



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0138646
(43) 공개일자 2021년11월19일

- | | |
|--|---|
| <p>(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
A61K 9/48 (2006.01) A61K 38/28 (2006.01)
A61K 9/00 (2006.01)</p> <p>(52) CPC특허분류
A61K 9/4808 (2013.01)
A61K 38/28 (2013.01)</p> <p>(21) 출원번호 10-2021-7032196</p> <p>(22) 출원일자(국제) 2020년03월12일
심사청구일자 없음</p> <p>(85) 번역문제출일자 2021년10월06일</p> <p>(86) 국제출원번호 PCT/US2020/022496</p> <p>(87) 국제공개번호 WO 2020/186121
국제공개일자 2020년09월17일</p> <p>(30) 우선권주장
62/818,053 2019년03월13일 미국(US)
62/820,174 2019년03월18일 미국(US)</p> | <p>(71) 출원인
라니 테라퓨틱스, 엘엘씨
미국 95131 캘리포니아주 새너제이 2051 링우드
에비뉴</p> <p>(72) 발명자
하심 미르
미국 94539 캘리포니아주 프리몬트 윈딩 비스타
커먼 3265
코루폴루 레드히카
미국 94539 캘리포니아주 프리몬트 스카이 로드
43694
(뒷면에 계속)</p> <p>(74) 대리인
김진희, 김태홍</p> |
|--|---|

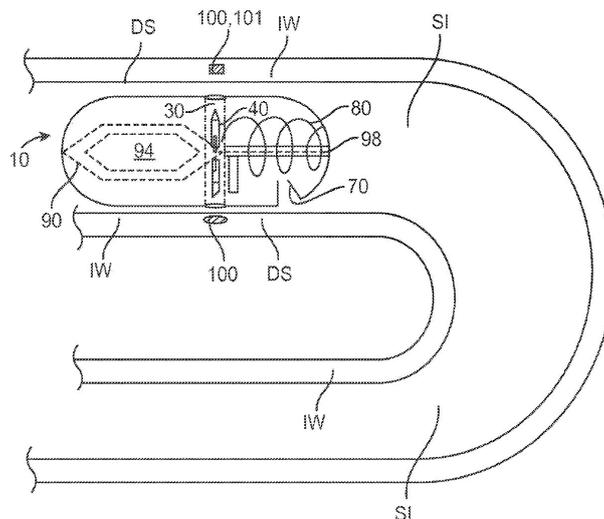
전체 청구항 수 : 총 20 항

(54) 발명의 명칭 **삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스를 사용한 장관의 내강으로의 약물 전달을 위한 치료제 제제 및 방법**

(57) 요약

본 발명의 실시형태는 GI 관 내에 치료제(therapeutic agent: TA)를 전달하기 위한 삼킬 수 있는 디바이스, 제제 및 방법을 제공한다. 많은 실시형태는 TA를 장벽(intestinal wall: IW) 또는 다른 GI 위치로 전달하기 위한 캡슐과 같은 삼킬 수 있는 디바이스를 제공한다. 실시형태는 또한 캡슐 내에 함유되고, 캡슐로부터 IW로 진행되고 분해되어 TA를 혈류로 방출시키도록 구성되는 다양한 TA 제제(예를 들어, 인슐린 또는 IgG)를 제공하며 여기서 그들은 약동학적 파라미터를 선택할 수 있는 선택된 혈장 농도 프로파일을 나타낸다. 제제는 제제가 캡슐에 함유되는 제1 구성 및 제제가 캡슐로부터 IW로 진행되는 제2 구성을 갖는 전달 수단에 동작적으로 결합될 수 있다. 본 발명의 실시형태는 GI 관 내에서 열악하게 흡수되고/되거나, 용인되고/되거나 분해되는 약물의 전달에 대해 특히 유용하다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61K 9/0053 (2013.01)

(72) 발명자

시에드 바버

미국 95131 캘리포니아주 산 호세 링우드 애비뉴
2051

홀렌 카일

미국 78232 텍사스주 사바노 파크 해피 트레일 413

베라키 심렛

미국 94541 캘리포니아주 헤이워드 버뱅크 스트리트
133

카람체두 라드마

미국 94568 캘리포니아주 더블린 록킹 호스 코트
3584

달라 아빈더

미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 메디슨 드라이브
916

루피 로돌프

미국 95134 캘리포니아주 산 호세 리버 오크스 플
레이스 55-497

틀레도 에이프릴 린

미국 95133 캘리포니아주 산 호세 글렌 헤더 드라
이브 2829

해리스 조엘

미국 94040 캘리포니아주 마운틴 뷰 솔라나 드라이
브 1027

임란 미르

미국 94022 캘리포니아주 로스 알토스 힐스 브렌델
드라이브 12894

명세서

청구범위

청구항 1

치료적으로 유효한 양의 인슐린을 포함하는 치료 제제에 있어서, 상기 제제는 구강 섭취 후 환자의 소장 또는 주변 조직의 벽으로의 삼입을 위해 적응되며, 삼입 시에, 상기 제제는 인슐린의 피하 주입 투여량과 비교하여 약 72% 내지 약 129%의 범위의 상대적 생체이용률을 산출하기 위해 상기 장벽 또는 주변 조직으로부터 혈류로 인슐린을 방출하도록 분해되는, 제제.

청구항 2

제1항에 있어서, 상기 상대적 생체이용률은 상기 인슐린의 피하 주입 투여량과 비교하여 약 104% 내지 약 129%의 범위에 있는, 제제.

청구항 3

제1항에 있어서, 상기 인슐린은 인간 재조합 인슐린인, 제제.

청구항 4

제1항에 있어서, 상기 방출된 인슐린은 약 97분 내지 약 181분의 범위에서 T_{max} 를 나타내는, 제제.

청구항 5

제1항에 있어서, 상기 제제는 약 19.3 RU 내지 약 19.9 RU의 인슐린을 포함하는, 제제.

청구항 6

제1항에 있어서, 상기 제제의 적어도 일 부분은 고체 형태인, 제제.

청구항 7

제1항에 있어서, 상기 제제는 인슐린을 상기 혈류로 방출하기 위해 상기 장벽 내에서 분해되는 생분해성 물질을 포함하는, 제제.

청구항 8

제1항에 있어서, 상기 제제는 상기 GI 관의 내강 벽으로 침투하고 이에 삼입되도록 구성되는 조직 침투 부재를 포함하는, 제제.

청구항 9

제1항에 있어서, 삼입 시, 상기 제제는 인슐린 투여량의 약 381 내지 527 pM/kg 체중/IU의 범위에서 인슐린의 혈장 농도를 산출하기 위해 상기 장벽 또는 주변 조직으로부터 상기 혈류로 인슐린을 방출하도록 분해되는, 제제.

청구항 10

인슐린을 포함하는 치료 제제에 있어서, 상기 제제는 구강 섭취 후에 환자의 장벽 또는 주변 조직으로의 삼입을 위해 적응되며, 삼입 시에, 상기 제제는 상기 장벽 또는 주변 조직으로부터 상기 환자의 혈류로 인슐린을 방출하기 위해 분해되며, 상기 방출은 상승 부분 및 하강 부분을 갖는 혈장 농도 프로파일을 나타내며, 상기 상승 부분은 인슐린의 C_{max} 레벨로부터 인슐린의 사전-방출 레벨로 가기 위해 상기 하강 부분에서 걸리는 시간보다 적어도 약 2배 더 빨리 인슐린의 상기 사전-방출 레벨로부터 인슐린의 상기 C_{max} 레벨에 도달하는, 제제.

청구항 11

제10항에 있어서, 상기 상승 부분은 인슐린의 상기 C_{max} 로부터 인슐린의 상기 사전-방출 레벨로 가기 위해 상기 하강 부분에서 걸리는 시간보다 약 3배 내지 5배 더 빠른 범위에서 인슐린의 상기 사전-방출 레벨로부터 인슐린의 상기 C_{max} 레벨에 도달하는, 제제.

청구항 12

제10항에 있어서, 상기 상승 부분은 인슐린의 상기 C_{max} 로부터 인슐린의 상기 사전-방출 레벨로 가기 위해 상기 하강 부분에서 걸리는 시간보다 약 4.5배 더 빨리 인슐린의 상기 사전-방출 레벨로부터 인슐린의 상기 C_{max} 레벨에 도달하는, 제제.

청구항 13

제10항에 있어서, 상기 주변 조직은 복막 또는 복강인, 제제.

청구항 14

제10항에 있어서, 상기 인슐린은 인간 재조합 인슐린인, 제제.

청구항 15

인슐린을 환자에 전달하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은:

고체 인슐린 제형을 제공하는 단계; 및

상기 고체 제형 인슐린을 구강 섭취 후에 상기 환자의 장벽 또는 주변 조직으로 전달하는 단계를 포함하며, 상기 인슐린은 상승 부분 및 하강 부분을 갖는 혈장 농도 프로파일을 생성하기 위해 상기 장벽 또는 주변 조직에서 상기 고체 제형 인슐린으로부터 상기 환자의 혈류로 방출되며, 상기 상승 부분은 인슐린의 C_{max} 로부터 인슐린의 사전-방출 레벨로 가기 위해 상기 하강 부분에서 걸리는 시간보다 적어도 약 2배 더 빨리 인슐린의 상기 사전-방출 레벨로부터 인슐린의 상기 C_{max} 레벨에 도달하는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 상기 상승 부분은 인슐린의 상기 C_{max} 로부터 인슐린의 상기 사전-방출 레벨로 가기 위해 상기 하강 부분에서 걸리는 시간보다 약 3배 내지 5배 더 빠른 범위에서 인슐린의 상기 C_{max} 레벨에 도달하는, 방법.

청구항 17

제15항에 있어서, 상기 방출된 인슐린은 약 97분 내지 약 181분의 범위에서 T_{max} 를 나타내는, 방법.

청구항 18

제15항에 있어서, 상기 주변 조직은 복막 또는 복강인, 방법.

청구항 19

제15항에 있어서, 상기 인슐린은 인간 재조합 인슐린인, 방법.

청구항 20

제15항에 있어서, 상기 고체 제형 인슐린으로부터 상기 환자의 혈류로 방출되는 상기 인슐린은 인슐린의 피하 주입 투여량과 비교하여 적어도 약 60%의 인슐린의 절대적 생체이용률 및/또는 약 72% 내지 약 129%의 범위의 상대적 생체이용률을 산출하는, 방법.

발명의 설명

기술 분야

관련 출원의 교차 참조

[0001]

[0002] 본 출원은 2019년 3월 13일자로 출원된 미국 임시 출원 제62/818,053 호 및 2019년 3월 18일자로 출원된 미국 임시 출원 제62/820,174 호에 대한 우선권, 및 그 이익을 주장하며; 그 둘 다는 모든 목적을 위해 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다.

[0003] 본 출원은 또한 다음의 미국 특허 및 특허 출원: 미국 특허 제8,562,589 호, 미국 특허 제8,721,620 호, 미국 특허 제8,734,429 호, 미국 특허 제8,759,284 호, 미국 특허 제8,809,269 호, 미국 특허 제9,149,617 호 및 2019년 12월 31일자로 출원된 미국 특허 출원 제16/731,834 호; 2018년 12월 31일자로 출원된 미국 특허 출원 제62/786,831 호 및 2019년 2월 28일자로 출원된 미국 특허 출원 제62/812,118 호에 관한 것이며, 이 모두는 본원에 인용되는 임의의 논문과 함께 모든 목적을 위해 본원에 인용되어 완전히 포함된다.

배경 기술

[0004] 기술분야. 본 발명의 실시형태는 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스에 관한 것이다. 보다 구체적으로, 본 발명의 실시형태는 약물을 소장내 전달하기 위한 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스에 관한 것이다.

[0005] 다양한 질병의 치료를 위해 최근에 신약 개발이 증가하고 있지만, 많은 신약이 그들이 경구로 투여될 수 없기 때문에 제한된 적용을 갖는다. 이는 다음을 포함하는 다수의 이유로 인한 것이다: 위 자극 및 출혈을 포함하는 합병증을 갖는 열악한 경구 내성(oral toleration); 위에서 약물 화합물의 파손/분해; 및 약물의 열악한, 느린 또는 불규칙한 흡수. 정맥 및 근육내 전달과 같은 종래의 대안적인 약물 전달 방법은 바늘 스틱으로부터의 통증 및 감염의 위험, 살균 기술의 사용에 대한 요건 및 장기간 동안 환자에 IV 라인을 유지하는 요건 및 연관된 위험을 포함하는 다수의 단점을 갖는다. 이식 가능한 약물 전달 펌프와 같은 다른 약물 전달 접근법이 이용되었지만, 이러한 접근법은 디바이스의 반영구적 이식을 요구하고 여전히 IV 전달의 많은 제한을 가질 수 있다. 따라서, 약물 및 다른 치료제의 전달을 위한 개선된 방법에 대한 필요성이 있다. 또한, 경구 전달에 의한 그러한 약물의 전달에서의 일부 시도가 있었지만, 그들은 많은 환자에 대해 그들의 실용성(practicality)을 제한하는 단식 상태 동안에만 약물을 전달할 수 있는 단점을 겪는다.

발명의 내용

[0006] 본 발명의 실시형태는 약물 및 다른 치료제를 신체의 다양한 위치에 전달하기 위한 디바이스, 시스템, 키트 및 방법을 제공한다. 많은 실시형태는 위장(Gastrointestina: GI) 관 내에 약물 및 다른 치료제를 전달하기 위한 삼킬 수 있는 디바이스를 제공한다. 특정 실시형태는 약물 및 다른 치료제를 소장 및/또는 주변 조직의 벽 또는 다른 GI 장기 벽으로 전달하기 위한 캡슐과 같은 삼킬 수 있는 디바이스를 제공한다. 본 발명의 실시형태는 GI 관 내에서 열악하게 흡수되고/되거나, 열악하게 용인되고/되거나 분해되는 약물 및 다른 치료제의 전달에 특히 유용하다. 또한, 본 발명의 실시형태는 GI 관 내의 분해 및/또는 소장을 통한 열악한 흡착으로 인해 근육내 또는 피하 주입과 같은 다양한 비-혈관 주입 형태의 투여를 포함하는 정맥 또는 다른 형태의 비경구(parenteral) 투여에 의해서만 이전에 가능했거나 바람직하게는 이에 의해 전달된 약물 및 다른 치료제를 전달하기 위해 사용될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 그러한 치료제는 인슐린(예를 들어, 기저 인슐린, 재조합 인슐린) 및 다양한 면역글로블린 또는 면역글로블린 G를 포함하는 항체와 같은 다양한 다른 바이오(bio) 치료제(또한 생물체제로서 설명됨)를 포함할 수 있다. 특정 실시형태는 생체이용률 70 또는 80 퍼센트 이상을 갖는 그러한 생물체제를 전달하기 위한 디바이스 및 방법을 제공한다. 본원에 사용되는 바와 같이 용어 "바이오치료제(biotherapeutic agent)"(또한 생물체제로서 언급됨)는 살아 있는 유기체로부터 생성되거나 살아 있는 유기체의 성분을 함유하는 생성물을 언급한다. 그것은 기저 인슐린, 재조합 인간 인슐린 또는 예를 들어, 면역글로블린 G(IgG)를 포함하는 하나 이상의 항체와 같은 하나 이상의 인슐린의 형태를 포함할 수 있다. 그것은 또한 다양한 면역 세포(예를 들어, 백혈구, 대식세포, T-세포 등과 기타 등등)와 같은 세포 또는 혈소판과 같은 세포의 성분 또는 단편(fragment)을 포함할 수 있다.

[0007] 본 발명의 일 양태에서, 본 발명은 위-장관(예를 들어, 위, 소장, 대장 등) 또는 주변 조직(예를 들어, 복막 벽 또는 복강)의 내강(lumen)의 벽으로의 전달을 위한 치료제 제제(preparation)를 제공하며, 여기서 제제는 기저 인슐린 또는 다른 형태의 인슐린과 같은 치료적으로 유효한 양의 적어도 하나의 치료제를 포함한다. 제제는 삼킬 수 있는 캡슐 또는 다른 삼킬 수 있는 디바이스에 함유되거나 이에 의해 달리 보호되고 장벽 또는 주변 조직 예컨대 복막(peritoneal) 벽 또는 복막 강(cavity) 내로부터 치료제의 투여량(dose)을 방출하기 위해 캡슐로부터 장벽으로 전달되는 형상 및 물질 일관성(material consistency)을 갖는다. 많은 실시형태에서, 제제는 삼킬 수 있는 캡슐에 함유되고 액추에이터, 팽창 가능한 부재(예를 들어, 풍선) 또는 제1 구성 및 제2 구성을 갖는 다른 디바이스 중 하나 이상에 동작적으로 결합되도록 구성된다. 제제는 제1 구성에서 캡슐 내에 함유되고 제2

구성에서 캡슐로부터 장벽으로 진행되어 치료제를 장벽으로 전달한다. 변형예에서, 제제는 부분적으로 캡슐에 함유되거나 캡슐 표면 상에 부착되거나 달리 배치되도록 구성될 수 있다. 이러한 및 관련된 실시형태에서, 제제의 방출은 소장에서 분해되는 분해 가능한 pH 민감성 코팅의 사용에 의해 달성되거나 달리 용이하게 될 수 있다.

[0008] 다른 실시형태에서, 본 발명은 캡슐, 액추에이터 및 치료제 제제의 실시형태를 포함하는 약물 전달 디바이스를 삼키는 단계를 포함하는 GI 관(예를 들어, 위, 장 등) 내의 내강(lumen)의 벽으로 치료제를 전달하기 위한 방법을 제공한다. 액추에이터는 소장의 벽으로 치료제 제제의 전달을 작동시키기 위해 GI 내의 특정 위치의 상태(예를 들어, pH)에 응답한다. 특정 실시형태에서, 액추에이터는 위, 소장, 대장 내의 선택된 pH에 의해 분해되는 캡슐 상에 방출 요소(release element) 또는 코팅을 포함할 수 있다. 일단 분해되면, 요소 또는 코팅은 하나 이상의 전달 수단에 의해 예컨대 치료제 제제를 함유하고 풍선의 팽창 시에 장벽으로 침투 및 진행되도록 구성되는 조직 침투 부재와 동작적으로 결합되는 하나 이상의 풍선의 팽창에 의해 치료제 제제의 전달을 개시한다. 일단 조직 침투 부재가 장벽 또는 주변 조직에 있으면, 그들은 치료제를 혈류로 방출하기 위해 분해된다. 본 발명의 실시형태는 GI 관(예를 들어 소장, 위 등) 또는 주변 조직의 벽으로 직접 치료제 제제를 전달하기 때문에, 혈류 또는 신체의 다른 위치에서 치료제의 최대 농도를 달성하기 위한 기간(본원에 T_{max} 로서 설명됨)은 치료제가 근육내 또는 다른 피하 주입에 의한 것과 같이 신체에 비-혈관적으로 주입될 때 그러한 최대 농도를 달성하기 위한 대응하는 기간보다 더 짧다. 다양한 실시형태에서, 본 발명의 하나 이상의 실시형태(예컨대 삼킬 수 있는 디바이스의 실시형태)를 사용하여 장벽으로 치료 제제의 삽입에 의해 달성되는 T_{max} 는 치료제의 비-혈관 주입의 사용을 통해 달성되는 T_{max} 의 80%, 50%, 30%, 20% 또는 심지어 10%일 수 있다.

[0009] 관련된 실시형태에서, 본 발명은 치료 제제 및 하나 이상의 약동학적 파라미터의 전달이 달성될 수 있는 위-장벽 또는 주변 조직으로 그 전달을 위한 연관된 방법을 제공한다. 그러한 파라미터는 예를 들어, 절대적 생체이용률, 상대적 생체이용률, T_{max} , $T_{1/2}$, C_{max} 및 곡선 아래 영역(area under the curve) 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 백분율로서 표현되는 "절대적 생체이용률"은 정맥(intravenous: IV) 투여량으로부터의 그것에 비해 (곡선 아래 영역(AUC) 측정으로부터 결정되는 바와 같이) 전신 순환에 도달하는 제형으로부터의 약물의 양이며, 여기서 IV 투여량은 100% 생체이용 가능한 것으로 가정된다. 백분율로서 또한 표현되는 "상대적 생체이용률"은 동일한 또는 상이한 루트의 투여에 의해 전달되는 동일한 약물의 다른 제형의 그것에 비해 (AUC 측정으로부터 결정되는 바와 같이) 전신 순환에 도달하는 제1 제형으로부터의 약물의 양이다. T_{max} 는 치료제가 혈류 내의 그 최대 농도, C_{max} 에 도달하는 시간이고, $T_{1/2}$ 은 혈류(또는 신체의 다른 위치) 내의 치료제의 농도가 C_{max} 에 도달한 후 그 원래 C_{max} 값의 절반에 도달하기 위해 요구되는 시간이다. 예를 들어, 치료 제제가 IgG와 같은 항체를 포함하는 것을 포함하는 특정 실시형태에서, 본 발명의 실시형태에 의해 전달되는 치료제의 절대적 생체이용률은 약 50% 내지 68.3%의 범위에 있을 수 있으며, 60.7%의 특정 값을 갖는다. 또 다른 값이 또한 고려된다. 또한, 항체, 예를 들어, IgG의 전달을 위한 T_{max} 는 약 24시간 일 수 있는 반면에 $T_{1/2}$ 은 약 40.7시간 내지 128시간의 범위에 있을 수 있으며, 약 87.7시간의 특정 값을 갖는다.

