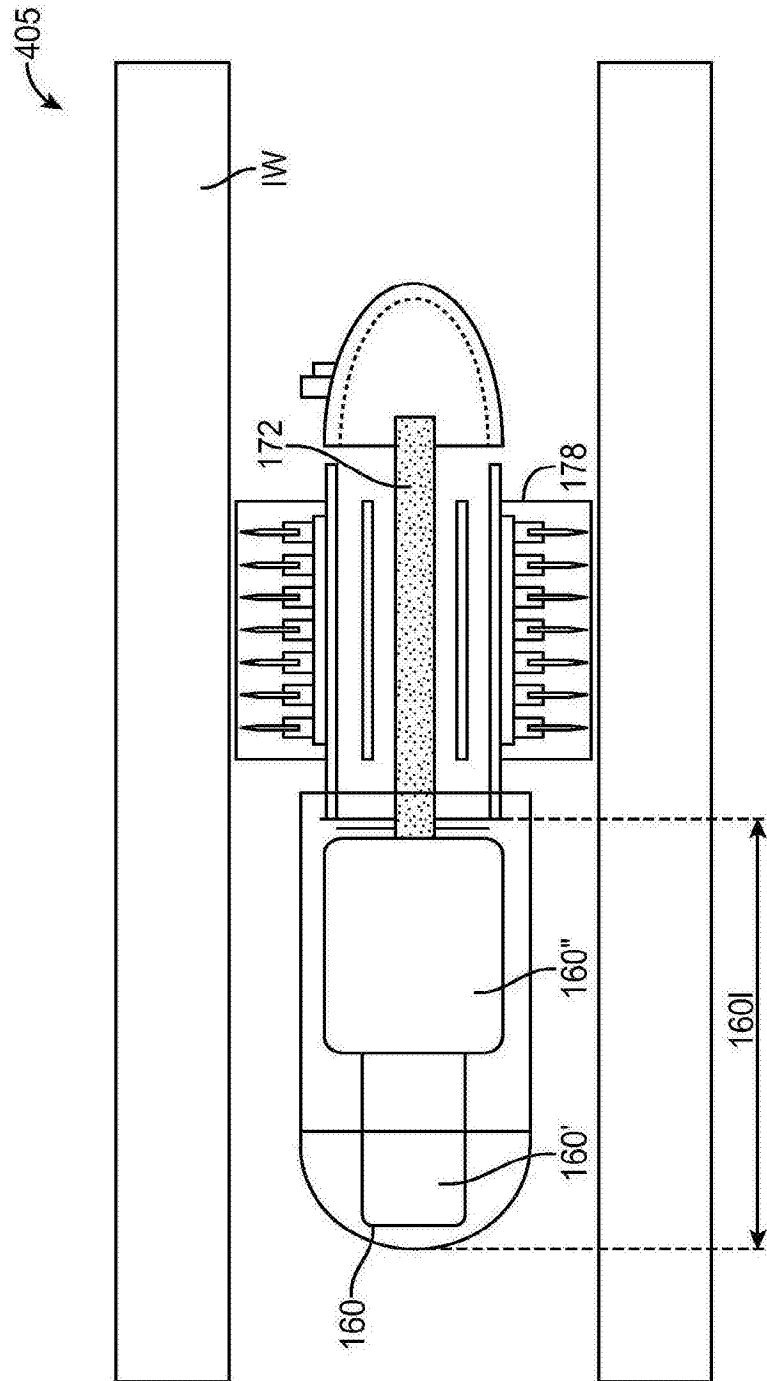


图20g

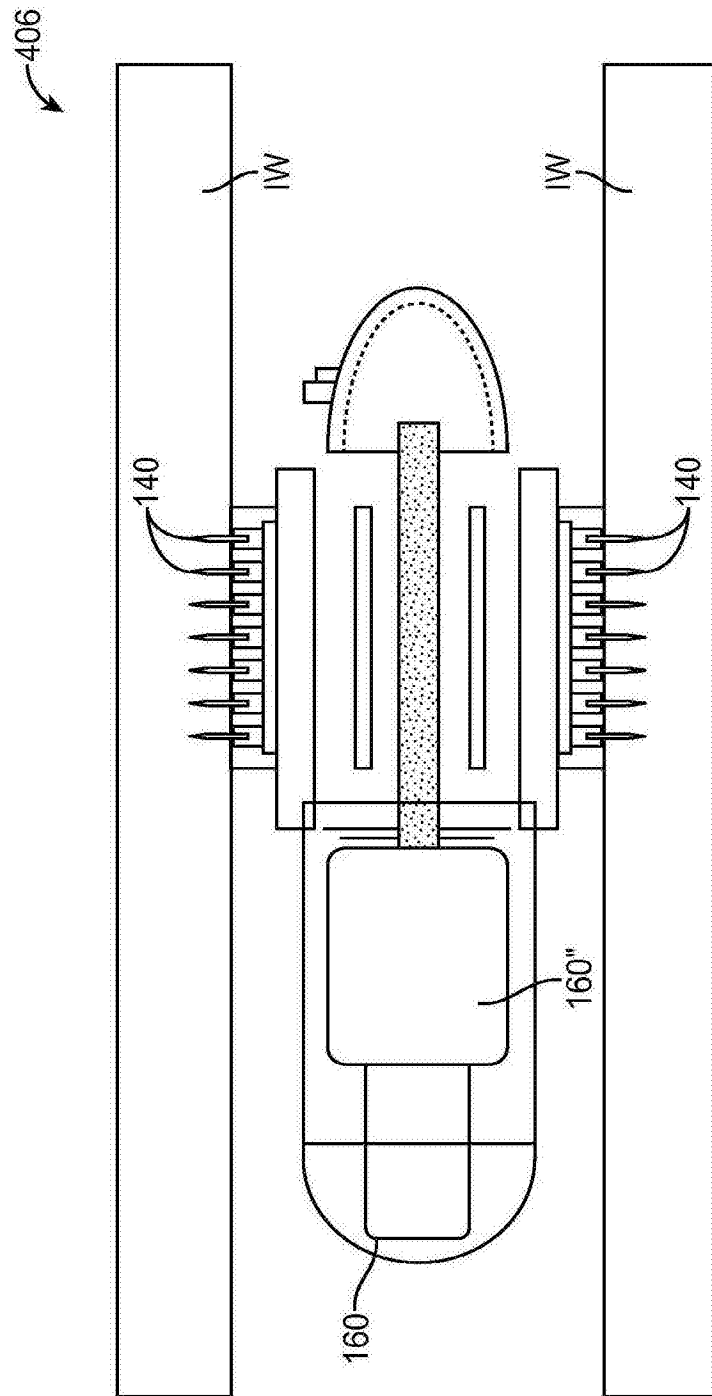