[0010] 또한, 관련된 실시형태에서, 치료 제제 및 소장 또는 주변 조직의 벽으로 그것의 전달을 위한 연관된 방법은 기준점으로서 C_{max} 또는 T_{max} 를 갖는 선택된 형상을 갖는 치료제의 혈장/혈액 농도 대 시간 프로파일을 생성하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 혈장 농도 대 시간 프로파일은 상승 부분 동안 치료제의 사전-전달 농도로부터 C_{max} 레벨로 가기 위해 걸리는 시간(상승 시간으로 공지됨) 대 C_{max} 레벨로부터 사전-전달 농도로 가기 위해 하강 부분 동안 걸리는 시간(하강 시간으로 공지됨)의 선택된 비율을 갖는 상승 부분 및 하강 부분을 가질 수 있다. 다양한 실시형태에서, 상승 부분 대 하강 부분의 비율은 약 1 내지 20, 1 내지 10 및 1 내지 5의 범위에 있을 수 있다. IgG와 같은 항체를 포함하는 치료 제제의 특정 실시형태에서, 프로파일의 상승 시간 대 하강 시간의 비율은 약 1 내지 9일 수 있다. 제조합 인간 인슐린을 포함하는 다양한 유형의 인슐린의 경우에 있어서, 상승 시간 대 하강 시간의 비율은 약 1 내지 2에서 1 내지 6의 범위에 있을 수 있으며, 1:4, 1:4.5 및 1:6의 특정 실시형태를 갖는다.

[0011] 다른 양태에서, 본 발명은 소장 또는 대장 또는 위와 같은 위-장관의 다른 기관의 벽으로 약물 또는 다른 치료제 제제를 전달하기 위한 삼킬 수 있는 디바이스를 제공한다. 디바이스는 삼켜지고 위-장관을 통과하도록 크기 화되는 캡슐, 캡슐의 종방향 축과 소장의 종방향 축을 정렬시키기 위해 캡슐 내에 위치되는 전개 가능한 얼라이너(aligner), 치료제를 장벽으로 전달하기 위한 전달 메커니즘 및 얼라이너 또는 전달 메커니즘 중 적어도 하나

를 전개하기 위한 전개 부재를 포함한다. 캡슐 벽은 GI 관 내의 액체와의 접촉에 의해 분해 가능하지만 또한 소장에서 발견되는 더 높은 pH에서만 분해되고, 캡슐이 소장에 도달하기 전에 위 내의 분해로부터 기본(underlying) 캡슐 벽을 보호하는 역할을 하는 외부 코팅 또는 층을 포함할 수 있으며 그 지점에서 약물 전달은 코팅의 분해에 의해 개시된다. 사용시, 각각의 물질은 소장과 같은 장관의 선택된 부분에서 치료제의 표적화된 전달을 허용한다. 적절한 외부 코팅은 메타크릴산 및 아크릴산에틸의 다양한 공중합체와 같은 다양한 장내 코팅(enteric coating)을 포함할 수 있다.

[0012] 캡슐의 다른 실시형태는 적어도 하나의 가이드 튜브, 적어도 하나의 가이드 튜브에 위치되는 하나 이상의 조직 침투 부재, 전달 부재 및 작동 메커니즘을 포함한다. 조직 침투 부재는 전형적으로 중공 바늘 또는 다른 유사 구조를 가질 것이고 내강 및 장벽으로 선택 가능한 깊이를 침투하기 위한 조직 침투 단부를 가질 것이다. 다양한 실시형태에서, 디바이스는 제2 및 제3 조직 침투 부재를 포함할 수 있으며 추가적인 수가 고려된다. 각각의 조직 침투 부재는 동일한 또는 상이한 약물을 포함할 수 있다. 다수의 조직 침투 부재를 갖는 바람직한 실시형태에서, 조직 침투 부재는 약물의 전달 동안 장벽 상으로 캡슐을 고정시키기 위해 캡슐 주위에 대칭적으로 분포될 수 있다. 일부 실시형태에서, 조직 침투 부재(예를 들어, 조직 침투 단부)의 전부 또는 일부는 약물 제제 자체로부터 제조될 수 있다. 이러한 및 관련된 실시형태에서, 약물 제제는 장벽을 침투하고 그 내에 유지되도록 구성되는 (바브(barb)를 갖거나 갖지 않는) 바늘 또는 다트-유사 구조를 가질 수 있다.

[0013] 조직 침투 부재는 소장 내에서 분해되기 위해 다양한 생분해성 물질(예를 들어, 폴리에틸렌 옥사이드(PEO), PLGA(poly-lactic-co-glycolic acid), 말토오스 또는 다른 당류)로부터 제조되고 따라서 이 성분이 장벽에 유지되는 경우 장벽으로부터 조직 침투 부재를 분리하기 위한 페일-세이프(fail-safe) 메커니즘을 제공할 수 있다. 추가적으로, 이러한 및 관련된 실시형태에서, 캡슐의 선택 가능한 부분은 전체 디바이스가 더 작은 피스들로 조절 가능하게 분해되는 것을 허용하기 위해 그러한 생분해성 물질로부터 제조될 수 있다. 그러한 실시형태는 GI 관을 통한 디바이스의 통과 및 배설을 용이하게 한다. 특정 실시형태에서, 캡슐은 GI 관을 통한 통과를 용이하게 하기 위해 캡슐을 선택 가능한 크기 및 형상의 피스들로 파단시키도록 조절 가능하게 분해되는 생분해성 물질의 시임(seam)을 포함할 수 있다. 시임은 분해를 가속화하기 위해 사전-응력되거나, 천공되거나 달리 처리될 수 있다. GI 관에서 삼킬 수 있는 디바이스의 조절된 분해를 생성하기 위해 생분해성 시임을 사용하는 개념은 또한 GI 관을 통한 통과를 용이하게 하고 디바이스가 GI 관에서 막히게 되는 가능성을 감소시키기 위해 삼킬 수 있는 카메라와 같은 다른 삼킬 수 있는 디바이스에 적용될 수 있다.

[0014] 전달 부재는 약물을 캡슐로부터 조직 침투 부재 내강을 통해 그리고 GI 관의 장벽, 위벽 또는 다른 내강 벽으로 진행시키도록 구성된다. 전형적으로, 전달 부재의 적어도 일부는 조직 침투 부재 내강 내에서 진행 가능하다. 하나 이상의 실시형태에서, 전달 부재는 전달 부재 내강 내에 피팅되도록 크기화되는 피스톤 또는 유사 구조를 가질 수 있다. 전달 부재의 원위 단부(조직으로 진행되는 단부)는 조직 침투 부재 내강 내의 약물을 진행시키고 또한 내강과의 밀봉을 형성하는 플런저(plunger) 요소를 가질 수 있다. 플런저 요소는 전달 부재에 일체이거나 이에 부착될 수 있다. 바람직하게는, 전달 부재는 약물의 고정된 또는 계량된 투여량을 장벽으로 전달하기 위해 바늘 내강 내에서 고정된 거리를 이동하도록 구성된다. 이것은 전달 부재의 직경(예를 들어, 직경은 원위로 테이퍼링될 수 있음), 조직 침투 부재의 직경(그 원위 단부에서 좁아질 수 있음), 스톱의 사용, 및/또는 작동 메커니즘의 선택 중 하나 이상에 의해 달성될 수 있다. 약물(예를 들어, 약물 다트)로부터 제조되는 조직 침투 부재를 갖는 디바이스의 실시형태의 경우, 전달 부재는 캡슐로부터 조직으로 다트를 진행시키도록 적응된다.

[0015] 전달 부재 및 조직 침투 부재는 액체, 반-액체 또는 고체 형태의 약물 또는 세 가지 모두의 전달을 위해 구성될 수 있다. 고체 형태의 약물은 분말 또는 펠릿 둘 다를 포함할 수 있다. 반-액체는 슬러리 또는 페이스트를 포함할 수 있다. 약물은 캡슐의 공동 내에 함유되거나, 액체 또는 반-액체의 경우, 밀폐된 저장소 내에 함유될 수 있다. 일부 실시형태에서, 캡슐은 제1, 제2, 또는 제3 약물(또는 그 이상)을 포함할 수 있다. 그러한 약물은 (고체 또는 분말의 경우) 조직 침투 부재 내강 내에 또는 캡슐 바디 내의 별도의 저장소에 함유될 수 있다.

[0016] 작동 메커니즘은 조직 침투 부재 또는 전달 부재 중 적어도 하나에 결합될 수 있다. 작동 메커니즘은 전달 부재를 진행시켜 약물을 전달하고 그 다음 장벽으로부터 조직 침투 부재를 인출할 뿐만 아니라 장벽으로 선택 가능한 거리만큼 조직 침투 부재를 진행시키도록 구성된다. 다양한 실시형태에서, 작동 메커니즘은 방출 요소에 의해 방출되도록 구성되는 사전 장착된(preloaded) 스프링 메커니즘을 포함할 수 있다. 적절한 스프링은 코일(원뿔 형상 스프링을 포함함) 및 판 스프링 둘 다를 포함할 수 있으며 다른 스프링 구조가 또한 고려된다. 특정 실시형태에서, 스프링은 심지어 압축된 스프링의 길이가 대략 수 개의 코일(예를 들어, 2개 또는 3개) 또는 단지 하나의 코일의 두께에 있는 지점까지 압축된 상태로 스프링의 길이를 감소시키도록 원뿔(cone) 형상화될 수 있

다.

- [0017] 특정 실시형태에서, 작동 메커니즘은 스프링, 제1 모션 컨버터, 및 제2 모션 컨버터 그리고 트랙 부재(track member)를 포함한다. 방출 요소는 방출 요소의 분해가 스프링을 방출하도록 압축된 상태로 스프링을 유지시키기 위해 스프링에 결합된다. 제1 모션 컨버터는 조직의 안팎으로 조직 침투 요소를 진행시키고 인출하기 위해 스프링의 모션을 변환시키도록 구성된다. 제2 모션 컨버터는 전달 부재를 조직 침투 부재 내강으로 진행시키기 위해 스프링의 모션을 변환시키도록 구성된다. 모션 컨버터는 스프링에 의해 푸시되고 컨버터의 경로를 안내하는 역할을 하는 로드(rod) 또는 다른 트랙 부재를 따라서 주행한다. 그들은 원하는 모션을 생성하기 위해 (직접적으로 또는 간접적으로) 조직 침투 부재 및/또는 전달 부재와 체결한다. 그들은 바람직하게는 스프링의 모션을 그 종방향 축을 따라서 조직 침투 부재 및/또는 전달 부재의 직교 모션으로 변환시키도록 구성되지만 다른 방향으로의 변환이 또한 고려된다. 모션 컨버터는 췌기, 사다리꼴 또는 곡선 형상을 가질 수 있으며 다른 형상이 또한 고려된다. 특정 실시형태에서, 제1 모션 컨버터는 사다리꼴 형상을 갖고 슬롯에서 주행하는 조직 침투 부재 상의 핀과 체결하는 슬롯을 포함한다. 슬롯은 컨버터의 전체 형상을 미러링하거나 달리 대응하고 사다리꼴 상향 경사 부분 동안 조직 침투 부재를 푸시하고 그 다음 하향 경사 부분 동안 그것을 다시 끌어당기는 역할을 하는 사다리꼴 형상을 가질 수 있다. 하나의 변형예에서, 모션 컨버터들 중 하나 또는 둘 다는 스프링에 의해 회전되고 조직 침투 및/또는 전달 부재와 체결하는 캠 또는 캠 유사 디바이스를 포함할 수 있다.
- [0018] 다른 변형예에서, 작동 메커니즘은 또한 솔레노이드 또는 압전 디바이스와 같은 전기-기계 디바이스 또는 메커니즘을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 압전 디바이스는 비-전개된 및 전개된 상태를 갖는 형상 압전 요소를 포함할 수 있다. 이러한 요소는 전압의 인가 시 전개된 상태에 들어가고 그 다음 전압의 제거 시 비-전개된 상태로 복귀하도록 구성될 수 있다. 이러한 및 관련된 실시형태는 조직 침투 부재를 진행시키고 그 다음 그것을 인출하기 위해 작동 메커니즘의 왕복 모션을 허용한다.
- [0019] 방출 요소는 작동 메커니즘 또는 작동 메커니즘에 결합되는 스프링 중 적어도 하나에 결합된다. 특정 실시형태에서, 방출 요소는 압축된 상태로 스프링을 유지시키기 위해 캡슐 내에 위치되는 스프링에 결합된다. 방출 요소의 분해는 작동 메커니즘을 작동시키기 위해 스프링을 방출시킨다. 많은 실시형태에서, 방출 요소는 pH와 같은 소장 또는 대장 내의 화학적 상태에 노출 시 분해되도록 구성되는 물질을 포함한다. 전형적으로, 방출 요소는 소장 내의 선택된 pH, 예를 들어, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 8.0 이상에 노출 시 분해되도록 구성된다. 그러나, 그것은 또한 소장 내의 다른 상태에 응답하여 분해되도록 구성될 수 있다. 특정 실시형태에서, 방출 요소는 식사(예를 들어, 지방 또는 단백질이 높은 식사)의 섭취 후 발생하는 것들과 같은 소장 내의 유체의 특정 화학적 상태에 응답하여 분해되도록 구성될 수 있다.
- [0020] 소장, 위(또는 GI 관 내의 다른 위치)의 하나 이상의 상태에서부터 방출 요소의 생분해는 방출 요소에 대한 물질의 선택, 그러한 물질의 가교(cross linking)의 양뿐만 아니라 방출 요소의 두께 및 다른 치수들에 의해 달성될 수 있다. 더 적은 가교량 또는 더 얇은 치수는 분해의 속도를 증가시킬 수 있고 그 역도 또한 같을 수 있다. 방출 요소에 대해 적절한 물질은 소장에서 더 높은 pH 또는 다른 상태에 노출 시 분해되도록 구성되는 다양한 장내 물질과 같은 생분해성 물질을 포함할 수 있다. 장내 물질은 생분해에 더하여 다수의 특정 물질 특성을 획득하기 위해 하나 이상의 중합체와 공중합되거나 달리 혼합될 수 있다. 그러한 특성은 제한 없이 강성, 강도, 유연성 및 경도를 포함할 수 있다.
- [0021] 특정 실시형태에서, 방출 요소는 가이드 튜브 위에 피팅되거나 이를 달리 차단하고 가이드 튜브 내부에 조직 침투 부재를 유지시키는 필름 또는 플러그를 포함할 수 있다. 이러한 및 관련된 실시형태에서, 조직 침투 부재는 방출 요소가 충분히 분해될 때, 그것이 조직 침투 부재를 방출시키도록 스프링 장착된 작동 메커니즘에 결합되며 이는 그 다음 장벽으로 침투하기 위해 가이드 튜브로부터 스프링된다. 다른 실시형태에서, 방출 요소는 조직 침투 요소를 제자리에 유지시키는 래치로서 기능하도록 형상화될 수 있다. 이러한 및 관련된 실시형태에서, 방출 요소는 캡슐의 외부 또는 내부 상에 위치될 수 있다. 내부 실시형태에서, 캡슐 및 가이드 튜브들은 방출 요소의 분해를 허용하기 위해 캡슐 내부로 장액의 진입을 허용하도록 구성된다.
- [0022] 일부 실시형태에서, 작동 메커니즘은, 소장에서 캡슐의 존재를 검출하고 신호를 작동 메커니즘(또는 메커니즘을 작동시키기 위해 작동 메커니즘에 결합되는 전자 컨트롤러)에 송신하는 pH 또는 다른 화학 센서와 같은, 센서 수단에 의해 작동될 수 있다. pH 센서의 실시형태는 전극-기반 센서를 포함할 수 있거나 그것은 소장에서 pH 또는 다른 화학적 상태에 노출 시 수축하거나 팽창하는 중합체와 같은 기계적-기반 센서일 수 있다. 관련된 실시형태에서, 팽창 가능한/수축 가능한 센서는 또한 센서의 팽창 또는 수축으로부터 기계적 모션을 사용함으로써 작동 메커니즘 자체를 포함할 수 있다.

- [0023] 디바이스가 소장(또는 GI 관 내의 다른 위치)에 있다는 것을 검출하기 위한 다른 실시형태에 따르면, 센서는 캡슐이 장관의 특정 위치 내에서 받고 있는 연동(peristaltic) 수축의 수를 검출하기 위한 스트레인 게이지 또는 다른 압력/힘 센서를 포함할 수 있다. 이러한 실시형태에서, 캡슐은 바람직하게는 연동 수축 동안 소장에 의해 과지되도록 크기화된다. GI 관 내의 상이한 위치는 상이한 수의 연동 수축을 갖는다. 소장은 장의 길이를 감소시키는 빈도와 함께 분당 12회 내지 9회 사이의 수축을 갖는다. 따라서, 하나 이상의 실시형태에 따르면, 연동 수축의 수의 검출은 캡슐이 소장에 있는지 뿐만 아니라 또한 장 내의 상대적 위치에 있는지를 결정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0024] 내부적으로 활성화된 약물 전달에 대한 대안 또는 보충으로서, 일부 실시형태에서, 사용자는 기술 분야에 공지된 RF, 자기 또는 다른 무선 신호 수단에 의해 약물을 전달하기 위해 작동 메커니즘을 외부적으로 활성화시킬 수 있다. 이러한 및 관련된 실시형태에서, 사용자는 신호 수단뿐만 아니라, 디바이스가 소장 또는 GI 관 내의 다른 위치에 있을 때 사용자에게 통지하기 위한 수단을 포함하는 핸드헬드 디바이스(예를 들어, 핸드헬드 RF 디바이스)를 사용할 수 있다. 이후 실시형태는 디바이스가 (예를 들어, 센서로부터의 입력을 신호화함으로써) 소장 또는 다른 위치에 있을 때 사용자에게 신호하기 위해 삼킬 수 있는 디바이스 상에 RF 송신기를 포함함으로써 구현될 수 있다. 동일한 핸드헬드 디바이스는 또한 작동 메커니즘이 활성화되었고 선택된 약물(들)이 전달되었을 때 사용자를 변경하도록 구성될 수 있다. 이러한 방식으로, 사용자는 약물이 전달되었다는 확인을 제공한다. 이것은 사용자가 (예를 들어, 식사를 하거나 하지 않는 당뇨병 환자 및 섭취되어야 하는 어떤 음식에 대한) 다른 관련된 결정을 하는 것뿐만 아니라 다른 적절한 약물/치료제를 복용하는 것을 허용한다. 핸드헬드 디바이스는 또한 작동 메커니즘을 오버-라이드(over-ride)하고 따라서 약물 전달을 방지, 지연 또는 가속화하기 위해 삼킬 수 있는 디바이스에 신호를 송신하도록 구성될 수 있다. 사용시, 그러한 실시형태는 사용자가 다른 증상 및/또는 환자 행동(예를 들어, 식사하기, 취침 결정, 운동 등)에 기초하여 약물의 전달을 방지, 지연 또는 가속화하기 위해 개입하는 것을 허용한다.
- [0025] 사용자는 또한 캡슐을 삼킨 후 선택된 기간에서 작동 메커니즘을 외부적으로 활성화시킬 수 있다. 기간은 음식이 사용자의 GI 관을 통해 위, 소장 또는 대장과 같은 관 내의 특정 위치로 이동하는 전형적인 이동 시간(transit time) 또는 이동 시간의 범위와 상관될 수 있다.
- [0026] 본 발명의 다른 양태는 본원에 설명되는 삼킬 수 있는 디바이스의 실시형태를 사용하여 소장 또는 주변 조직의 벽으로의 전달을 위한 치료제 제제를 제공한다. 제제는 치료적으로 유효한 양의 적어도 하나의 치료제, 예를 들어 IgG 또는 다른 항체를 포함한다. 또한, 그것은 고체, 액체 또는 두 조합을 포함할 수 있고 하나 이상의 약제학적 부형제(pharmaceutical excipient)를 포함할 수 있다. 제제는 삼킬 수 있는 캡슐의 실시형태에 함유되고, 캡슐로부터 장벽으로 전달되고 벽 또는 주변 조직 내에서 분해되어 치료제의 투여량을 방출하는 형상 및 물질 일관성을 갖는다. 제제는 또한 소장 또는 다른 신체 내강의 벽에서 제제의 분해의 속도를 향상시키거나 달리 조절하기 위해 선택 가능한 표면적 대 볼륨 비율을 가질 수 있다. 다양한 실시형태에서, 제제는 제제가 캡슐에 포함되는 제1 구성 및 제제가 캡슐로부터 그리고 소장의 벽으로 진행되는 제2 구성을 갖는 방출 요소 또는 작동 메커니즘과 같은 액추에이터에 결합되도록 구성될 수 있다. 제제 내의 약물 또는 다른 치료제의 투여량은 약물로부터의 잠재적 부작용이 감소될 수 있도록 종래의 경구 전달 방법에 대해 요구되는 것으로부터 하향 조정될 수 있다.
- [0027] 전형적으로, 반드시 그렇지는 않지만, 제제는 캡슐로부터 소장의 벽으로 진행되도록 구성되는 중공 바늘과 같은, 조직 침투 부재의 내강에 함유되도록 형상화되거나 달리 구성될 것이다. 또한, 제제 자체는 장관 내의 소장 또는 다른 내강의 벽으로 진행되도록 구성되는 조직 침투 부재를 포함할 수 있다. 조직 침투 부재의 팁(tip)은 대칭 또는 비대칭 테이퍼 또는 베벨(bevel)을 포함하는 다양한 형상을 가질 수 있다. 이후 실시형태는 조직 침투 부재를 특정 조직 층으로 예컨대 장벽으로 편향하거나 조정하기 위해 사용될 수 있다.
- [0028] 본 발명의 다른 양태는 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스의 실시형태를 사용하여 GI 관의 벽으로 약물 및 치료제의 전달을 위한 방법을 제공한다. 그러한 방법은 치료적으로 유효한 양의 다양한 약물 및 다른 치료제의 전달을 위해 사용될 수 있다. 이것은 위에서 화학적 분해로 인해 주입을 달리 요구하는 다수의 대형 분자 펩타이드 및 단백질 예를 들어, 성장 호르몬, 부갑상선 호르몬, 인슐린, 인터페론 및 다른 유사 화합물을 포함한다. 본 발명의 실시형태에 의해 전달될 수 있는 적절한 약물 및 다른 치료제는 다양한 화학치료제(예를 들어, 인터페론), 항생제, 항바이러스제, 인슐린 및 관련 화합물, 글루카곤 유사 펩타이드(예를 들어, GLP-1, 엑세나타이드), 부갑상선 호르몬, 성장 호르몬(예를 들어, IFG(인슐린-유사 성장 인자) 및 다른 성장 인자), 항발작제, 면역억제제 및 항기생충제 예컨대 다양한 항말라리아제를 포함한다. 특정 약물의 복용량(dosage)은

환자의 체중, 연령, 병태 또는 다른 파라미터에 대해 걱정될 수 있다.

- [0029] 본 발명의 다양한 방법 실시형태에서, 약물을 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스의 실시형태는 다수의 병태의 치료를 위해 또는 특정 병태의 치료를 위한 복수의 약물(예를 들어, HIV AIDS를 치료하기 위한 프로테아제 억제제의 혼합물)을 전달하기 위해 사용될 수 있다. 사용시, 그러한 실시형태는 환자가 특정 병태 또는 병태들에 대해 다수의 약제를 복용해야 하는 필요성을 포기하는 것을 허용한다. 또한, 그들은 2개 이상의 약물의 요법(regime)이 소장으로 따라서, 거의 동시에 혈류로 전달 및 흡수되는 것을 용이하게 하기 위한 수단을 제공한다. 화학적 구성, 분자량 등의 차이로 인해, 약물은 상이한 속도에서 장벽을 통해 흡수될 수 있어서, 상이한 약동학적 분포 곡선을 야기한다. 본 발명의 실시형태는 원하는 약물 혼합물을 거의 동시에 주입함으로써 이러한 문제를 해결한다. 이는 차례로, 약동학 및 따라서, 약물의 선택된 혼합물의 효율을 개선한다.
- [0030] 다음 넘버링된 항목(clause)은 본원에 설명되는 발명의 다른 실시예, 양태, 및 실시형태를 설명한다:
- [0031] 1. 치료적으로 유효한 양의 인슐린을 포함하는 치료 제제에 있어서, 상기 제제는 구강 섭취 후 환자의 소장 또는 주변 조직의 벽으로의 삼입을 위해 적응되며, 삼입 시에, 상기 제제는 인슐린의 피하 주입 투여량과 비교하여 약 72% 내지 약 129%의 범위의 상대적 생체이용률을 산출하기 위해 상기 장벽 또는 주변 조직으로부터 혈류로 인슐린을 방출하도록 분해되는, 제제.
- [0032] 2. 항목 1에 있어서, 상기 상대적 생체이용률은 상기 인슐린의 피하 주입된 투여량과 비교하여 약 104% 내지 129%의 범위에 있는, 제제.
- [0033] 3. 항목 1에 있어서, 상기 주변 조직은 복막 또는 복강인, 제제.
- [0034] 4. 항목 1에 있어서, 상기 인슐린은 인간 재조합 인슐린인, 제제.
- [0035] 5. 항목 1에 있어서, 상기 방출된 인슐린은 약 97분 내지 181분의 범위에서 T_{max} 를 나타내는, 제제.
- [0036] 6. 항목 5에 있어서, 상기 방출된 인슐린은 약 139분의 T_{max} 를 나타내는, 제제.
- [0037] 7. 항목 1에 있어서, 상기 제제는 약 19.3 RU 내지 19.9 RU의 인슐린을 포함하는, 제제.
- [0038] 8. 항목 1에 있어서, 상기 제제는 상기 소장의 상기 벽으로의 삼입을 위해 적응되는, 제제.
- [0039] 9. 항목 1에 있어서, 상기 제제의 적어도 일부는 고체 형태인, 제제.
- [0040] 10. 항목 1에 있어서, 상기 제제는 삼킬 수 있는 캡슐에서 경구로 전달되도록 적응되는, 제제.
- [0041] 11. 항목 10에 있어서, 상기 제제는 제1 구성 및 제2 구성을 갖는 전달 수단에 동작적으로 결합되도록 적응되며, 상기 제제는 상기 제1 구성에서 상기 캡슐 내에 함유되고 상기 제2 구성에서 상기 캡슐로부터 상기 장벽으로 진행되는, 제제.
- [0042] 12. 항목 1에 있어서, 상기 제제는 인슐린을 상기 혈류로 방출하기 위해 상기 장벽 내에서 분해되는 생분해성 물질을 포함하는, 제제.
- [0043] 13. 항목 12에 있어서, 상기 생분해성 물질은 PET, PLGA, 당류 또는 말토오스를 포함하는, 제제.
- [0044] 14. 항목 1에 있어서, 상기 제제는 적어도 하나의 약제학적 부형제를 포함하는, 제제.
- [0045] 15. 항목 14에 있어서, 상기 적어도 하나의 약제학적 부형제는 바인더, 방부제 또는 붕괴제 중 적어도 하나를 포함하는, 제제.
- [0046] 16. 항목 1에 있어서, 상기 제제는 GI 관의 내강 벽을 침투 및 삼입되도록 구성되는 조직 침투 부제를 포함하는, 제제.
- [0047] 17. 항목 16에 있어서, 상기 조직 침투 부제는 상기 인슐린을 상기 혈류로 방출하기 위해 상기 장벽 내에서 분해되는 생분해성 물질을 포함하는, 제제.
- [0048] 18. 항목 16에 있어서, 상기 인슐린은 형상화된 섹션의 상기 조직 침투 부제에 함유되는, 제제.
- [0049] 19. 항목 18에 있어서, 상기 형상화된 섹션은 실린더 또는 펠릿 형상을 갖는, 제제.
- [0050] 20. 항목 16에 있어서, 상기 내강 벽은 상기 소장의 벽 또는 상기 위의 벽을 포함하는, 제제.
- [0051] 21. 치료학적으로 유효한 양의 인슐린을 포함하는 치료 제제에 있어서, 상기 제제는 구강 섭취 후 환자의 장벽

또는 주변 조직으로의 삽입을 위해 적응되며, 삽입 시, 상기 제제는 피하 주입된 인슐린의 등가 복용량과 비교 가능한 포도당 저하 효과를 생성하기 위해 상기 장벽 또는 주변 조직으로부터 혈류로 인슐린을 방출하도록 분해되는, 제제.

- [0052] 22. 항목 21에 있어서, 상기 인슐린은 인간 재조합 인슐린인, 제제.
- [0053] 23. 치료학적으로 유효한 투여량의 인슐린을 포함하는 치료 제제에 있어서, 상기 제제는 구강 섭취 후 환자의 장벽 또는 주변 조직으로의 삽입을 위해 적응되며, 삽입 시, 상기 제제는 약 381 내지 527 pM/kg 체중/IU의 인슐린 투여량의 범위에서 인슐린의 혈장 농도를 산출하기 위해 상기 장벽 또는 주변 조직으로부터 상기 혈류로 인슐린을 방출하도록 분해되는, 제제.
- [0054] 24. 항목 23에 있어서, 상기 인슐린은 인간 재조합 인슐린인, 제제.
- [0055] 25. 항목 23에 있어서, 상기 인슐린의 혈장 농도는 인슐린 투여량의 약 459 pM/kg 체중/IU인, 제제.
- [0056] 26. 치료학적으로 유효한 투여량의 인슐린을 포함하는 치료 제제에 있어서, 상기 제제는 구강 섭취 후 장벽 또는 주변 조직으로의 삽입을 위해 적응되며, 삽입 시, 상기 제제는 단순 당류의 섭취 시 유글리세믹 레벨 (euglycemic level) 내에 환자의 혈당을 유지시키기 위해 상기 장벽 또는 주변 조직으로부터 상기 혈류로 인슐린을 방출하도록 분해되는, 제제.
- [0057] 27. 항목 26에 있어서, 상기 유글리세믹 레벨은 약 60 mg ml 내지 90 mg ml의 범위 내에 있는, 제제.
- [0058] 28. 항목 26에 있어서, 상기 단순 당류는 텍스트로오스인, 제제.
- [0059] 29. 항목 26에 있어서, 상기 인슐린은 인간 재조합 인슐린인, 제제.
- [0060] 30. 인슐린을 포함하는 치료 제제에 있어서, 상기 제제는 구강 섭취 후 환자의 장벽 또는 주변 조직으로의 삽입을 위해 적응되며, 삽입 시, 상기 제제는 상기 장벽 또는 주변 조직으로부터 상기 환자의 혈류로 인슐린을 방출하도록 분해되며, 상기 방출은 상승 부분 및 하강 부분을 갖는 혈장 농도 프로파일을 나타내며, 상기 상승 부분은 인슐린의 C_{max} 레벨로부터 인슐린의 사전-방출 레벨로 가기 위해 상기 하강 부분에서 걸리는 시간보다 적어도 약 2배 더 빠른 인슐린의 상기 사전-방출 레벨로부터 인슐린의 상기 C_{max} 레벨에 도달하는, 제제.
- [0061] 31. 항목 30에 있어서, 상기 상승 부분은 상기 인슐린의 C_{max} 로부터 상기 인슐린의 사전-방출 레벨로 가기 위해 상기 하강 부분에서 걸리는 시간보다 약 3배 내지 5배 더 빠른 범위에서 상기 인슐린의 사전-방출 레벨로부터 인슐린의 상기 C_{max} 레벨에 도달하는, 제제.
- [0062] 32. 항목 30에 있어서, 상기 상승 부분은 상기 인슐린의 C_{max} 로부터 상기 인슐린의 사전-방출 레벨로 가기 위해 상기 하강 부분에서 걸리는 시간보다 약 4.5배 더 빨리 상기 인슐린의 사전-방출 레벨로부터 상기 인슐린의 C_{max} 레벨에 도달하는, 제제.
- [0063] 33. 항목 30에 있어서, 상기 주변 조직은 복막 또는 복강인, 제제.
- [0064] 34. 항목 30에 있어서, 상기 인슐린은 인간 재조합 인슐린인, 제제.
- [0065] 35. 인슐린을 환자에게 전달하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은: 고체 인슐린 제형을 제공하는 단계; 및 상기 고체 제형 인슐린을 구강 섭취 후 상기 환자의 장벽 또는 주변 조직으로 전달하는 단계를 포함하며, 상기 인슐린은 상승 부분 및 하강 부분을 갖는 혈장 농도 프로파일을 생성하기 위해 상기 장벽 또는 주변 조직 내의 상기 고체 제형 인슐린으로부터 상기 환자의 혈류로 방출되며, 상기 상승 부분은 인슐린의 C_{max} 로부터 인슐린의 사전-방출 레벨로 가기 위해 상기 하강 부분에서 걸리는 시간보다 적어도 약 2배 더 빠르게 상기 인슐린의 사전-방출 레벨로부터 상기 인슐린의 C_{max} 레벨에 도달하는, 방법.
- [0066] 36. 항목 35에 있어서, 상기 상승 부분은 상기 인슐린의 C_{max} 로부터 상기 인슐린의 사전-방출 레벨로 가기 위해 상기 하강 부분에서 걸리는 시간보다 약 3배 내지 5배 더 빠른 범위에서 상기 인슐린의 C_{max} 레벨에 도달하는, 방법.
- [0067] 37. 항목 35에 있어서, 상기 방출된 인슐린은 약 97분 내지 181분의 범위에서 T_{max} 를 나타내는, 방법.

- [0068] 38. 항목 35에 있어서, 상기 방출된 인슐린은 약 139분의 T_{max} 를 나타내는, 방법.
- [0069] 39. 항목 35에 있어서, 상기 주변 조직은 복막 또는 복강인, 방법.
- [0070] 40. 항목 35에 있어서, 상기 인슐린은 인간 재조합 인슐린인, 방법.
- [0071] 41. 인슐린을 환자에게 전달하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은: 고체 인슐린 제형을 제공하는 단계; 및 상기 고체 제형 인슐린을 구강 섭취 후 상기 환자의 장벽 또는 주변 조직으로 전달하는 단계를 포함하며, 상기 인슐린은 인슐린의 피하 주입된 투여량과 비교하여 적어도 약 60%의 인슐린의 절대적 생체이용률 및 약 72% 내지 129%의 상대적 생체이용률을 획득하기 위해 상기 장벽 또는 주변 조직 내의 상기 고체 제형 인슐린으로부터 상기 환자의 혈류로 방출되는, 방법.
- [0072] 42. 항목 41에 있어서, 상기 주변 조직은 복막 또는 복강인, 방법.
- [0073] 43. 항목 41에 있어서, 상기 방출된 인슐린은 약 97분 내지 181분의 범위에서 T_{max} 를 나타내는, 방법.
- [0074] 44. 항목 43에 있어서, 상기 방출된 인슐린은 약 139분의 T_{max} 를 나타내는, 방법.
- [0075] 45. 항목 41에 있어서, 상기 인슐린은 인간 재조합 인슐린인, 방법.
- [0076] 46. 환자의 위장(GI) 관의 내강의 벽으로 치료제를 전달하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은: 내부, 제1 구성 및 제2 구성을 갖는 액추에이터 및 상기 액추에이터에 동작적으로 결합되는 치료 제제를 갖는 약물 전달 디바이스를 삼키는 단계 - 상기 치료 제제는 치료적으로 유효한 양의 적어도 하나의 치료제를 포함하되, 상기 제제는 상기 제1 구성에서 상기 디바이스 내부에 함유되고 상기 치료제를 상기 내강 벽으로 전달하기 위해 상기 제제에 대한 힘의 인가에 의해 상기 제2 구성에서 상기 내부로부터 GI 내강 벽으로 진행됨 -; 및 상기 치료제를 상기 디바이스로부터 상기 GI 내강의 상기 벽으로 전달하기 위해 상기 GI 내강 내의 상태에 응답하여 상기 액추에이터를 작동시키는 단계를 포함하며, 상기 환자의 위로부터 상기 디바이스의 배출(exit)과 상기 환자의 소장 내의 상기 액추에이터의 작동 사이의 기간은 상기 환자의 GI 관 내의 음식 내용물의 존재에 의해 감지할 수 있는 영향을 받지 않는, 방법.
- [0077] 47. 항목 46에 있어서, 상기 삼킬 수 있는 디바이스는 삼킬 수 있는 캡슐을 포함하고 상기 액추에이터는 상기 삼킬 수 있는 캡슐의 상기 내부 내에 함유되는, 방법.
- [0078] 48. 항목 47에 있어서, 상기 삼킬 수 있는 캡슐은 난형 형상을 갖는, 방법.
- [0079] 49. 항목 46에 있어서, 상기 액추에이터는 팽창 가능한 부재 또는 팽창 가능한 풍선에 동작적으로 결합되고 상기 액추에이터의 작동은 팽창 가능한 부재 또는 팽창 가능한 풍선의 팽창을 야기하는, 방법.
- [0080] 50. 항목 46에 있어서, 상기 소장 내의 상기 상태는 선택된 pH인, 방법.
- [0081] 51. 항목 50에 있어서, 상기 선택된 pH는 약 7.1 초과인, 방법.
- [0082] 52. 치료제를 환자의 소장의 벽으로 전달하기 위한 방법에 있어서, 상기 방법은: 내부, 제1 구성 및 제2 구성을 갖는 액추에이터 및 상기 액추에이터에 동작적으로 결합되는 치료 제제를 갖는 약물 전달 디바이스를 삼키는 단계 - 상기 치료 제제는 치료적으로 유효한 양의 적어도 하나의 치료제를 포함하되, 상기 제제는 상기 제1 구성에서 상기 디바이스 내부에 함유되고 상기 치료제를 상기 내강 벽으로 전달하기 위해 상기 제제에 대한 힘의 인가에 의해 상기 제2 구성에서 상기 내부로부터 GI 내강 벽으로 진행됨 -; 및 상기 치료제를 상기 디바이스로부터 상기 소장의 상기 벽으로 전달하기 위해 상기 GI 내강 내의 상태에 응답하여 상기 액추에이터를 작동시키는 단계를 포함하며, 상기 환자는 상기 액추에이터가 작동될 때 감지 가능한 민감화를 갖지 않는, 방법.
- [0083] 53. 항목 52에 있어서, 상기 액추에이터는 팽창 가능한 풍선 또는 다른 팽창 가능한 전달 수단에 결합되는, 방법.
- [0084] 54. 항목 52에 있어서, 상기 소장 내의 상기 상태는 선택된 pH인, 방법.
- [0085] 55. 항목 54에 있어서, 상기 선택된 pH는 약 7.1 초과인, 방법.
- [0086] 본 발명의 이들 및 다른 실시형태 및 양태의 추가 상세들은 첨부 도면들 참조하여, 아래에서 보다 완전하게 설명된다.

도면의 간단한 설명

[0087]

- 도 1a는 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스의 일 실시형태를 도시하는 측면도이다.
- 도 1b는 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스를 포함하는 시스템의 일 실시형태를 도시하는 측면도이다.
- 도 1c는 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스 및 한 세트의 사용 지침을 포함하는 키트의 일 실시형태를 도시하는 측면도이다.
- 도 1d는 약물 저장소를 포함하는 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스의 일 실시형태를 도시하는 측면도이다.
- 도 2는 조직 침투 부재를 조직으로 진행시키기 위한 스프링 장착 작동 메커니즘을 갖는 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스의 일 실시형태를 예시하는 측면도이다.
- 도 3은 제1 모션 컨버터를 갖는 스프링 장착 작동 메커니즘을 갖는 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스의 일 실시형태를 예시하는 측면도이다.
- 도 4는 제1 및 제2 모션 컨버터를 갖는 스프링 장착 작동 메커니즘을 갖는 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스의 일 실시형태를 예시하는 측면도이다.
- 도 5는 조직 침투 부재 및 전달 부재와 제1 및 제2 모션 컨버터의 체결을 예시하는 사시도이다.
- 도 6은 단일 조직 침투 부재 및 조직 침투 부재를 진행시키기 위한 작동 메커니즘을 갖는 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스의 일 실시형태를 예시하는 단면도이다.
- 도 7a는 다수의 조직 침투 부재 및 조직 침투 부재를 진행시키기 위한 작동 메커니즘을 갖는 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스의 일 실시형태를 예시하는 단면도이다.
- 도 7b는 약을 전달 부위에 전달하고 전달 동안 장벽에 디바이스를 고정시키는 도 7a의 실시형태의 조직 침투 부재의 전개를 예시하는 단면도이다.
- 도 8a 내지 도 8c는 소장 내의 약물 전달 디바이스의 포지셔닝 및 약물을 전달하는 조직 침투 부재의 전개를 예시하는 측면도이며; 도 8a는 방출 요소가 온전한 상태에서 조직 침투 부재의 전개 전에 소장 내의 디바이스를 도시하고; 도 8b는 방출 요소가 분해되고 조직 침투 요소가 전개된 상태에서 소장 내의 디바이스를 도시하고; 도 8c는 조직 침투 요소가 수축되고 약물이 전달되는 상태에서 소장 내의 디바이스를 도시한다.
- 도 9a는 GI 관에서 캡슐의 조절된(controlled) 분해를 생성하도록 위치되는 생분해성 시임(seam)을 갖는 캡슐을 포함하는 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스의 일 실시형태를 도시한다.
- 도 9b는 GI 관에서 더 작은 피스로 분해된 후 도 9a의 실시형태를 도시한다.
- 도 10은 캡슐의 생분해를 가속화하기 위해 기공 및/또는 친공을 포함하는 생분해성 시임을 갖는 캡슐의 일 실시형태를 도시한다.
- 도 11은 GI 관 내의 디바이스의 이동(transit) 및 약물을 전달하는 디바이스의 동작을 포함하는 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스의 일 실시형태의 사용을 예시하는 측면도이다.
- 도 12a 및 도 12b는 pH 민감성 생분해성 코팅으로 코팅되는 캡 및 바디를 포함하는 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스를 위한 캡슐의 일 실시형태를 예시하는 측면도이며, 도 12a는 캡슐을 비조립 상태로 도시하고 도 12b는 캡슐을 조립된 상태로 도시한다
- 도 13a 및 도 13b는 전개 풍선, 얼라이너 풍선, 전달 풍선 및 여러 가지의 연결 튜브를 포함하는 언폴딩된 멀티 풍선 어셈블리의 실시형태를 예시하며; 도 13a는 전개 풍선의 단일 돔 구성을 위한 어셈블리의 일 실시형태를 도시하고; 도 13b는 전개 풍선의 이중 돔 구성을 위한 어셈블리의 일 실시형태를 도시한다.
- 도 13c는 얼라이너 풍선을 포함하는 본원에 설명되는 풍선의 하나 이상의 실시형태에 대해 사용될 수 있는 중첩된(nested) 풍선 구성의 실시형태를 예시하는 사시도이다.
- 도 14a 내지 도 14c는 멀티 구획 전개 풍선의 실시형태를 예시하는 측면도이며; 도 14a는 분리 밸브가 폐쇄된 비-팽창 상태의 풍선을 도시하고; 도 14b는 밸브가 개방되고 화학 반응제가 혼합된 풍선을 도시하고; 도 14c는 팽창 상태의 풍선을 도시한다.