图20h

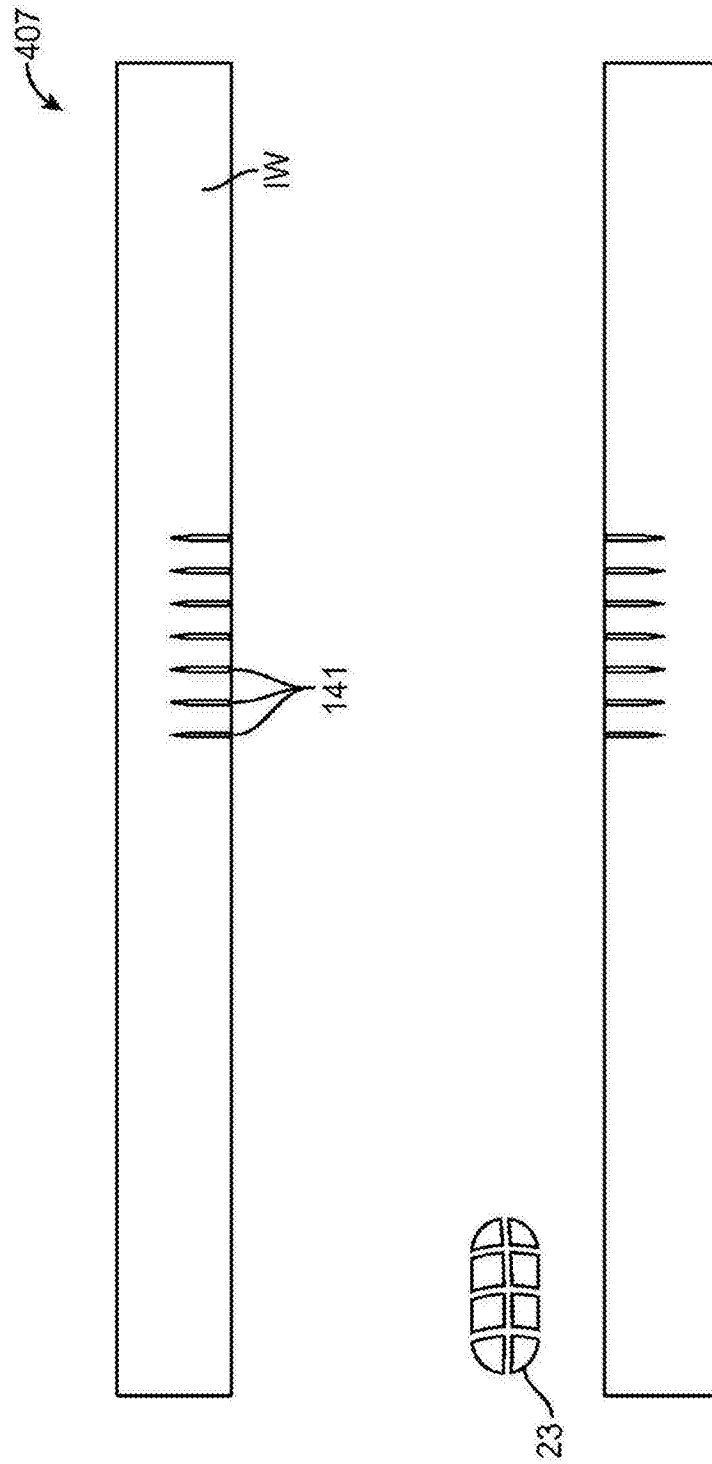


图20i