도 15a 내지 도 15g는 다수의 풍선 어셈블리의 폴딩을 위한 방법을 예시하는 측면도이며, 각각의 도면의 폴딩 구성은, 도 15c가 이중 돔 구성에 고유한 폴딩 단계와 관련된다는 점을 제외하고, 전개 풍선의 단일 및 이중 돔 구성 둘 다에 적용되고; 도 15d는 이중 돔 구성에 고유한 최종 폴딩 단계에 관련되고; 도 15e는 단일 돔 구성에 고유한 폴딩 단계에 관련되고; 도 15f 및 도 15g는 단일 돔 구성에 고유한 최종 폴딩 단계에 관한 직교 뷰이다.

도 16a 및 도 16b는 부착된 전달 어셈블리를 갖는 최종 폴딩된 멀티 풍선 어셈블리의 실시형태를 예시하는 직교 뷰이다.

도 17a 및 도 17b는 캡슐로 삽입되는 최종 폴딩된 멀티 풍선 어셈블리의 실시형태를 예시하는 직교 투명 뷰이다.

도 18a는 조직 침투 부재의 일 실시형태의 측면도이다.

도 18b는 조직 유지 특징(retaining feature)의 배치를 예시하는 조직 침투 부재의 일 실시형태의 저면도이다.

도 18c는 투관침 팁 및 역 테이퍼형 샤프트를 갖는 조직 침투 부재의 일 실시형태의 측면도이다.

도 18d는 별도의 약물 함유 섹션을 갖는 조직 침투 부재의 일 실시형태의 측면도이다.

도 18e 및 도 18f는 형상화된 약물 함유 섹션을 갖는 조직 침투 부재의 일 실시형태의 어셈블리를 도시하는 측면도이다. 도 18e는 어셈블리 이전의 조직 침투 부재 및 형상화된 약물 섹션을 도시하고; 도 18f는 어셈블리 이후의 조직 침투 부재 및 형상화된 약물 섹션을 도시한다.

도 19는 전달 어셈블리의 일 실시형태를 조립하기 위해 사용되는 구성요소 및 단계의 여러 가지의 뷰를 제공한다.

도 20a 내지 도 20i는 약을 장벽에 전달하기 위한 삼킬 수 있는 디바이스의 동작의 방법을 예시하는 여러 가지의 뷰를 제공한다.

도 21은 RaniPill로서 또한 지칭되는, 본원에 설명되는 삼킬 수 있는 디바이스의 실시형태를 사용한 IgG의 전달을 위한 혈장 농도 대 시간 곡선의 약동학적 결과 및 형상을 예시하는, 평균 혈장 농도 대 시간의 그래프이다.

도 22는 IgG의 정맥(IV 그룹) 및 피하 주입(SC 그룹)과 비교하여 RaniPill(Rani 그룹)을 사용한 IgG의 전달을 위한 평균 혈장 농도 대 시간의 그래프이다.

도 23은 도 22의 평균 IV 그룹을 위해 사용되는 개에서의 IgG의 정맥 주입에 대한, 혈장 농도 대 시간의 그래프이다.

도 24는 도 22의 평균 SC 그룹 그래프를 위해 사용되는 개에서 IgG의 피하 주입에 대한, 혈장 농도 대 시간의 그래프이다.

도 25는 도 22의 평균 Rani 그룹 그래프를 위해 사용되는 개에서 RaniPill을 사용한 IgG의 전달에 대한 혈장 농도 대 시간의 그래프이다.

도 26은 RaniPill(Rani 그룹)을 사용하고 피하 주입(SC 그룹)을 통한 인간 재조합 인슐린(HRI)의 전달에 대한 인슐린의 평균 혈장 농도 대 시간의 그래프이다.

도 27은 Rani 그룹 대 SC 그룹에서 전달되는 HRI를 비교하는 유글리세믹 클램프 실험에 대한 포도당(텍스트로오스) 주입 비율 대 시간의 그래프이다.

도 28은 유글리세믹 클램프 실험 동안 Rani 그룹에 전달되는 HRI에 대한 평균 혈청 인슐린 농도와 평균 포도당(텍스트로오스) 주입 비율 사이의 상호작용(예를 들어, 약동학적(PK) 및 약력학적(PD))을 예시하는 평균 인슐린 혈장 농도 및 포도당 주입 비율 대 시간의 그래프이다.

도 29는 유글리세믹 클램프 실험 동안 SC 그룹에 전달되는 HRI에 대한 평균 혈청 인슐린 농도와 평균 포도당(텍스트로오스) 주입 비율 사이의 PK-PD 상호작용을 예시하는 평균 인슐린 혈장 농도 및 포도당 주입 비율 대 시간의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0088]

본 발명의 실시형태는 약제(medication)를 신체의 다양한 위치에 전달하기 위한 디바이스, 시스템 및 방법을 제공한다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어 "약제(medication)"는 하나 이상의 약제학적 부형제(excipient)뿐만

아니라 약물 또는 다른 치료제를 포함할 수 있는 임의의 형태의 의료 제제(medicinal preparation)를 지칭한다. 많은 실시형태는 GI 관 내에 약제를 전달하기 위한 삼킬 수 있는 디바이스를 제공한다. 특정 실시형태는 포도당 조절 장애를 치료하기 위한 인슐린 또는 다른 포도당 조절제와 같은 약제; 또는 IgG 또는 다른 항체를 소장 또는 다른 GI 기관의 벽으로 전달하기 위한 캡슐과 같은 삼킬 수 있는 디바이스를 제공한다. 본원에 사용되는 바와 같이, "GI 관"은 식도, 위, 소장, 대장 및 항문을 지칭하는 반면, "장관"은 소장 및 대장을 지칭한다. 다양한 본 발명의 실시형태는 전체 GI 관뿐만 아니라 장관으로 약제의 전달을 위해 구성 및 정렬될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 전달은 아래에서 보다 상세히 설명되는 바와 같이 원하는 혈장 약물 농도 대 시간 프로파일뿐만 아니라 하나 이상의 선택 가능한 약동학적 파라미터(예를 들어, T_{max} , 절대적 생체이용률, 상대적 생체이용률 등)를 획득하도록 그렇게 구성될 수 있다. 본원에 사용되는 바와 같이, 용어들 "약(about)" 및 "실질적으로"는 작은 차이를 설명하도록 의도된다. 이벤트 또는 상황과 함께 사용될 때, 용어는 이벤트 또는 상황이 가까운 근사치에 발생하는 경우뿐만 아니라 이벤트 또는 상황이 정확하게 발생하는 경우를 지칭할 수 있다. (예를 들어, 특징, 특성, 치수, 약동학적 파라미터 또는 다른 파라미터에 대한) 수치 값과 함께 사용될 때, 용어는 그러한 수치 값의 $\pm 10\%$ 이하, 예컨대 $\pm 5\%$ 이하, $\pm 4\%$ 이하, $\pm 3\%$ 이하, $\pm 2\%$ 이하, $\pm 1\%$ 이하, $\pm 0.5\%$ 이하, $\pm 0.1\%$ 이하, 또는 $\pm 0.05\%$ 이하, 명시된 값의 10% 이내, 보다 바람직하게는 5% 이내 및 더 보다 바람직하게는 2% 이내의 평균의 변화의 범위를 지칭할 수 있다.

[0089] 이제 도 1 내지 도 11을 참조하면, 소장 또는 주변 조직의 벽과 같은 위-장관 내의 전달 부위(delivery site: DS)로 약제(100)의 전달을 위한 디바이스(10)의 일 실시형태는 적어도 하나의 가이드 튜브(30), 적어도 하나의 가이드 튜브에 위치되거나 달리 진행 가능한 하나 이상의 조직 침투 부재(40), 전달 부재(50), 작동 메커니즘(60) 및 방출 요소(70)를 포함하는 캡슐(20)을 포함한다. 제제(100)로서 또한 설명되는 약제(100)는 전형적으로 적어도 하나의 약물 또는 다른 치료제(101)를 포함하고 기술 분야에 공지된 하나 이상의 약제학적 부형제를 포함할 수 있다. 집합적으로, 전달 부재(50) 및 메커니즘(60) 중 하나 이상은 장관의 벽으로 약제(100)의 전달을 위한 수단을 포함할 수 있다. 본원에 고려되는 다른 전달 수단은 본원에 설명되는 하나 이상의 팽창 가능한 풍선(예를 들어, 전달 풍선(172)) 또는 다른 팽창 가능한 디바이스/부재를 포함한다.

[0090] 디바이스(10)는 액체, 반액체 또는 고체 형태의 약제(100) 또는 3가지 모두의 전달을 위해 구성될 수 있다. 고체 형태의 약제/제제(100)는 분말, 펠릿 또는 다른 형상화된 매스(mass) 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 반액체 형태는 슬러리 또는 페이스트를 포함할 수 있다. 형태가 어떻든 간에, 제제(100)는 바람직하게는 약제가 디바이스로부터 장벽(또는 GI 관 내의 다른 내강 벽)으로 진행되고 그 다음 장벽에서 분해되어 약물 또는 다른 치료제(101)를 방출하는 것을 허용하는 형상 및 물질 일관성을 갖는다. 물질 일관성은 (체액에서) 제제의 경도, 다공도 및 용해도 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 물질 일관성은 다음 중 하나 이상에 의해 달성될 수 있다: i) 제제를 만들기 위해 사용되는 압축력; ii) 기술 분야에 공지된 하나 이상의 약제학적 붕괴제의 사용; iii) 다른 약제학적 부형제의 사용; iv) 제제(예를 들어, 미세화 입자들)의 입자 크기 및 분포; 및 v) 기술 분야에 공지된 마이크로나징 방법 및 다른 입자 형성 방법의 사용. 제제(100)에 대한 적절한 형상은 원통형, 입방형, 직사각형, 원추형, 구형, 반구형 및 그 조합을 포함할 수 있다. 또한, 형상은 제제(100)의 특정 표면적 및 볼륨 및 따라서, 2개 사이의 비율을 정의하도록 선택될 수 있다. 표면적 대 볼륨의 비율은 차례로, GI 관 내의 장(intestinal) 또는 다른 내강 벽 내의 선택된 분해 속도를 달성하기 위해 사용될 수 있다. 더 큰 비율(예를 들어, 단위 볼륨당 더 큰 양의 표면적)은 더 빠른 분해 속도를 달성하기 위해 사용될 수 있고 그 역도 또한 같을 수 있다. 특정 실시형태에서, 표면적 대 볼륨 비율은 약 1:1 내지 100:1의 범위에 있을 수 있으며, 2:1, 5:1, 20:1, 25:1, 50:1 및 75:1의 특정 실시형태를 갖는다. 제제/약제(100)는 전형적으로 조직 침투 부재(40)의 내강(44) 내에 사전-포장될 것이지만, 또한 캡슐(20)의 내부(24) 내의 다른 위치에, 또는 액체 또는 반액체의 경우, 밀폐된 저장소(27) 내에 함유될 수 있다. 약제는 내강 내로 피팅되도록 사전-형상화되거나 예를 들어 분말 형태로 포장될 수 있다. 전형적으로, 디바이스(10)는 약제(100)의 일부로서 단일 약물(drug)(101)을 전달하도록 구성될 것이다. 그러나, 일부 실시형태에서, 디바이스(10)는 단일 또는 다수의 약제(100)로 혼합될 수 있는 제1, 제2, 또는 제3 약물을 포함하는 다수의 약물(101)의 전달을 위해 구성될 수 있다. 다수의 약제/약물을 갖는 실시형태의 경우, 약제는 별도의 조직 침투 부재(40)에 또는 캡슐(20) 내의 별도의 구획 또는 저장소(27)에 함유될 수 있다. 다른 실시형태에서, 제1 약물(101)을 함유하는 약제(100)의 제1 투여량(dose)(102)은 침투 부재(들)(40)로 포장될 수 있고 (동일한 또는 상이한 약물(101)을 포함하는) 약제(100)의 제2 투여량(103)은 도 1b의 실시형태에 도시된 바와 같이 캡슐의 표면(25) 상으로 코팅될 수 있다. 약제(102 및 103)의 2개의 투여량 내의 약물(101)은 동일하거나 상이할 수 있다. 이러한 방식으로, 동일한 또는 상이한 약물의 바이모달(bimodal) 약동학적 방출이 달성될 수 있다. 약제(100)의 제2 투여량(103)은 그것이 소장에서 방출되고 또한 약제(100)의 시간 방출을 달성하는 것을 보장하기 위해 장내 코팅(104)을 가질 수 있다. 장내 코팅(104)은 본원에 설명되기

나 기술 분야에 공지된 하나 이상의 장내 코팅을 포함할 수 있다.

[0091] 약제(100)를 GI 관 내의 소장 또는 다른 위치의 벽으로 전달하기 위한 시스템(11)은 선택된 병태 또는 병태들의 치료를 위한 하나 이상의 약제(100)를 함유하는 디바이스(10)를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 시스템은 도 1b의 실시형태에 도시된 바와 같이 디바이스(10)와 통신하기 위해 본원에 설명되는 핸드헬드 디바이스(13)를 포함할 수 있다. 시스템(11)은 또한 도 1c의 실시형태에 도시된 바와 같이 패키징(12)에 포장되는 시스템(11) 및 한 세트의 사용 지침(instruction)(15)을 포함하는 키트(14)로서 구성될 수 있다. 지침은 환자에게 식사의 섭취와 같은 하나 이상의 이벤트 또는 혈당, 콜레스테롤과 같은 생리학적 측정 등에 관하여 디바이스(10)를 복용할 때를 지시할 수 있다. 그러한 실시형태에서, 키트(14)는 선택된 투여 주기, 예를 들어, 치료될 병태에 따라 하루, 주간, 또는 다수의 주간에 대한 약제(100)의 요법(regimen)을 함유하는 다수의 디바이스(10)를 포함할 수 있다.

[0092] 캡슐(20)은 삼켜지고 장관을 통과하도록 크기화된다. 크기는 또한 환자의 체중 및 성인 대 소아 적용뿐만 아니라 전달될 약물의 양에 따라 조정될 수 있다. 캡슐(20)은 내부 볼륨(24) 및 가이드 튜브(30)에 대해 크기화되는 하나 이상의 개구부(26)를 갖는 외부 표면(25)을 포함한다. 디바이스(10)의 다른 구성요소, (예를 들어, 작동 메커니즘 등)에 더하여, 내부 볼륨은 하나 이상의 구획 또는 저장소(27)를 포함할 수 있다. 캡슐(20)의 하나 이상의 부분은 바람직한 실시형태에서 PLGA(poly-lactic-co-glycolic acid)를 포함할 수 있는 다양한 생분해성 중합체를 포함하는, 기술 분야에 공지된 다양한 생체적합 중합체로부터 제조될 수 있다. 다른 적절한 생분해성 물질은 락타이드, 글리콜라이드, 젯산, 글리콜산, 파라-다이옥산, 카프로락톤, 트리메틸렌 카보나이트, 카프로락톤, 그 블렌드 및 공중합체뿐만 아니라 본원에 설명되는 다양한 장내 물질을 포함한다. 본원에 더 상세히 설명되는 바와 같이, 다양한 실시형태에서, 캡슐(20)은 장관을 통해 보다 쉽게 통과되는 더 작은 피스(23)로 조절 가능하게 분해되기 위해 생분해성(bio-degradable) 물질의 시임(seam)(22)을 포함할 수 있다. 추가적으로, 다양한 실시형태에서, 캡슐은 형광투시법, 초음파 또는 다른 의료 영상 모달리티(modality)를 사용한 디바이스의 위치를 위한 다양한 방사선-비투과 또는 반향성 물질을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 캡슐의 전부 또는 일부는 도 1a 및 도 1b의 실시형태에 도시된 바와 같이 방사선-비투과/반향성 마커(20m)를 포함할 수 있다. 사용시, 그러한 물질은 GI 관 내의 디바이스(10)의 위치를 허용할 뿐만 아니라, GI 관을 통한 디바이스의 이동(transit) 시간의 결정을 허용한다.

[0093] 바람직한 실시형태에서, 조직 침투 부재(40)는 GI 관의 소장 또는 다른 부분의 벽과 같은 조직으로 부재(40)의 진행을 안내 및 지원하는 역할을 하는 가이드 튜브(30) 내에 위치된다. 조직 침투 부재(40)는 전형적으로 중공 바늘 또는 다른 유사 구조를 포함할 것이고 장벽(IW)으로 선택 가능한 깊이를 침투하기 위한 내강(44) 및 조직 침투 단부(45)를 가질 것이다. 부재(40)는 또한 본원에 설명되는 모션 컨버터(90)와 체결을 위한 핀(41)을 포함할 수 있다. 침투의 깊이는 부재(40)의 길이, 본원에 설명되는 모션 컨버터(90)의 구성뿐만 아니라, 일 실시형태에서, 본원에 설명되는 핀(41)에 대응하는 부재(40) 상의 스톱 또는 플랜지(40)의 배치에 의해 조절될 수 있다. 약제(100)는 전형적으로 내강(44)을 통해 조직으로 전달될 것이다. 많은 실시형태에서, 내강(44)은 전달 부재(50) 또는 다른 진행 수단을 사용하여 (예를 들어 부재(40)의 접이식 실시형태에 가해지는 힘의 의해) 내강으로부터 진행되는 원하는 약제(100)로 사전-포장된다. 대안으로서, 약제(100)는 캡슐(20) 내의 다른 위치/구획으로부터 내강(44)으로 진행될 수 있다. 일부 실시형태에서, 조직 침투 부재(40)의 전부 또는 일부는 약제(100) 자체로부터 제조될 수 있다. 이러한 및 관련된 실시형태에서, 약제는 소장의 벽과 같은 장벽을 침투하고 이에 유지되도록 구성되는 (바브를 갖거나 갖지 않은) 바늘 또는 다트-유사 구조를 가질 수 있다. 다트는 약제, 복용량 및 장벽으로의 원하는 침투 깊이에 따라 크기화되고 형상화될 수 있다. 약제(100)는 약제학적 분야에 공지된 다양한 압축 성형 방법을 사용하여 다트, 펠릿 또는 다른 형상으로 형성될 수 있다.

[0094] 다양한 실시형태에서, 디바이스(10)는 도 7a 및 도 7b의 실시형태에 도시된 바와 같이 제2(42) 및 제3(43) 조직 침투 부재(40)를 포함할 수 있으며, 추가적인 수가 고려된다. 각각의 조직 침투 부재(40)는 동일한 또는 다른 약제(100)를 전달하기 위해 사용될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 조직 침투 부재(40)는 약제(100)의 전달 동안 장벽(IW) 상으로 캡슐을 고정시키기 위해 캡슐(20)의 둘레(21) 주위에 실질적 대칭으로 분포될 수 있다. 그러한 방식으로 캡슐(20)을 고정시키는 것은 캡슐이 약제의 전달 동안 발생하는 연동 수축에 의해 변위되거나 이동될 가능성을 감소시킨다. 특정 실시형태에서, 고정력의 양은 소장의 연동 수축 동안 가해지는 전형적인 힘으로 조정될 수 있다. 고정은 조직 침투 부재(40)의 일부 또는 전부가 곡선 또는 아치형 형상을 갖도록 구성함으로써 더 용이하게 될 수 있다.

[0095] 전달 부재(50)는 약제(100)를 조직 침투 부재 내강(44)을 통해 그리고 장벽(IW)으로 진행시키도록 구성된다. 따라서, 전달 부재(50)의 적어도 일부는 조직 침투 부재 내강(44) 내에서 진행 가능하고 따라서 부재(50)는 전달

부재 내강(44) 내에 피팅되도록 구성되는 크기 및 형상(예를 들어, 피스톤 유사 형상)을 갖는다.

[0096] 일부 실시형태에서, 전달 부재의 원위 단부(50d)(조직으로 진행되는 단부)는 조직 침투 부재 내강(44) 내에서 약제를 진행시키고 또한 내강과 밀봉을 형성하는 플런저 요소(51)를 가질 수 있다. 플런저 요소(51)는 전달 부재(50)에 일체적이거나 이에 부착될 수 있다. 바람직하게는, 전달 부재(50)는 약물의 고정된 또는 계량된 투여량을 장벽(IW)으로 전달하기 위해 바늘 내강(44) 내에서 고정된 거리를 이동하도록 구성된다. 이것은 전달 부재의 직경(예를 들어, 직경은 원위로 테이퍼질 수 있음), 조직 침투 부재의 직경(그 원위 단부에서 좁아질 수 있음), 스톱의 사용, 및/또는 작동 메커니즘의 선택 중 하나 이상에 의해 달성될 수 있다. 그러나, 일부 실시형태에서, 부재(50)의 스트로크 또는 이동 거리는 GI 관 내의 하나 이상의 감지된 상태와 같은 다양한 인자에 응답하여 인시츄(in situ) 조정될 수 있다. 인시츄(In situ) 조정은 작동 메커니즘(60)의 전기-기계 실시형태에 결합되는 (컨트롤러(29c)를 포함하는) 논리 자원(29)의 사용을 통해 달성될 수 있다. 이는 약제의 가변적인 투여량 및/또는 약제가 장벽으로 주입되는 거리의 변화를 허용한다.

[0097] 작동 메커니즘(60)은 조직 침투 부재(40) 또는 전달 부재(50) 중 적어도 하나에 결합될 수 있다. 작동 메커니즘은 전달 부재를 진행시켜 약제(100)를 전달하고 그 다음 장벽으로부터 조직 침투 부재를 인출할 뿐만 아니라 조직 침투 부재(40)를 선택 가능한 거리만큼 장벽(IW)으로 진행시키도록 구성된다. 다양한 실시형태에서, 작동 메커니즘(60)은 방출 요소(70)에 의해 방출되도록 구성되는 스프링 장착 메커니즘을 포함할 수 있다. 적절한 스프링(80)은 코일(원뿔 형상 스프링을 포함함) 및 판 스프링 둘 다를 포함할 수 있으며 다른 스프링 구조가 또한 고려된다. 특정 실시형태에서, 스프링(80)은 심지어 스프링의 압축된 길이가 약 수 개의 코일(예를 들어, 2개 또는 3개) 또는 단지 하나의 코일의 두께인 지점까지 압축된 상태로 스프링의 길이를 감소시키기 위해 실질적으로 원뿔-형상화될 수 있다.

[0098] 특정 실시형태에서, 작동 메커니즘(60)은 도 2, 도 4 및 도 8a 내지 도 8c의 실시형태에 도시된 바와 같이 스프링(80), 제1 모션 컨버터(90), 및 제2 모션 컨버터(94) 그리고 트랙 부재(98)를 포함할 수 있다. 방출 요소(70)는 방출 요소의 분해가 스프링을 방출시키도록 스프링을 압축된 상태로 유지시키기 위해 스프링(80)에 결합된다. 스프링(80)은 래치 또는 다른 연결 요소(81)에 의해 방출 요소(70)에 결합될 수 있다. 제1 모션 컨버터(90)는 조직 침투 부재(40)를 장벽 또는 다른 조직의 안팎으로 진행 및 인출하기 위해 스프링(80)의 모션을 변환시키도록 구성된다. 제2 모션 컨버터(94)는 전달 부재(50)를 조직 침투 부재 내강(44)으로 진행시키기 위해 스프링(80)의 모션을 변환시키도록 구성된다. 모션 컨버터(90 및 94)는 스프링에 의해 푸시되고 컨버터(90)의 트랙 부재 내강(99)으로 피팅되는 로드 또는 다른 트랙 부재(98)를 따라 주행한다. 트랙 부재(98)는 컨버터(90)의 경로를 안내하는 역할을 한다. 컨버터(90 및 94)는 원하는 모션을 생성하기 위해 (직접적으로 또는 간접적으로) 조직 침투 부재(40) 및/또는 전달 부재(50)와 체결한다. 그들은 스프링(80)의 모션을 그 종방향 축을 따라 조직 침투 부재(40) 및/또는 전달 부재(50)의 직교 모션으로 변환시키도록 구성되는 형상 및 다른 특성을 갖지만 다른 방향의 변환이 또한 고려된다. 모션 컨버터는 췌기, 사다리꼴 또는 곡선 형상을 가질 수 있으며 다른 형상이 또한 고려된다. 특정 실시형태에서, 제1 모션 컨버터(90)는 사다리꼴 형상(90t)을 갖고 도 2, 도 3 및 도 4의 실시형태에 도시된 바와 같이 슬롯에서 주행하는 조직 침투 부재 상의 핀(41)과 체결하는 슬롯(93)을 가질 수 있다. 슬롯(93)은 또한 컨버터(90)의 전체 형상을 미러링하거나 달리 이에 대응하는 사다리꼴 형상(93t)을 가질 수 있다. 슬롯(93)은 사다리꼴의 상향 경사 부분(91) 동안 조직 침투 부재(40)를 푸시하고 하향 경사 부분(92) 동안 그것을 끌어당기는 역할을 한다. 일 변형예에서, 모션 컨버터(90 및 94) 중 하나 또는 둘 다는 캠 또는 캠 유사 디바이스(미도시)를 포함할 수 있다. 캠은 조직 침투 및/또는 전달 부재(40 및 50)와 체결하도록 스프링(80)에 의해 회전될 수 있다. 모션 컨버터(90 및 94)를 포함하는 (디바이스(10)의 다른 구성요소뿐만 아니라) 메커니즘(60)의 하나 이상의 구성요소는 선택된 양의 소형화가 캡슐(10) 내에 피팅되는 것을 허용하기 위해 기술 분야에 공지되는 다양한 MEMS-기반 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 또한 본원에 설명되는 바와 같이, 그들은 기술 분야에 공지된 다양한 생분해성 물질로부터 형성될 수 있다.

[0099] 다른 변형예에서, 작동 메커니즘(60)은 또한 솔레노이드 또는 압전 디바이스와 같은 전기-기계 디바이스/메커니즘을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 메커니즘(60)에 사용되는 압전 디바이스는 비-전개된 및 전개된 상태를 갖는 형상 압전 요소를 포함할 수 있다. 이러한 요소는 전압의 인가 시 전개된 상태로 가고 그 다음 전압의 제거 또는 전압의 다른 변화 시 비-전개된 상태로 복귀하도록 구성될 수 있다. 이러한 및 관련된 실시형태는 조직 침투 부재를 진행시키고 그것을 인출하는 것 둘 다를 위해 작동 메커니즘(60)의 왕복 모션을 허용한다. 압전 요소에 대한 전압은 캡슐 주위의 소장의 연동 수축에 의해 캡슐(20)의 압축으로부터 발생하는 것과 같은 기계적 변형에 의해 전압을 생성하는 배터리 또는 압전 기반 에너지 컨버터를 사용하여 획득 및 생성될 수 있다. 압전 기반 에너지 컨버터의 추가 설명은 미국 특허 출원 제12/556,524 호에서 발견되며 이는 모든 목적을 위해 본원

에 인용되어 완전히 포함된다. 일 실시형태에서, 조직 침투 부재(40)의 전개는 압전 요소에 대한 전압을 생성하기 위해 기계적 에너지를 제공하는 소장의 연동 수축으로부터 실제로 촉발될 수 있다.

[0100] 방출 요소(70)는 전형적으로 작동 메커니즘(60) 및/또는 작동 메커니즘에 결합되는 스프링에 결합되며; 그러나, 다른 구성이 또한 고려된다. 바람직한 실시형태에서, 방출 요소(70)는 도 2의 실시형태에 도시된 바와 같이 스프링을 압축된 상태(85)로 유지시키기 위해 캡슐(20) 내에 위치되는 스프링(80)에 결합된다. 방출 요소(70)의 분해는 작동 메커니즘(60)을 작동시키기 위해 스프링(80)을 방출시킨다. 따라서, 방출 요소(70)는 이와 같이 액추에이터(70a)로서 기능할 수 있다(액추에이터(70)는 또한 스프링(80) 및 메커니즘(60)의 다른 요소를 포함할 수 있다). 아래에 더 설명되는 바와 같이, 방출 요소(70)/액추에이터(70a)는 치료제 제제(100)가 캡슐(20) 내에 함유되는 제1 구성 및 치료제 제제가 캡슐로부터 장관 내의 소장 벽 또는 다른 내강 벽으로 진행되는 제2 구성을 갖는다.

[0101] 많은 실시형태에서, 방출 요소(70)는 pH와 같은 소장 또는 대장 내의 화학적 상태에 노출 시 분해되도록 구성되는 물질을 포함한다. 전형적으로, 방출 요소(70)는 소장 내의 선택된 pH, 예를 들어, 7.0, 7.1, 7.2, 7.3, 7.4, 7.5, 7.6, 8.0 이상에 노출 시 분해되도록 구성된다. 방출 요소는 또한 pH의 특정 범위 예컨대, 예를 들어, 7.0 내지 7.5 내에서 분해되도록 구성될 수 있다. 특정 실시형태에서, 방출 요소(70)가 분해되는 pH(분해 pH로서 본원에 정의됨)는 선택된 pH에 대응하는 소장 내의 위치에 약물을 방출하기 위해 전달될 특정 약물에 대해 선택될 수 있다. 또한, 디바이스(10)가 다수의 약제(100)를 갖는 실시형태의 경우, 디바이스는 제1 pH에서 분해되도록 구성되는 (제1 약물을 전달하기 위한 작동 메커니즘에 결합되는) 제1 방출 요소(70) 및 제2 pH에서 분해되도록 구성되는 (제2 약물을 전달하기 위한 작동 메커니즘에 결합되는) 제2 방출 요소(70)를 포함할 수 있다(추가적인 수의 방출 요소가 약물의 수를 가변시키기 위해 고려된다).

[0102] 방출 요소(70)는 또한 소장(또는 다른 GI 위치) 내의 다른 상태에 응답하여 분해되도록 구성될 수 있다. 특정 실시형태에서, 방출 요소(70)는 식사(예를 들어, 지방, 탄수화물 또는 단백질을 함유하는 식사)의 섭취 후 발생하는 것들과 같은 소장 내의 유체의 특정 화학적 상태에 응답하여 분해되도록 구성될 수 있다. 이러한 방식으로, 약제(100)의 방출은 식사의 소화와 실질적으로 동기화되거나 달리 타이밍화될 수 있다.

[0103] 다양한 접근법이 방출 요소(70)의 생분해를 위해 고려된다. 특정 실시형태에서, 소장(또는 GI 관 내의 다른 위치) 내의 하나 이상의 상태에서부터 방출 요소(70)의 생분해는 다음 접근법 중 하나 이상에 의해 달성될 수 있다: i) 방출 요소에 대한 물질의 선택, ii) 그러한 물질의 가교량; 및 iii) 방출 요소의 두께 및 다른 치수. 더 적은 가교량 또는 더 얇은 치수는 분해의 속도를 증가시킬 수 있고 그 역도 또한 같을 수 있다. 방출 요소에 대한 적절한 물질은 장 내의 더 높은 pH에 대한 노출 시 분해되도록 구성되는 다양한 장내 물질과 같은 생분해성 물질을 포함할 수 있다. 적절한 장내 물질은 다음을 포함하지만 이에 제한되지 않는다: 셀룰로오스 아세테이트 프탈레이트, 셀룰로오스 아세테이트 트리멜리테이트, 히드록시프로필 메틸셀룰로오스 프탈레이트, 폴리비닐 아세테이트 프탈레이트, 카복시메틸에틸셀룰로오스, 공중합체된 메타크릴산/메타크릴산 메틸 에스테르뿐만 아니라 기술 분야에 공지된 다른 장내 물질. 선택된 장내 물질은 생분해에 더하여 다수의 다른 특정 물질 특성을 획득하기 위해 하나 이상의 다른 중합체와 공중합되거나 달리 결합될 수 있다. 그러한 특성은 제한 없이 강성, 강도, 유연성 및 경도를 포함할 수 있다.

[0104] 대안적인 실시형태에서, 방출 요소(70)는 가이드 튜브(30)에 대해 피팅되거나 이를 달리 차단하고 가이드 튜브 내부에 조직 침투 부재(40)를 유지시키는 필름 또는 플러그(70p)를 포함할 수 있다. 이러한 및 관련된 실시형태에서, 조직 침투 부재(40)는 방출 요소가 충분히 분해될 때, 그것이 조직 침투 부재를 방출하도록 스프링 장착 작동 메커니즘에 결합되며 이는 그 다음 장벽으로 침투하기 위해 가이드 튜브로부터 스프링된다. 또 다른 실시형태에서, 방출 요소(70)는 조직 침투 부재(40)를 제자리에 유지시키는 래치로서 기능하도록 형성화될 수 있다. 이러한 및 관련된 실시형태에서, 방출 요소는 캡슐(20)의 외부 또는 내부 상에 위치될 수 있다. 후자의 경우, 캡슐(20) 및/또는 가이드 튜브(30)는 방출 요소의 분해를 허용하기 위해 캡슐 내부로 장액의 진입(ingress)을 허용하도록 구성될 수 있다.

[0105] 일부 실시형태에서, 작동 메커니즘(60)은 소장 내의 캡슐의 존재를 검출하는 센서(67), 예컨대 pH 센서(68) 또는 다른 화학 센서에 의해 작동될 수 있다. 그 다음, 센서(67)는 메커니즘을 작동시키기 위해 신호를 작동 메커니즘(60)에 또는 작동 메커니즘(60)에 결합되는 전자 컨트롤러(29c)에 송신할 수 있다. pH 센서(68)의 실시형태는 전극-기반 센서를 포함할 수 있거나 그것은 소장 내의 선택된 pH 또는 다른 화학적 상태에 노출 시 수축되거나 팽창되는 중합체와 같은 기계적-기반 센서일 수 있다. 관련된 실시형태에서, 팽창 가능한/수축 가능한 센서(67)는 또한 센서의 팽창 또는 수축으로부터 기계적 모션을 사용함으로써 작동 메커니즘(60) 자체를 포함할 수

있다.

[0106] 소장(또는 GI 관 내의 다른 위치) 내의 그러한 디바이스를 검출하기 위한 다른 실시형태에 따르면, 센서(67)는 캡슐(20)이 장관 내의 특정 위치 내에서 받고 있는 연동 수축의 수를 검출하기 위한 스트레인 게이지와 같은 압력/힘 센서를 포함할 수 있다(그러한 실시형태에서 캡슐(20)은 바람직하게는 연동 수축 동안 소장에 의해 파괴 되도록 크기화된다). GI 관 내의 상이한 위치는 상이한 수의 연동 수축을 갖는다. 소장은 장의 길이를 감소시키는 빈도와 함께 분당 12회 내지 9회 사이의 수축을 갖는다. 따라서, 하나 이상의 실시형태에 따르면, 연동 수축의 수의 검출은 캡슐(20)이 소장에 있는지 여부뿐만 아니라, 또한 장 내의 상대적 위치를 결정하기 위해 사용될 수 있다. 사용시, 이러한 및 관련된 실시형태는 소장 내의 특정 위치에서 약제(100)의 방출을 허용한다.

[0107] (예를 들어, 방출 요소 및/또는 센서를 사용하는) 내부적으로 활성화된 약물 전달에 대한 대안 또는 보충으로서, 일부 실시형태에서, 사용자는 기술 분야에 공지된 RF, 자기 또는 다른 무선 신호 수단에 의해 약제(100)를 전달하기 위해 작동 메커니즘(60)을 외부적으로 활성화시킬 수 있다. 이러한 및 관련된 실시형태에서, 사용자는 디바이스(10)로부터 수신 신호(17)를 송신하기 위해, 도 1b의 실시형태에 도시된 바와 같이 핸드헬드 통신 디바이스(13)(예를 들어, 핸드헬드 RF 디바이스 예컨대 휴대폰)를 사용할 수 있다. 그러한 실시형태에서, 삼킬 수 있는 디바이스는 송신기(28) 예컨대 RF 송수신기 칩 또는 다른 유사 통신 디바이스/회로를 포함할 수 있다. 핸드헬드 디바이스(13)는 신호 수단뿐만 아니라, 사용자에게 디바이스(10)가 GI 관 내의 소장 또는 다른 위치에 있는 때를 통지하기 위한 수단을 포함할 수 있다. 이후 실시형태는 디바이스가 (예를 들어, 센서로부터의 입력을 신호화함으로써) 소장 또는 다른 위치에 있을 때를 감지하도록 신호하고 이를 사용자에게 신호화하기 위해 송신기(28)에 결합되는 논리 자원(29)(예를 들어, 프로세서(29))의 사용을 통해 구현될 수 있다. 논리 자원(29)은 프로세서의 하나 이상의 양태를 제어하기 위해 (하드웨어 또는 소프트웨어 둘 중 하나의) 컨트롤러(29c)를 포함할 수 있다. 동일한 핸드헬드 디바이스는 또한 (예를 들어, 프로세서(29) 및 송신기(28)를 사용하여) 사용자에게 작동 메커니즘(60)이 활성화되었고 선택된 약제(100)가 전달되었을 때 경고하도록 구성될 수 있다. 이러한 방식으로, 사용자는 약제(100)가 전달되었다는 확인을 제공받는다. 이것은 사용자가 (예를 들어, 식사를 하거나 하지 않는 당뇨병 환자 및 섭취되어야 하는 어떤 음식에 대한) 다른 관련된 결정을 하는 것뿐만 아니라 다른 적절한 약물/치료제를 복용하는 것을 허용한다. 핸드헬드 디바이스는 또한 작동 메커니즘(60)을 오버-라이드(over-ride)하고 따라서 약제(100)의 전달을 지연 또는 가속화하는 것을 방지하기 위해 신호를 삼킬 수 있는 디바이스(10)에 송신하도록 구성될 수 있다. 사용시, 그러한 실시형태는 사용자가 다른 증상 및/또는 환자 행동(예를 들어, 식사하기, 취침 결정, 운동 등)에 기초하여 약제의 전달을 방지, 지연 또는 가속화하도록 개입하는 것을 허용한다. 사용자는 또한 캡슐을 삼킨 후 선택된 기간에서 작동 메커니즘(60)을 외부적으로 활성화시킬 수 있다. 기간은 음식이 사용자의 GI 관을 통해 소장과 같은 관 내의 특정 위치로 이동하는 전형적인 이동 시간 또는 이동 시간의 범위와 상관될 수 있다.

[0108] 특정 실시형태에서, 캡슐(20)은 도 10a 및 도 10b의 실시형태에 도시된 바와 같이 GI 관을 통한 통과를 용이하게 하기 위해 캡슐을 선택 가능한 크기 및 형상의 캡슐 피스(23)로 파단시키도록 조정 가능하게 분해되는 생분해성 물질의 시임(22)을 포함할 수 있다. 시임(22)은 또한 도 10의 실시형태에 도시된 바와 같이 생분해를 가속화하기 위해 시임으로 유체의 진입을 위한 기공 또는 다른 개구(22p)를 포함할 수 있다. 시임(22)의 생분해를 가속화하기 위한 다른 수단은 도 10의 실시형태에 도시된 바와 같이 시임에 사전-응력을 가하는 것 및/또는 시임에 천공(22f)을 포함하는 것을 포함할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 시임(22)은 초음파 에너지, 예를 들어 고주파 초음파(HIFU)의 흡수에 의해 쉽게 분해되는 물질로 구성되고/되거나 구조를 가질 수 있어서, 캡슐이 외부적으로 또는 내시경적으로 (또는 다른 최소 침습 방법으로) 투여된 초음파를 사용하여 더 작은 피스로 분해되는 것을 허용한다.

[0109] 시임(22)에 대한 적절한 물질은 PLGA, 글리콜산 등으로서 본원에 설명되는 하나 이상의 생분해성 물질을 포함할 수 있다. 시임(22)은 몰딩, 핫 멜트 접합 등과 같은 중합체 기술 분야에 공지된 다양한 접합 방법을 사용하여 캡슐 바디(20)에 부착될 수 있다. 또한 생분해성 물질로부터 제조되는 캡슐(20)의 실시형태에 대해 추가적으로, 시임(22)의 더 빠른 생분해는 다음 중 하나 이상에 의해 달성될 수 있다: i) 시임을 더 빠른 생분해성 물질로부터 제조하는 것, ii) 시임에 사전-응력을 가하는 것, 또는 iii) 시임을 천공하는 것. GI 관에서 삼킬 수 있는 디바이스의 조절된 분해를 생성하기 위해 생분해성 시임(22)을 사용하는 개념은 또한 GI 관을 통한 통과를 용이하게 하고 그러한 디바이스가 GI 관에서 막히게 되는 가능성을 감소시키기 위해 삼킬 수 있는 카메라(또는 다른 삼킬 수 있는 이미징 디바이스)와 같은 다른 삼킬 수 있는 디바이스에 적용될 수 있다. 따라서, 생분해성 시임(22)의 실시형태는 삼킬 수 있는 이미징 디바이스 및 다른 삼킬 수 있는 디바이스에 대해 적용될 수 있다.

[0110] 본 발명의 다른 양태는 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스(10)의 하나 이상의 실시형태를 사용하여 약물 및 다른

치료제를 (약제(100)의 형태로) GI 관의 벽으로 전달하기 위한 방법을 제공한다. 그러한 방법의 예시적인 실시 형태가 이제 설명될 것이다. 약물 전달의 설명된 실시형태는 소장(SI)에서 발생한다. 그러나, 이것은 예이고 본 발명의 실시형태는 위 및 대장을 포함하는 GI 관 내의 다수의 위치로 약물을 전달하기 위해 사용될 수 있다는 점이 이해되어야 한다. 논의의 용이성을 위해, 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스(10)는 때때로 캡슐로서 본원에 지칭될 것이다. 상술한 바와 같이, 다양한 실시형태에서, 디바이스(10)는 디바이스(10) 및 한 세트의 사용 지침(15)을 포함하는 밀봉된 포장(12) 내에 키트(11)로서 포장될 수 있다. 환자가 핸드헬드 디바이스(13)를 사용하고 있는 경우, 환자는 수동으로 또는 지침(15) 또는 포장(12) 상에 위치되는 바 코드(18)(또는 다른 식별 지표(18))를 통해 디바이스(13)에 데이터를 입력하도록 지시받을 수 있다. 바 코드가 사용되는 경우, 환자는 디바이스(13) 상의 바 코드 리더(19)를 사용하여 바 코드를 스캔할 것이다. 포장(12)을 개방하고, 지침(15)을 판독하고 임의의 요구된 데이터를 입력한 후, 환자는 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스(10)의 일 실시형태를 삼킨다. 약물에 따라서, 환자는 식사(전, 도중 또는 이후) 또는 생리학적 측정과 함께 디바이스(10)를 복용할 수 있다. 캡슐(20)은 도 11의 실시형태에 도시된 바와 같이 GI 관을 통과하도록 크기화되고 환자의 위(S)를 통해 그리고 디바이스(10)에서 구현되는 바와 같은 연동 작용을 통해 소장(SI)으로 이동한다. 일단 소장(SI)에서, 방출 요소(70)는 본 발명의 하나 이상의 실시형태에 따라 작동 메커니즘(60)을 작동시키고 약제(100)를 소장(SI)의 벽으로 전달하기 위해 소장 내의 염기성 pH(또는 소장에 고유한 다른 화학적 또는 물리적 상태)에 의해 분해된다. 중공 바늘 또는 다른 중공 조직 침투 부재(40)를 포함하는 실시형태의 경우, 약제 전달은 바늘(40)을 선택된 거리만큼 장벽(IS)의 점막으로 진행시키기 위해 작동 메커니즘(60)을 사용함으로써 유발되고, 그 다음 약제는 전달 부재(50)의 진행에 의해 바늘 내강(40)을 통해 주입된다. 전달 부재(50)는 인출되고 바늘(40)은 그 다음 (예를 들어 스프링의 리코일에 의해) 캡슐의 바디 내로 다시 인출되어 장벽으로부터 분리된다. 디바이스(10)가 다수의 바늘을 갖는 실시형태의 경우, 제2 또는 제3 바늘(42 및 43)은 또한 동일한 약물 또는 별도의 약물(101)의 추가적인 투여량을 전달하기 위해 사용될 수 있다. 바늘 진행은 실질적으로 동시에 또는 순차적으로 수행될 수 있다. 다수의 바늘을 사용하는 바람직한 실시형태에서, 바늘 진행은 약물 전달 동안 소장에 디바이스(10)를 고정시키기 위해 실질적으로 동시에 수행될 수 있다.

[0111] 약제 전달 후에, 디바이스(10)는 그 다음 대장(LI)을 포함하는 장관을 통과하고 궁극적으로 배설된다. 캡슐(20)이 생분해성 시임(22) 또는 다른 생분해성 부분을 갖는 실시형태의 경우, 캡슐은 도 9a 및 도 9b의 실시형태에 도시된 바와 같이 장관을 통한 통과 및 이로부터의 배설을 용이하게 하기 위해 더 작은 피스로 장관에서 분해된다. 생분해성 조직 침투 바늘/부재(40)를 갖는 특정 실시형태에서, 바늘이 장벽에 박히는 경우, 바늘은 생분해되어 캡슐(20)을 벽으로부터 방출시킨다.

[0112] 디바이스(10)가 센서(67)를 포함하는 실시형태의 경우, 메커니즘(60)의 작동은 신호를 작동 메커니즘(60) 및/또는 작동 메커니즘에 결합되는 프로세서(29)/컨트롤러(29c)에 송신하는 센서에 의해 유발될 수 있다. 디바이스(10)가 외부 작동 능력을 포함하는 실시형태의 경우, 사용자는 캡슐을 삼킨 후 선택된 기간에서 작동 메커니즘(60)을 외부적으로 활성화시킬 수 있다. 기간은 음식이 사용자의 GI 관을 통해 소장(SI)과 같은 관 내의 특정 위치로 이동하는 전형적인 이동 시간 또는 이동 시간의 범위와 상관될 수 있다.

[0113] 위의 방법의 하나 이상의 실시형태는 다양한 질병 및 병태를 치료하기 위해 치료적으로 유효한 양의 다양한 약물 및 다른 치료제(101)를 함유하는 제제(100)의 전달을 위해 사용될 수 있다. 이들은 위에서의 화학적 분해로 인해 주입을 달리 요구하는 다수의 대형 분자 펩타이드 및 단백질을 포함한다. 특정 약물의 복용량은 환자의 체중, 연령 또는 다른 파라미터에 대해 적정될 수 있다. 또한, 본 발명의 하나 이상의 실시형태에 의해 전달될 때 원하는 또는 치료적 효과를 달성하기 위한 약물(101)(예를 들어, 혈당 조절용 인슐린)의 투여량은 약물이 종래의 경구 전달(예를 들어, 위에서 소화되고 GI 관 내의 소장, 위 또는 다른 위치의 벽에서 흡수되는 삼킬 수 있는 알약)에 의해 전달되었을 경우 요구되는 양보다 더 적을 수 있다. 이는 위에서의 산 및 다른 소화액에 의한 약물의 분해가 없다는 사실 및 약물의 단지 일 부분과는 대조적으로 모든 약물이 소장(또는 장관 내의 다른 내강, 예를 들어, 대장, 위 등)의 벽으로 전달된다는 사실로 인한 것이다. 약물(101)에 따라서, 제제(100)에서 전달되는 투여량(102)은 원하는 치료 효과(예를 들어, 혈당 조절, 발작 조절 등)를 달성하기 위해 종래의 경구 전달(예를 들어, 알약)에 의한 투여량의 100% 내지 5%의 범위에 있을 수 있으며 심지어 더 낮은 양이 고려된다. 특정 투여량 감소는 특정 약물, 치료될 병태, 그리고 환자의 체중, 연령 및 병태에 기초하여 적정될 수 있다. (장관에서 공지된 분해 레벨을 갖는) 일부 약물의 경우 표준 투여량 감소가 이용될 수 있다(예를 들어, 10% 내지 20%). 더 큰 양의 투여량 감소는 분해 및 열악한 흡수의 경향이 더 많은 약물에 대해 사용될 수 있다. 이러한 방식으로, 디바이스(10)에 의해 전달되는 특정 약물 또는 약물들의 잠재적인 독성 및 다른 부작용(예를 들어, 위경련, 과민성 대장, 출혈 등)은 섭취된 복용량이 낮아짐에 따라 감소될 수 있다. 이는 차례로, 환자가 부작용의 중증도(severity) 및 발병률(incidence) 둘 다에서 감소를 갖기 때문에 환자 순응도(compliance)를 개

선한다. 약물(101)의 투여량 감소를 이용하는 실시형태의 추가적인 이점은 환자가 약물에 대한 내성(더 높은 투여량을 요구함)을 발달시키고, 항생제의 경우, 환자가 박테리아의 저항성 변종들(resistant strains)을 발달시키는 감소된 가능성을 포함한다. 또한, 다른 레벨의 투여량 감소는 위 우회 수술 및 소장외의 섹션이 제거되거나 그 작동(예를 들어, 소화) 길이가 효과적으로 단축되는 다른 절차를 겪는 환자를 위해 달성될 수 있다.

[0114] 단일 약물의 전달에 더하여, 삼킬 수 있는 약물 전달 디바이스(10)의 실시형태 및 그 사용 방법은 다수의 병태의 치료 또는 특정 병태의 치료(예를 들어, HIV AIDS 치료를 위한 프로테아제 억제제)를 위한 복수의 약물을 전달하기 위해 사용될 수 있다. 사용시, 그러한 실시형태는 환자가 특정 병태 또는 병태들에 대해 다수의 약제를 복용해야 하는 필요성을 포기하는 것을 허용한다. 또한, 그들은 2개 이상의 약물의 요법(regimen)이 동시에 소장 및 그 다음, 혈류로 전달 및 흡수되는 것을 용이하게 하는 수단을 제공한다. 화학적 구성, 분자량 등의 차이로 인해, 약물은 상이한 속도에서 장벽을 통해 흡수될 수 있으며, 상이한 약동학적 분포 곡선을 야기한다. 본 발명의 실시형태는 원하는 약물 혼합물을 실질적으로 동시에 주입함으로써 이러한 문제를 해결한다. 이는 차례로, 약동학 및 따라서 약물의 선택된 혼합물의 효능을 개선한다. 추가적으로, 다수의 약물을 복용할 필요성을 제거하는 것은 손상된 인지적 또는 신체적 능력을 갖는 환자를 포함하여 하나 이상의 장기 만성 질환을 갖는 환자에게 특히 유리하다.

[0115] 다양한 응용에서, 위의 방법의 실시형태는 다수의 의학적 병태 및 질병에 대한 치료를 제공하기 위해 약물 및 치료제(101)를 포함하는 제제(100)를 전달하도록 사용될 수 있다. 본 발명의 실시형태로 치료될 수 있는 의학적 병태 및 질병은 제한 없이 다음을 포함할 수 있다: 암, 호르몬 병태들(예를 들어, 갑상선기능저하증/갑상선기능항진증, 성장 호르몬 병태들), 골다공증, 고혈압, 상승된 콜레스테롤 및 중성지방, 당뇨병 및 다른 포도당 조절 장애, 간염(국소 또는 패혈증), 간질 및 다른 발작 장애, 골다공증, 관상동맥 부정맥(심방 및 심실 둘 다), 관상동맥 허혈성 빈혈 또는 다른 유사 병태. 또 다른 병태 및 질병이 또한 고려된다.

[0116] 많은 실시형태에서, 특정 질병 또는 병태의 치료는 약물 또는 다른 치료제(또는 좌제와 같은 다른 비-경구 형태의 전달)를 주입할 필요없이 수행될 수 있지만 그 대신, GI 관의 소장 또는 다른 부분의 벽으로 전달되는 치료제(들)에만 의존할 수 있다. 유사하게, 환자는 기존의 경구 형태의 약물 또는 다른 치료제를 복용할 필요가 없지만, 삼킬 수 있는 캡슐의 실시형태를 사용하여 소장의 벽으로의 전달에만 다시 의존할 수 있다. 다른 실시형태에서, 소장의 벽(또는 다른 GI-관 장기 벽)으로 전달되는 치료제(들)은 에이전트(agent)(들)의 주입된 투여량과 함께 전달될 수 있다. 예를 들어, 환자는 삼킬 수 있는 캡슐의 실시형태를 사용하여 치료제의 일용 투여량을 복용할 수 있지만, 며칠마다 또는 환자의 상태가 그것을 요구할 때(예를 들어, 고혈당) 주입된 투여량만을 복용할 필요가 있다. 경구 형태로 전통적으로 전달되는 치료제에 있어서도 동일하다(예를 들어, 환자는 삼킬 수 있는 캡슐을 복용하고 필요에 따라서 종래의 경구 형태의 에이전트를 복용할 수 있다). 그러한 실시형태에서 전달되는 복용량(예를 들어, 삼켜진 및 주입된 투여량)은 필요에 따라서 적정될 수 있다(예를 들어, 표준 투여량 반응 곡선 및 다른 약동학적 방법을 사용하는 것은 적절한 복용량을 결정하기 위해 사용될 수 있다). 또한, 종래의 경구 수단에 의해 전달될 수 있는 치료제를 사용하는 실시형태의 경우, 삼킬 수 있는 캡슐의 실시형태를 사용하여 전달되는 투여량은 위 또는 장관의 다른 부분 내에서 에이전트의 분해가 거의 또는 전혀 없으므로 에이전트의 경구 전달을 위해 통상적으로 주어지는 복용량 아래로 적정될 수 있다(여기서 다시 표준 투여량 반응 곡선 및 다른 약동학적 방법이 적용될 수 있다).

[0117] 다양한 질병 및 병태의 치료를 위한 하나 이상의 약물 또는 다른 치료제(101)를 함유하는 제제(100)의 다양한 그룹의 실시형태가 이제 복용량(dosage)을 참조하여 설명될 것이다. 특정 치료제 및 각각의 복용량을 포함하는 이러한 실시형태는 예시적이고 제제(100)는 디바이스(10)의 다양한 실시형태를 사용하여 장관 내의 내강 벽(예를 들어, 소장의 벽) 또는 주변 조직(예를 들어, 복강)으로의 전달을 위해 구성되는 (기술 분야에 공지된 것뿐만 아니라) 본원에 설명되는 다수의 다른 치료제를 포함할 수 있다는 점이 이해되어야 한다. 복용량은 설명되는 것들보다 더 크거나 더 작을 수 있고 본원에 설명되는 또는 기술 분야에 공지되는 하나 이상의 방법을 사용하여 조정될 수 있다. 하나의 그룹의 실시형태에서, 치료제 제제(100)는 당뇨병 및 다른 포도당 조절 장애의 치료를 위한 치료적으로 유효한 양의 인슐린을 포함할 수 있다. 인슐린은 기술 분야에 공지된 바와 같이 인간 또는 합성적으로 유도될 수 있다. 일 실시형태에서, 제제(100)는 약 1 내지 10 유닛(1 유닛은 순수 결정 인슐린의 약 45.5 μg의 생물학적 등가물임)의 범위의 치료적으로 유효한 양의 인슐린을 함유할 수 있으며, 2 내지 4, 3 내지 9, 4 내지 9, 5 내지 8 또는 6 내지 7의 특정 범위를 갖는다. 1 내지 25 유닛 또는 1 내지 50 유닛과 같은 더 큰 범위가 또한 고려된다. 제제 내의 인슐린의 양은 다음 인자(여기서, "포도당 조절 적정 인자") 중 하나 이상에 기초하여 적정될 수 있다: i) 환자의 병태(예를 들어, 제1형 당뇨병 대 제2형 당뇨병); ii) 환자의 이전 전반적인 혈당 조절 수준; iii) 환자의 체중; iv) 환자의 연령; v) 투여 빈도(예를 들어, 하루에 한 번 대 여러

번); vi) 하루 중 시간(예를 들어, 아침 대 저녁); vii) 특정 식사(점심 대 저녁); vii) 특정 식사(예를 들어, 고지방/지질 및 당류 함량(예를 들어, 혈당의 급격한 상승을 야기하는 음식))의 함량/혈당 지수 대 저지방 및 당류 함량; 및 viii) 환자의 전체 식단의 함량(예를 들어, 매일 소비되는 당류 및 다른 탄수화물, 지질 및 단백질의 양). 사용시, 당뇨병 또는 다른 혈당 장애의 치료를 위한 인슐린 또는 다른 치료제를 포함하는 치료 제제(100)의 다양한 실시형태는 환자에게 스스로 주입하도록 요구하는 것 없이 인슐린의 보다 정밀하게 조절된 복용량을 전달함으로써 혈당 레벨의 개선된 조절을 허용한다. 또한, 환자는 인슐린 또는 다른 치료제가 음식 내의 포도당 또는 다른 당류가 소장으로부터 혈류로 방출되는 것과 거의 동시에 또는 동시에 가깝게 소장으로부터 혈류로 방출되도록 그들이 음식을 섭취하는 것과 동시에 (당뇨병의 치료를 위한 인슐린 및/또는 다른 치료제를 함유하는) 삼킬 수 있는 디바이스(10, 또는 110)와 같은 디바이스를 삼킬 수 있다. 이러한 동시 또는 달리 시간 근접 방출은 혈당 레벨이 소장으로부터 혈액으로 당류의 흡수로부터 상승하기 시작하는 바와 같이 근육 및 다른 조직으로 포도당의 흡수를 증가시키기 위해 인슐린이 다양한 수용체(예를 들어, 인슐린 수용체)에 작용하는 것을 허용한다.

[0118] 다른 그룹의 실시형태에서, 치료제 제제(100)는 당뇨병 및 다른 포도당 조절 장애의 치료를 위한 치료적으로 유효한 양의 하나 이상의 인크레틴(incretin)을 포함할 수 있다. 그러한 인크레틴은 글루카곤 유사 펩타이드 1(GLP-1) 및 그 유사체, 및 위 억제 펩타이드(Gastric inhibitory peptide: GIP)를 포함할 수 있다. 적절한 GLP-1 유사체는 엑세나타이드, 리라글루타이드, 알비글루타이드 및 타스포글루타이드뿐만 아니라 그 유사체, 유도체 및 다른 기능적 등가물을 포함한다. 일 실시형태에서, 제제(100)는 약 1 µg 내지 10 µg의 범위에서 치료적으로 유효한 양의 엑세나타이드(exenatide)를 함유할 수 있으며, 2 µg 내지 4 µg, 4 µg 내지 6 µg, 4 µg 내지 8 µg 및 8 µg 내지 10 µg 각각의 특정 범위를 갖는다. 다른 실시형태에서, 제제(100)는 약 1 mg 내지 2 mg(밀리그램)의 범위에서 치료적으로 유효한 양의 리라글루타이드(liraglutide)를 함유할 수 있으며, 1.0 mg 내지 1.4 mg, 1.2 mg 내지 1.6 mg 및 1.2 mg 내지 1.8 mg 각각의 특정 범위를 갖는다. 포도당 조절 적정 인자들 중 하나 이상은 엑세나타이드, 리라글루타이드 또는 다른 GLP-1 유사체 또는 인크레틴에 대한 투여량 범위를 적정하기 위해 적용될 수 있다.

[0119] 또 다른 그룹의 실시형태에서, 치료제 제제(100)는 당뇨병 및 다른 포도당 조절 장애의 치료를 위한 치료제의 조합을 포함할 수 있다. 그러한 조합의 실시형태는 예를 들어, 치료적으로 유효한 양의 인크레틴 및 비구아니드(biguanide) 화합물을 포함할 수 있다. 인크레틴은 본원에 설명되는 하나 이상의 GLP-1 유사체, 예컨대 엑세나타이드를 포함할 수 있고 비구아니드는 (예를 들어, Merck Sante S.A.S에 의해 제조되는 GLUCOPHAGE®의 상표하에서 입수 가능한) 메트포르민 및 그 유사체, 유도체 및 다른 기능적 등가물을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 제제(100)는 약 1 µg 내지 10 µg의 범위에서 치료적으로 유효한 양의 엑세나타이드 및 약 1 그램 내지 3 그램의 범위에서 치료적으로 유효한 양의 메트포르민의 조합을 포함할 수 있다. 더 작은 및 더 큰 범위가 또한 고려되며 포도당 조절 적정 인자 중 하나 이상은 엑세나타이드(또는 다른 인크레틴) 및 메트포르민 또는 다른 비구아니드의 각각의 투여량을 적정하기 위해 사용된다. 추가적으로, 엑세나타이드 또는 다른 인크레틴 및 메트포르민 또는 다른 비구아니드의 복용량은 수 시간(예를 들어, 12시간)에서 하루 내지 수 일까지 연장된 기간 범위 동안 환자에 대한 포도당 조절의 개선된 레벨(예를 들어, 정상 생리학적 레벨 내의 혈당의 유지 및/또는 고혈당 및/또는 저혈당의 경우의 발병률 및 중증도의 감소)에 매칭될 수 있으며, 더 긴 기간이 고려된다. 복용량의 매칭은 또한 당화 헤모글로빈(헤모글로빈 A1c, HbA1c, A1C, 또는 Hb1c로서 공지됨) 및 다른 피분석물 및 장기간 평균 혈당 레벨에 상관되는 측정물을 사용한 연장 기간 동안 환자의 혈당의 모니터링뿐만 아니라 포도당 조절 규제 인자의 사용에 의해 달성될 수 있다.

[0120] 공지된 약물 전달 시스템의 약물 전달 조성 및 성분은 본원에 설명되는 본 발명의 일부 실시형태에서의 사용을 위해 이용되고/되거나 수정될 수 있다. 예를 들어, 약물 패치와 함께 피부 표면을 통해 약물의 전달을 위해 사용되는 마이크로-바늘 및 다른 마이크로구조는 본원에 설명되는 캡슐 내에 수정 및 포함되고 소장의 벽과 같은 위장관의 내강 벽으로 약물 제제를 그 대신 전달하기 위해 사용될 수 있다. 적절한 중합체 마이크로-바늘 구조는 MicroCor™ 마이크로 전달 시스템 기술과 같은, 미국 캘리포니아 소재의 Corium으로부터 상업적으로 입수 가능할 수 있다. 약물 제형 또는 성분을 포함하는 MicroCor™ 패치 전달 시스템의 다른 성분은 또한 본원에 설명되는 캡슐로 통합될 수 있다. 대안적으로, 다양한 제공자는 원하는 약물 방출 특성을 갖는 원하는 형상(예컨대 본원에 설명되는 방출 가능한 조직-침투 형상)을 생성하기 위해 선택된 약물 및 다른 약물 제제 성분을 갖는 중합체 또는 다른 약물 전달 매트릭스의 조합을 제형화하도록 상업적으로 입수 가능하다. 그러한 제공자는, 예를 들어, Corium, 미네소타 소재의 SurModics, 싱가포르 소재의 BioSensors International 등을 포함할 수 있다.

[0121] 본원에 설명되는 치료적 조성물의 다양한 실시형태의 하나의 장점 및 특징은 생물학적 약물 페이로드(payload) (예를 들어, 치료적 펩타이드 또는 단백질, 예를 들어, IgG 및 다른 항체, 기저 및 다른 유형의 인슐린 등)가 위장(gastrointestinal: GI) 관에서 펩티다아제 및 프로테아제의 작용에 의한 분해 및 가수분해로부터 보호된다는 점이다. 이러한 효소는 생명 시스템 도체에서 어디에나 있다. GI 관은 특히 그 기능이 한 식단 내의 복잡한 단백질 및 펩타이드를 더 작은 세그먼트로 분해하고 그 다음 장으로부터 흡수되는 아미노산을 방출하는 프로테아제가 풍부하다. 본원에 설명되는 조성물은 치료적 펩타이드 또는 단백질을 이러한 GI 프로테아제의 작용으로부터 보호하고 펩타이드 또는 단백질 페이로드를 장의 벽으로 직접 전달하도록 설계된다. GI 프로테아제의 작용으로부터 단백질 또는 펩타이드 페이로드를 보호하도록 역할을 하는 본원에 설명되는 조성물의 다양한 실시형태에는 2개의 특징이 있다. 첫째, 특정 실시형태에서, 전개 엔진 및 기계를 함유하는 캡슐 셸은, 그 용해를 위의 낮은 pH에서 방지하는 캡슐의 외부 표면 상의 pH-민감성 코팅으로 인해, 그것이 십이지장 및 서브-십이지장의 장 분절에 도달할 때까지 용해되지 않는다. 둘째, 특정 실시형태에서, 중공 말토오스(또는 다른 적절한 중합체) 마이크로-스피어(micro-spear)는 실제 치료적 펩타이드 또는 단백질을 함유하고; 말토오스(또는 다른 중합체) 마이크로-스피어는 외부 캡슐 셸이 용해되자마자 장 근육을 침투하도록 설계되고; 마이크로-스피어 자체는 약물 페이로드를 방출하기 위해 장 근육 벽에서 느리게 용해된다. 따라서, 펩타이드 또는 단백질 페이로드는 GI 프로테아제의 작용에 노출되지 않고 따라서 GI 관에서 단백질 분해를 통한 분해를 겪지 않는다. 이러한 특징은, 차례로, 치료적 펩타이드 또는 단백질의 높은 % 생체이용률에 기여한다.

[0122] 위에 논의된 바와 같이, 본원에 설명되는 실시형태는, 당뇨병 또는 다른 포도당 조절 장애와 같은 다양한 장애의 치료를 위해, 인슐린을 포함하는 치료적 조성물을 포함한다. 그러한 조성물은 바람직한 약동학적 특성을 갖는 인슐린의 전달을 야기한다. 이와 관련하여, 주목할 만한 약동학적 매트릭스는 C_{max} , 투여 후 인슐린의 피크 혈장 농도; T_{max} , C_{max} 에 도달하기 위한 시간; 및 $T_{1/2}$, 인슐린의 혈장 농도가 C_{max} 에 도달한 후 그 C_{max} 값의 절반에 도달하기 위해 요구되는 시간을 포함한다. 이러한 매트릭스는 기술 분야에 공지된 표준 약동학적 측정 기술을 사용하여 측정될 수 있다. 하나의 접근법에서, 혈장 샘플은 삼킬 수 있는 디바이스의 사용에 의해 또는 비-혈관 주입(예를 들어, 피하 주입)에 의해 치료적 조성물의 투여를 시작하고 그 다음 투여 후에 설정된 시간 간격(예를 들어, 1분, 5분, ½시간, 1시간 등)에서 취해질 수 있다. 그 다음, 혈장 내의 인슐린 농도는 특정 약물에 대해 적용될 수 있는 GC-Mass Spec, LC-Mass Spec, HPLC 또는 다양한 ELISA(Enzyme-linked immunosorbent assays)와 같은 하나 이상의 적절한 분석 방법을 사용하여 측정될 수 있다. 농도 대 시간 곡선(또한 본원에 농도 프로파일로서 지칭됨)은 그 다음 혈장 샘플로부터의 측정을 사용하여 개발될 수 있다. 농도 곡선의 피크는 C_{max} 에 대응하고 이것이 발생한 시간은 T_{max} 에 대응한다. 농도가 C_{max} 에 도달한 후 그 최대값(즉, C_{max})의 절반에 도달하는 곡선의 시간은 $t_{1/2}$ 에 대응하며 이러한 값은 또한 치료제의 제거 반감기(elimination half-life)로서 공지된다. C_{max} 의 결정을 위한 개시 시간은 주입이 비-혈관 주입에 대한 경우에 대해 이루어지는 시간 및 삼킬 수 있는 디바이스의 실시형태가 (약물을 함유하는) 하나 이상의 조직 침투 부재를 GI 관 내의 소장 또는 다른 위치(예를 들어, 대장)로 진행시키는 시점에 기초할 수 있다. 후자의 경우, 이러한 시간은 조직 침투 부재를 외부 조절 신호(예를 들어, RF 신호)에 응답하여 장벽 및/또는 주변 조직으로 전개시키는 삼킬 수 있는 디바이스의 원격 조절 실시형태를 포함하거나 조직 침투 부재가 전개되었을 때 신체의 외부에서 검출 가능한 RF 또는 다른 신호를 송신하는 삼킬 수 있는 디바이스의 일 실시형태에 대한 하나 이상의 수단을 사용하여 결정될 수 있다. 예를 들어, 초음파 또는 형광투시법을 포함하는 하나 이상의 의료 영상 모달리티와 같은 소장으로의 조직 침투 부재 전개의 검출을 위한 다른 수단이 고려된다. 이러한 연구 중 임의의 하나에서, 적절한 동물 모델인 예를 들어, 개, 돼지, 쥐 등은 인간 약동학적 반응을 모델링하기 위해 사용될 수 있다.

[0123] 본원에 설명되는 실시형태는 당뇨병 또는 다른 포도당 조절 장애의 치료를 위한 인슐린을 포함하는 치료적 조성물을 포함한다. 그러한 조성물은 바람직한 약동학적 특성을 갖는 인슐린의 전달을 야기한다. 이와 관련하여, 주목할 만한 약동학적 매트릭스는 C_{max} , 투여 후 약물의 피크 혈장 농도; T_{max} , C_{max} 에 도달하기 위한 시간; 및 $t_{1/2}$, 약물의 혈장 농도가 그 원래 값의 절반에 도달하기 위해 요구되는 시간을 포함한다.

[0124] 따라서, 일 실시형태는 인슐린을 포함하는 치료적 조성물을 제공하며, 조성물은 구강 섭취 후 위-장벽(예를 들어, 소장)으로의 삽입을 위해 적응되며, 삽입시, 조성물은 인슐린의 혈관의 주입된 투여량보다 더 빠른 C_{max} 를 달성하기 위해 장벽으로부터 혈류로 인슐린을 방출한다. 다양한 실시형태에서, 치료적 인슐린 조성물은 인슐린의 혈관의 주입된 투여량에 대한 T_{max} 의 약 80%, 또는 50%, 또는 30%, 또는 20%, 또는 10%인 T_{max} 를 갖는다. 그러한 인슐린의 혈관의 주입된 투여량은 예를 들어, 피하 주입 또는 근육내 주입일 수 있다. 특정 실시형태에서,

치료적 인슐린 조성물을 삽입에 의해 장벽(예를 들어, 소장의 벽)으로 전달함으로써 획득되는 C_{max} 는 장벽으로의 삽입 없이 경구로 전달될 때 획득되는 C_{max} 보다 실질적으로 더 크며, 예컨대 100배, 또는 50배, 또는 10배, 또는 5배 더 크다. 일부 실시형태에서, 치료적 인슐린 조성물은 인슐린의 장기간 방출, 예컨대 선택 가능한 $T_{1/2}$ 을 갖는 인슐린의 장기간 방출을 생성하도록 구성된다. 예를 들어, 선택 가능한 $T_{1/2}$ 은 6시간, 또는 9시간, 또는 12시간, 또는 15시간 또는 18시간, 또는 24시간일 수 있다.

[0125] 본원에 설명되는 다양한 실시형태는 인슐린을 포함하는 (제제 또는 조성물로서 본원에 또한 지칭되는) 치료제 조성물을 제공한다. 조성물은 구강 섭취 후 장벽으로의 삽입을 위해 적응되며, 삽입시, 조성물은 치료제의 혈관외로 주입된 투여량보다 더 빠른 C_{max} 를 달성하기 위해 즉, 혈관외로 주입된 치료제의 투여량에 대한 그것보다 더 짧은 기간(예를 들어, 더 작은 T_{max})에서 치료제의 삽입된 형태에 대한 C_{max} 를 달성하기 위해 장벽으로부터 혈류로 인슐린을 방출한다. 장벽으로 전달되는 조성물 내의 치료제의 투여량 및 혈관의 주입에 의해 전달되는 투여량은, 그렇지 않을 수 있지만, 이러한 결과를 달성하기 위해 비교 가능할 수 있다는 점을 주목한다. 다양한 실시형태에서, 조성물은 인슐린의 혈관의 주입된 투여량에 대한 T_{max} 의 약 80%, 또는 50%, 또는 30%, 또는 20%, 또는 10%인 (예를 들어 장벽, 예를 들어, 소장의 벽으로부터 혈류로 인슐린의 방출에 의한) 인슐린에 대한 T_{max} 를 달성하도록 구성된다. 그러한 인슐린의 혈관의 주입된 투여량은 예를 들어, 피하 주입 또는 근육내 주입일 수 있다. 특정 실시형태에서, 장벽으로의 삽입에 의해 치료제를 전달함으로써 획득되는 C_{max} 는 치료제가 장벽으로의 삽입 없이 예를 들어 치료제 또는 관련된 화합물의 다른 종래의 경구 형태인 알약에 의해 경구로 전달될 때 획득되는 C_{max} 보다 실질적으로 더 크며, 예컨대 5배, 10배, 20배, 30배, 40배, 50배, 60배, 70배, 80배 또는 심지어 100배 더 크다. 일부 실시형태에서, 치료적 인슐린 조성물은 인슐린의 장기간 방출을 생성하도록 구성된다. 또한, 조성물은 선택 가능한 $t_{1/2}$ 을 갖는 인슐린의 장기간 방출을 생성하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 선택 가능한 $t_{1/2}$ 은 6시간, 또는 9시간, 또는 12시간, 또는 15시간 또는 18시간, 또는 24시간일 수 있다.

[0126] 일부 실시형태에서, 치료제 조성물은 또한 당뇨병 또는 포도당 조절 장애의 치료를 위한 치료적으로 유효한 양의 인크레틴(cretin)을 포함할 수 있다. 사용될 수 있는 인크레틴은 글루카곤-유사 펩타이드-1(GLP-1), GLP-1 유사체 또는 위 억제 펩타이드(GIP)를 포함한다. 예시적인 GLP-1 유사체는 엑세나타이드, 리라글루타이드, 알비글루타이드 및 타스포글루타이드를 포함한다. 인크레틴의 임의의 적절한 투여량이 사용될 수 있거나; 예를 들어, 엑세나타이드는 약 1 마이크로그램 내지 10 마이크로그램 범위의 투여량으로 사용될 수 있거나; 리라글루타이드는 약 1 mg 내지 2 mg 범위에서 사용될 수 있다.

[0127] 다양한 실시형태는 또한 구강 섭취 후 위-장벽(예를 들어, 소장 또는 위의 벽)으로의 삽입을 위해 적응되는 인슐린 조성물을 제공하며, 삽입 시, 조성물은 장벽으로 삽입되지 않는 치료제의 경구로 복용된 투여량에 대한 $T_{1/2}$ 보다 더 큰 $t_{1/2}$ 을 달성하기 위해 장벽으로부터 혈류로 치료제를 방출한다. 예를 들어, 장벽으로 삽입되는 투여량의 $t_{1/2}$ 은 장벽으로 삽입되지 않는 투여량보다 100배 또는 50배 또는 10배 또는 5배 더 클 수 있다.

[0128] 인슐린 조성물은 고체 형태, 예컨대 장벽에서 분해되도록 구성되는 고체 형태 조성물일 수 있고, 고체 형태 조성물은, 예를 들어, 첨예한 팁과 같은 조직 침투 특징을 가질 수 있다. 인슐린 조성물은 적어도 하나의 생분해성 물질을 포함할 수 있고/있거나 PLGA와 같은 생분해성 중합체 또는 말토오스와 같은 당류를 포함하는 적어도 하나의 약제학적 부형제를 포함할 수 있다.

[0129] 인슐린 조성물은 삼킬 수 있는 캡슐에서 경구로 전달되도록 적응될 수 있다. 특정 실시형태에서, 그러한 삼킬 수 있는 캡슐은 제1 구성 및 제2 구성을 갖는 메커니즘에 동작적으로 결합되도록 적응될 수 있으며, 치료적 인슐린 조성물은 제1 구성에서 캡슐 내에 함유되고 제2 구성에서 캡슐로부터 장벽으로 진행된다. 그러한 동작적으로 결합된 메커니즘은 팽창 가능한 부재, 팽창 가능한 풍선, 밸브, 조직 침투 부재, 팽창 가능한 풍선에 결합되는 밸브, 또는 팽창 가능한 풍선에 결합되는 조직 침투 부재 중 적어도 하나를 포함할 수 있다.

[0130] 일부 실시형태에서, 인슐린 조성물은 조직 침투 부재의 내강 또는 다른 공동 내에 전달되도록 구성될 수 있고/있거나 치료적 조성물은 장벽으로 진행 가능한 조직 침투 부재로서 형상화될 수 있다. 조직 침투 부재는 장벽 내에 완전히 포함되도록 크기화될 수 있고/있거나, 그것은 장벽을 침투하기 위한 조직 침투 특징을 포함할 수 있고/있거나, 그것은 장벽 내에 조직 침투 부재를 유지하기 위한 유지 특징을 포함할 수 있다. 유지 특징은, 예를 들어, 바브(barb)를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 조직 침투 부재는 조직 침투 부재의 표면에 대한

힘의 인가에 의해 장벽으로 진행되도록 구성되고, 선택적으로, 조직 침투 부재는 장벽으로 완전히 진행되도록 충분한 강성을 갖고/갖거나 침투 부재의 표면은 팽창 시 힘을 인가하는 팽창 가능한 풍선에 동작적으로 결합되도록 구성되고/되거나 조직 침투 부재는 힘의 방향이 변할 때 힘을 가하는 구조로부터 분리되도록 구성된다.

[0131] 본 발명의 다양한 양태는 또한 위에 설명되는 것들에 더하여 약제(100)의 전달을 위한 삼킬 수 있는 전달 디바이스의 다른 실시형태를 제공한다. 하나 이상의 그러한 실시형태에 따르면, 삼킴(swallow) 전달 디바이스는 약제(100)를 포함하는 하나 이상의 조직 침투 부재를 장, 예컨대 소장 벽으로 전달 시 사용하기 위한 하나 이상의 팽창 가능한 풍선 또는 다른 팽창 가능한 디바이스를 포함할 수 있다. 이제 도 12 내지 도 20을 참조하면, 약제(100)를 위-장(GI) 관 내의 전달 부위(DS)로 전달하기 위한 디바이스(110)의 다른 실시형태는 삼켜지고 장관을 통과하는 캡슐(120), 전개 부재(130), 약제(100)를 함유하는 하나 이상의 조직 침투 부재(140), 전개 가능한 얼라이너(160) 및 전달 메커니즘(170)을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 약제(100)(제제(100)로서 본원에 또한 지칭됨)는 그 자체로 조직 침투 부재(140)를 포함할 수 있다. 전개 가능한 얼라이너(160)는 캡슐 내에 위치되고 캡슐을 소장과 같은 장과 정렬시키도록 구성된다. 전형적으로, 이것은 캡슐의 종방향 축을 장의 종방향 축과 정렬시키는 것을 수반할 것이며; 그러나, 다른 정렬이 또한 고려된다. 전달 메커니즘(170)은 약제(100)를 장벽으로 전달하도록 구성되고 전형적으로 팽창 가능한 부재와 같은 전달 부재(172)를 포함할 것이다. 전개 부재(130)는 얼라이너(160) 또는 전달 메커니즘(170) 중 적어도 하나를 전개하도록 구성된다. 본원에서 더 논의되는 바와 같이, 캡슐 벽의 전부 또는 일부는 GI 관 내의 액체와의 접촉에 의해 분해 가능함으로써 그러한 액체가 디바이스(110)에 의한 약제(100)의 전달을 촉발시키는 것을 허용한다. 본원에 사용되는 바와 같이, "GI 관"은 식도, 위, 소장, 대장 및 항문을 지칭하는 반면, "장관"은 소장 및 대장을 지칭한다. 다양한 본 발명의 실시형태는 전체 GI 관뿐만 아니라 두 장관으로 약제(100)의 전달을 위해 구성 및 배열될 수 있다.

[0132] 조직 침투 부재(140)를 포함하는 디바이스(110)는 액체, 반액체 또는 고체 형태의 약제(100) 또는 세 가지 모두의 조합의 전달을 위해 구성될 수 있다. 형태가 어떻든 간에, 약제(100)는 바람직하게는 약제가 디바이스(110)로부터 장벽(예를 들어, 소장 또는 대장) 또는 GI 관 내의 다른 내장 벽으로 진행되고 그 다음 장벽 내에서 분해되어 약물 또는 다른 치료제(101)를 방출하도록 허용하는 물질 일관성을 갖는다. 약제(100)의 물질 일관성은 (체액에서) 제제의 경도, 다공성 및 용해도 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 물질 일관성은 다음 중 하나 이상의 선택 및 사용에 의해 달성될 수 있다: i) 제제를 만들기 위해 사용되는 압축력; ii) 기술 분야에 공지된 하나 이상의 약제학적 붕괴제의 사용; iii) 다른 약제학적 부형제의 사용; iv) 제제(예를 들어, 미세화 입자들)의 입자 크기 및 분포; 및 v) 기술 분야에 공지된 마이크로나징 방법 및 다른 입자 형성 방법의 사용.

[0133] 캡슐(120)은 삼켜지고 장관을 통과하도록 크기화된다. 크기는 환자의 체중 및 성인 대 소아 적용뿐만 아니라 전달될 약물의 양에 따라 조정될 수 있다. 전형적으로, 캡슐은 비타민 또는 캡슐 형상과 비슷한 곡선형 단부를 갖는 관형 형상을 가질 것이다. 이러한 및 관련된 실시형태에서, 캡슐 길이(120L)는 0.5 인치 내지 2 인치의 범위에 있을 수 있고 직경(120D)은 0.1 인치 내지 0.5 인치의 범위에 있을 수 있으며 다른 치수가 고려된다. 캡슐(120)은 외부 표면(125) 및 내부 공간 또는 볼륨(124v)을 정의하는 내부 표면(124)을 갖는, 캡슐 벽(121w)을 포함한다. 일부 실시형태에서, 캡슐 벽(121w)은 조직 침투 부재(140)의 외부 진행을 위해 크기화되는 하나 이상의 개구부(126)를 포함할 수 있다. 디바이스(110)의 다른 구성요소에 더하여, (예를 들어, 팽창 가능한 부재 등) 내부 볼륨은 하나 이상의 구획 또는 저장소(127)를 포함할 수 있다.

[0134] 캡슐은 약제학적 기술 분야에 공지된 다양한 생분해성 젤라틴 물질로부터 제조될 수 있지만, 또한 (산 등으로 인해) 위에서의 분해로부터 캡슐을 보호하고, 그 다음 후속으로 장관의 소장 또는 다른 영역에서 발견되는 더 높은 pH에서 분해되도록 구성되는, 다양한 장내 코팅(120c)을 포함할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 캡슐(120)은 다수의 부분으로부터 형성될 수 있으며 그 중 하나 이상은 생분해성일 수 있다. 많은 실시형태에서, 캡슐(120)은 2개의 부분(120p) 예컨대 바디 부분(120p'')(본원에서 바디(120p'')) 및 캡 부분(120p')(본원에서 캡(120p))으로부터 형성될 수 있으며, 여기서 캡은, 예를 들어, 바디의 위 또는 아래로 슬라이딩함으로써 바디 상으로 피팅된다(다른 배열이 또한 고려됨). 캡(120p')과 같은 일 부분은 제1 pH(예를 들어, pH 5.5) 위에서 분해되도록 구성되는 제1 코팅(120c')을 포함할 수 있고 바디(120p'')와 같은 제2 부분은 더 높은 제2 pH(예를 들어, 6.5) 초과에서 분해되도록 구성되는 제2 코팅(120c'')을 포함할 수 있다. 캡슐(120)의 내부(124) 및 외부(125) 표면 둘 다는 캡슐의 어느 하나의 부분이 그것이 선택된 pH를 갖는 유체와 접촉할 때까지 실질적으로 보존되도록 코팅(120c' 및 120c'')으로 코팅된다. 바디(120p'')의 경우에 대해, 이것은 풍선(172)을 바디 부분 내부에 유지시키고 풍선(130)이 팽창할 때까지 전개되지 않도록 유지시키기 위해 바디(120p'')의 구조적 무결성이 유지되는 것을 허용한다. 코팅(120c' 및 120c'')은 상표명 EUDRAGIT 하에서 Evonik Industries에 의해 제조되는 것들과 같은 다양한 메타크릴레이트 및 아크릴산에틸 염기성 코팅을 포함할 수 있다. 캡슐(120)의 이러한 및 다른 이중 코팅

구성은 캡슐(120)의 일 부분 내의 메커니즘이 캡슐의 다른 부분 내의 것들 전에 작동되는 것을 허용한다. 이것은 장액이 더 낮은 pH 코팅이 분해되는 그러한 부분에 먼저 진입할 것이며 따라서 그러한 유체에 반응하는 트리거(예를 들어, 분해 가능한 밸브)를 작동시킨다는 사실로 인한 것이다. 사용시, 캡슐(120)에 대한 그러한 이중 코팅 실시형태는 전달 프로세스에서의 개선된 신뢰성뿐만 아니라, 소장 내의 특정 위치(또는 GI 관 내의 다른 위치)로 표적 약물 전달을 제공한다. 이것은 특정 구성요소, 예컨대 얼라이너(160)의 전개가 캡슐이 여전히 소장 또는 다른 선택된 위치에 있는 동안 장벽으로 약물 전달을 달성하기 위해 다른 구성요소의 전개/작동을 위한 충분한 시간을 제공할 뿐만 아니라 캡슐이 (예를 들어, 장벽으로) 약물의 최적의 전달을 위해 장 내에 정렬되도록 허용하는 소장(예를 들어, 십이지장)의 상부 영역에서 시작하도록 구성될 수 있다는 사실로 인한 것이다.

[0135] 위에 논의된 바와 같이, 캡슐(120)의 하나 이상의 부분은, 바람직한 실시형태에서 셀룰로오스, 젤라틴 물질 PLGA(poly-lactic-co-glycolic acid)를 포함할 수 있는 다양한 생분해성 중합체를 포함하는 기술 분야에 공지된 다양한 생체적합 중합체로부터 제조될 수 있다. 다른 적절한 생분해성 물질은 락타이드, 글리콜라이드, 젯산, 글리콜산, 파라-다이옥산, 카프로락톤, 트리메틸렌 카보나이트, 카프로락톤, 그 블렌드 및 공중합체뿐만 아니라 본원에 설명되는 다양한 장내 물질을 포함한다.

[0136] 다양한 실시형태에서, 캡슐의 벽(120w)은 GI 관 내의 액체 예를 들어 소장 내의 액체와의 접촉에 의해 분해 가능하다. 바람직한 실시형태에서, 캡슐 벽은 위를 통과하는 동안 온전하게 남아 있지만, 그 다음 소장에서 분해 되도록 구성된다. 하나 이상의 실시형태에서, 이는 캡슐 벽(120w) 상에 외부 코팅 또는 층(120c)의 사용에 의해 달성될 수 있으며, 이는 소장에서 발견되는 더 높은 pH에서만 분해되고 캡슐이 소장(이 포인트에서 약물 전달 프로세스는 본원에 설명되는 바와 같이 코팅의 분해에 의해 개시됨)에 도달하기 전에 위 내의 분해로부터 기본 (underlying) 캡슐 벽을 보호하는 역할을 한다. 사용시, 그러한 코팅은 소장과 같은 장관의 선택된 부분에서 치료제의 표적 전달을 허용한다.

[0137] 캡슐(20)과 유사하게, 다양한 실시형태에서, 캡슐(120)은 형광투시법, 초음파, MRI 등과 같은 하나 이상의 의료 영상 모달리티를 사용하여 디바이스의 위치를 위한 다양한 방사선 비투과, 반향성 또는 다른 물질을 포함할 수 있다.

[0138] 본원에서 더 논의되는 바와 같이, 많은 실시형태에서, 전개 부재(130), 전달 부재(172) 또는 전개 가능한 얼라이너(160) 중 하나 이상은 캡슐(120) 내에 피팅되도록 형상화되고 크기화되는 팽창 가능한 풍선에 대응할 수 있다. 따라서, 논의의 용이함을 위해, 전개 부재(130), 전달 부재(172) 및 전개 가능한 얼라이너(160)는 이제 풍선(130, 160 및 172)으로서 지칭될 것이며; 그러나, 다양한 팽창 가능한 디바이스를 포함하는 다른 디바이스가 또한 이러한 요소에 대해 고려되고 예를 들어, 다양한 형상 기억 디바이스(예를 들어, 형상 기억 생분해성 중합체 스파이어(spire)로 이루어지는 팽창 가능한 바스켓), 팽창 가능한 압전 디바이스, 및/또는 캡슐(120)의 내부 볼륨(124v)에 대응하는 팽창된 형상 및 크기를 갖는 화학적으로 팽창 가능한 디바이스를 포함할 수 있다는 점이 이해되어 한다.

[0139] 풍선(130, 160 및 172) 중 하나 이상은 의료 디바이스 기술 분야에 공지된 다양한 중합체를 포함할 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 그러한 중합체는 저밀도 PE(LDPE), 선형 저밀도 PE(LLDPE), 중밀도 PE(MDPE) 및 고밀도 PE(HDPE) 및 기술 분야에 공지된 다른 형태의 폴리에틸렌에 대응할 수 있는 하나 이상의 유형의 폴리에틸렌(PE)을 포함할 수 있다. 폴리에틸렌을 사용하는 하나 이상의 실시형태에서, 물질은 그렇게 기술 분야에 공지된 중합체 조사 방법을 사용하여 가교될 수 있다. 특정 실시형태에서, 방사선-기반 가교(cross-linking)는 풍선 물질의 컴플라이언스(compliance)를 감소시킴으로써 풍선의 팽창된 직경 및 형상을 조절하기 위해 사용될 수 있다. 양 또는 방사선(radiation)은 특정 양의 가교를 달성하고 결과적으로 주어진 풍선에 대한 특정 양의 컴플라이언스를 생성하기 위해 선택될 수 있으며, 예를 들어, 증가된 조사(irradiation)는 더 강직하고 덜 유연한 풍선 물질을 생성하기 위해 사용될 수 있다. 다른 적절한 중합체는 PET(polyethylene terephthalate), 실리콘 및 폴리우레탄을 포함할 수 있다. 다양한 실시형태에서, 풍선(130, 160 및 172)은 의사가 풍선의 위치 및 물리적 상태(예를 들어, 비팽창, 팽창 또는 천자)를 확인하는 것을 허용하기 위해 황산바륨과 같은 기술 분야에 공지된 다양한 방사선-비투과 물질을 포함할 수 있다. 풍선(130, 160 및 172)은 캡슐(120)의 내부 볼륨(124v)에 거의 대응하는 형상 및 크기를 갖기 위해 풍선 카테터 기술 분야에 공지된 다양한 풍선 블로잉(blowing) 방법(예를 들어, 몰드 블로잉, 프리 블로잉 등)을 사용하여 제조될 수 있다. 다양한 실시형태에서, 풍선(130, 160 및 172) 중 하나 이상 및 다양한 연결 특징(예를 들어, 연결 튜브)은 단일 몰드로부터 형성되는 단일(unitary) 구조를 가질 수 있다. 그러한 단일 구조를 이용하는 실시형태는 더 적은 조인트(joint)가 디바이스(110)의 하나 이상의 구성요소 사이에 이루어져야 하므로 개선된 제조성 및 신뢰성의 이익을 제공한다.

[0140] 풍선(130, 160 및 172)에 대한 적절한 형상은 테이퍼형 또는 곡선형 단부 부분을 갖는 다양한 원통형 형상을 포함한다(그러한 형상의 예는 핫도그를 포함함). 일부 실시형태에서, 풍선(130, 160 및 172) 중 하나 이상의 팽창된 크기(예를 들어, 직경)는 캡슐이 팽창력으로부터, (예를 들어, 후프 응력으로 인해) 떨어져 나오도록 하기 위해 캡슐(120)보다 더 클 수 있다. 다른 관련된 실시형태에서, 풍선(130, 160 및 172) 중 하나 이상의 팽창된 크기는 팽창될 때: i) 캡슐(120)이 캡슐 주위의 소장의 수축을 야기하는 연동 수축을 끌어내기 위해 소장의 벽과 충분한 접촉을 갖고/갖거나, ii) 소장의 폴드(fold)가 허용되도록 제거되는 그러한 것일 수 있다. 이러한 결과 둘 다는 조직 침투 부재(40)를 캡슐 및/또는 전달 풍선(172)의 선택된 영역에 걸쳐 전달하기 위해 캡슐/풍선 표면과 장벽 사이의 개선된 접촉을 허용한다. 바람직하게, 풍선(130, 160 및 172)의 벽은 박막일 것이고 0.005 내지 0.0001"의 범위 보다 바람직하게는, 0.005 내지 0.0001의 범위의 벽 두께를 가질 수 있으며, 0.004, 0.003, 0.002, 0.001, 및 0.0005의 특정 실시형태를 갖는다. 추가적으로 다양한 실시형태에서, 풍선(130, 160 또는 172) 중 하나 이상은 도 13c의 실시형태에 도시된 바와 같이 팽창 챔버(160IC) 및 연장 핑거(160EF)를 갖는 중첩된(nested) 풍선 구성을 가질 수 있다. 팽창 챔버(160IC)를 연결하는 연결 튜브(tubing)(163)는 가스(168)의 통과만을 허용하기 위해 좁을 수 있는 반면, 풍선(130)의 2개의 반부를 결합시키는 연결 튜브(36)는 물의 통과를 허용하기 위해 더 클 수 있다.

[0141] 위에 언급된 바와 같이, 얼라이너(160)는 전형적으로 팽창 가능한 풍선을 포함할 것이고 논의의 용이성을 위해, 이제 얼라이너 풍선(160) 또는 풍선(160)으로서 지칭될 것이다. 풍선(160)은 위에 설명된 물질 및 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 그것은 비팽창된 상태 및 팽창된 상태(전개된 상태로서 또한 지칭됨)를 갖는다. 그 팽창된 또는 전개된 상태에서, 풍선(160)은 캡슐(120) 상의 소장(SI)의 연동 수축에 의해 가해지는 힘이 소장(SI)의 종방향 축(LAI)과 평행한 방식으로 캡슐(120)의 종방향 축(120LA)을 정렬시키는 역할을 하도록 캡슐(120)의 길이를 연장시킨다. 이것은 차례로 장벽(IW)에 대한 조직 침투 부재(140)의 침투를 향상시키고 최적화시키기 위해 장벽(IW)의 표면과 수직 방식으로 조직 침투 부재(140)의 샤프트를 정렬시키는 역할을 한다. 캡슐(120)을 소장에서 정렬시키는 역할을 하는 것에 더하여, 얼라이너(160)는 전달 풍선 및/또는 메커니즘이 캡슐에 의해 방해되지 않도록 전달 풍선(172)의 팽창 이전에 캡슐(120)로부터 전달 메커니즘(170)을 푸시하도록 구성된다. 사용시, 얼라이너(160)의 이러한 압출(push out) 기능은 약물 전달이 발생할 수 있기 전에 캡슐의 특정 부분(예를 들어, 전달 메커니즘 위에 놓인 것)이 분해되는 것을 기다릴 필요가 없으므로 치료제의 전달에 대한 신뢰성을 개선한다.

[0142] 풍선(160)은 풍선(160 및 130)을 결합시키기 위한 튜브(163) 및 풍선(160) 및 풍선(172)을 결합시키기 위한 튜브(164)를 포함할 수 있는 중합체 튜브 또는 다른 유체 커플링(162)에 의해 풍선(130 및 172)을 포함하는 디바이스(110)의 하나 이상의 구성요소에 유체적으로 결합될 수 있다. 튜브(163)는 풍선(160)이 풍선(130)으로부터의 압력(예를 들어, 풍선(130) 내에 화학 반응제의 혼합을 생성한 압력)에 의해 확장/팽창되도록 허용하고/하거나 그렇지 않으면 풍선(130 및 160) 사이의 액체의 통과를 허용하여 풍선(130 및 160) 중 하나 또는 둘 다의 팽창을 위한 가스 생성 화학 반응을 개시하도록 구성된다. 튜브(164)는 풍선(160)에 의한 풍선(172)의 팽창을 허용하기 위해 풍선(160 내지 172)을 연결시킨다. 많은 실시형태에서, 튜브(164)는 풍선(160)에 의한 풍선(172)의 팽창을 조절하기 위해 선택된 압력에서 개방되도록 구성되는 조절 밸브(155)를 포함하거나 이에 연결된다. 따라서, 튜브(164)는 밸브에 연결되는 근위 부분(164p) 및 밸브에서 이어지는 원위 부분(164d)을 포함할 수 있다. 전형적으로, 근위 및 원위 부분(164p 및 164d)은 아래에 설명되는 바와 같이 밸브 하우징(158)에 연결될 것이다.

[0143] 밸브(155)는 밸브 하우징(158)의 챔버(158c) 내에 배치되는 물질(157)의 삼각형 또는 다른 형상 섹션(156)을 포함할 수 있다(대안적으로, 그것은 튜브(164) 내에 직접 배치될 수 있다). 섹션(157)은 튜브(164) 및/또는 밸브 챔버(158c)를 통해 가스의 통과를 허용하기 위해 선택된 압력에서 기계적으로 분해(예를 들어, 인열, 전단, 박리 등)되도록 구성된다. 밸브(155)에 대해 적절한 물질(157)은 밀랍 또는 다른 형태의 왁스 및 선택 가능한 밀봉 힘/폭발 압력을 갖는 의료 분야에 공지된 다양한 접착제를 포함할 수 있다. 밸브 피팅(158)은 전형적으로 물질(157)의 섹션(156)이 챔버(158c)의 벽을 함께 밀봉하거나 달리 챔버를 통한 유체의 통과를 방해하기 위해 (도 13b의 실시형태에 도시된 바와 같이) 배치되는 (생분해성 물질로 이루어지는) 박막의 원통형 구획을 포함할 것이다. 밸브(155)의 방출 압력은 (예를 들어, 부착 강도, 전단 강도 등과 같은 특성들에 대한) 물질(157)의 선택 뿐만 아니라 섹션(156)의 크기 및 형상 중 하나 이상의 선택을 통해 조절될 수 있다. 사용시, 조절 밸브(155)는 풍선(172)이 팽창되기 전에 풍선(160)이 완전히 또는 달리 실질적으로 팽창되도록 풍선(160 및 172)의 순서화된 팽창을 허용한다. 이것은, 차례로, 조직 침투 부재(140)의 전개가 캡슐(120)에 의해 방해되지 않도록 풍선(172)이 팽창하기 전에 풍선(160)이 캡슐(120)로부터(전형적으로 바디 부분(120p')으로부터) 전달 메커니즘(170)의

나머지와 함께 풍선(172)을 푸시하는 것을 허용한다. 사용시, 그러한 접근법은 장벽(IW)으로의 부재의 진행이 캡슐 벽(120w)에 의해 방해되지 않으므로 원하는 침투 깊이를 달성하고 캡슐(120)에 함유되는 더 큰 수의 침투 부재(140)를 전달하는 두 관점에서 장벽(IW)으로의 조직 침투 부재(140)의 침투의 신뢰성을 개선한다.

[0144] 위에 설명된 바와 같이, 얼라이너 풍선(160)의 팽창 길이(1601)는 캡슐(120)이 장의 연동 수축으로부터 소장의 측방향 축과 정렬되도록 하기에 충분한다. 얼라이너(160)에 대해 적절한 팽창 길이(1601)는 얼라이너(160)의 팽창 전에 캡슐(120)의 길이(1201)의 약 1/2배 내지 2배 사이의 범위를 포함할 수 있다. 얼라이너 풍선(160)에 대한 적절한 형상은 핫도그 유사 형상과 같은 다양한 세장형(elongated) 형상을 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 풍선(160)은 제1 섹션(160') 및 제2 섹션(160'')을 포함할 수 있으며, 여기서 제1 섹션(160')의 팽창은 전달 풍선(172)을 팽창시키기 위해 사용되는 캡슐(120)로부터(전형적으로 제2 섹션(160'')으로부터) 전달 메커니즘(170)을 진행시키도록 구성된다. 이러한 및 관련된 실시형태에서, 제1 및 제2 섹션(160' 및 160'')은 제1 섹션(160')이 먼저 캡슐로부터(전형적으로 바디 부분(120p'))으로부터) 메커니즘(170)을 푸시하도록 팽창하고 제2 섹션(160'')이 전달 부재(172)를 팽창시키기 위해 팽창하는 망원식(telescope-style) 팽창을 갖도록 구성될 수 있다. 이것은 제1 섹션(160')이 (그 작은 볼륨 때문에) 먼저 팽창하고 제1 섹션(160')이 실질적으로 팽창할 때까지 제2 섹션(160'')이 팽창하지 않도록 제1 섹션(160')을 제2 섹션(160'')보다 더 작은 직경 및 볼륨을 갖도록 구성함으로써 달성될 수 있다. 일 실시형태에서, 이것은 최소 압력이 섹션(160')에 도달될 때까지 섹션(160'')으로 가스의 통과를 허용하지 않는 섹션(160' 및 160'')을 연결하는 (위에 설명된) 조절 밸브(155)의 사용에 의해 용이하게 될 수 있다. 일부 실시형태에서, 얼라이너 풍선은 전개 풍선으로부터의 물 또는 다른 액체와 함께 혼합물 상에 작용하는 화학 반응제를 함유할 수 있다.

[0145] 많은 실시형태에서, 전개 부재(130)는 전개 풍선(130)으로서 공지된, 팽창 가능한 풍선을 포함할 것이다. 다양한 실시형태에서, 전개 풍선(130)은 가스의 사용, 예를 들어, 화학물질로부터의 가스(169)의 생성에 의해 얼라이너 풍선(160)의 전개/팽창을 용이하게 하도록 구성된다. 가스는 고체 화학 반응제(165), 예컨대 산(166)(예를 들어, 구연산) 및 염기(166)(예를 들어, 중탄산칼륨, 중탄산나트륨 등)의 반응에 의해 생성될 수 있으며 이는 그 다음 물 또는 다른 수성 액체(168)와 혼합된다. 반응제의 양은 풍선(130, 160 및 72) 중 하나 이상에서 선택된 압력을 생성하기 위해 화학양론적 방법을 사용하여 선택될 수 있다. 반응제(165) 및 액체는 풍선(130 및 160)에 별도로 저장되고 그 다음 트리거 이벤트, 예컨대 소장 내의 pH 상태에 응답하여 합치될 수 있다. 반응제(165) 및 액체(168)는 어느 하나의 풍선에 저장될 수 있으며, 그러나 바람직한 실시형태에서, 액체(168)는 풍선(130)에 저장되고 반응제(165)는 풍선(160)에 저장된다. 반응을 개시하는 액체(168) 및/또는 결과 가스(169)의 통과를 허용하기 위해, 풍선(130)은 또한 전형적으로 아래에 설명되는 분해 가능한 밸브(150)와 같은 분리 수단(150)을 포함하는 커넥터 튜브(163)에 의해 얼라이너 풍선(160)에 결합될 수 있다. 풍선(130)이 액체를 함유하는 실시형태의 경우, 튜브(163)는 풍선(172)을 팽창시킬 뿐만 아니라 풍선(160)을 팽창시키기 위해 원하는 양의 가스를 생성하도록 풍선(130)으로부터 풍선(160)으로 충분한 물의 통과를 허용하기에 충분한 직경을 갖는다. 또한, 풍선(130)이 액체를 함유할 때, 풍선(130) 및 튜브(163) 중 하나 또는 둘 다는 다음 중 하나 이상에 의해 풍선(160)으로 액체의 통과를 허용하도록 구성된다: i) 노출된 풍선(130)에 대한 소장의 연동 수축에 의해 풍선(130)에 가해지는 압축력; 및 ii) 모세관 작용에 의해 튜브(163)를 통한 액체의 위킹(wicking).

[0146] 튜브(163)는 전형적으로 밸브가 분해될 때까지 풍선(130)의 내용물, (예를 들어, 물(158))을 풍선(160)의 내용물(예를 들어, 반응제(165))로부터 분리하는 분해 가능한 분리 밸브 또는 다른 분리 수단(150)을 포함할 것이다. 밸브(150)는 말토오스와 같은 물질로부터 제조될 수 있으며, 이는 밸브가 소화관에서 다양한 액체와 함께 물에 노출 시 개방되도록 액상수(liquid water)에 의해 분해 가능하다. 그것은 또한 메타크릴레이트 기반 코팅과 같은 장액에서 발견되는 더 높은 pH에 응답하여 분해 가능한 물질로부터 이루어질 수 있다. 밸브는 바람직하게는 캡(120p')이 분해될 때 밸브(150)가 캡슐로 들어가는 장액에 노출되도록 풍선(130) 위로 돌출되고/되거나 달리 충분히 노출되는 튜브(163) 상의 위치에 위치된다. 다양한 실시형태에서, 밸브(150)는 (도 16a 및 도 16b의 실시형태에 도시된 바와 같이) 풍선(130)의 표면 상에 놓여 있거나 심지어 그 위에 돌출되도록 위치될 수 있어서, 일단 캡(120p')이 분해되면 장액에 노출되는 것은 분명하다. 다양한 본 발명의 실시형태는 분리 밸브(150)에 대한 다수의 구조, 예를 들어, 빔(beam) 유사 구조(밸브가 튜브(163) 및/또는 연결 섹션(136)을 짓누르는 빔을 포함함), 또는 칼라 타입 구조(밸브가 튜브(163) 및/또는 연결 섹션(136) 위에 놓여 있는 칼라를 포함함)를 제공한다. 또 다른 밸브 구조들이 또한 고려된다.

[0147] 풍선(130)은 전개된 및 비-전개된 상태를 갖는다. 전개된 상태에서, 전개 풍선(130)은 캡슐의 단부의 형상에 대응하는 돔 형상(130d)을 가질 수 있다. 전개된 풍선(130)에 대한 다른 형상(130s), 예컨대 구형, 튜브-형상 등이 또한 고려된다. 반응제(165)는 전형적으로 적어도 2개의 반응제(166 및 167), 예를 들어, 구연산과 같은 산

및 중탄산나트륨과 같은 염기를 포함할 것이다. 다른 산, 예를 들어, 아세트 산 및 염기, 예를 들어, 수산화나트륨을 포함하는 다른 반응제(165)가 또한 고려된다. 밸브 또는 다른 분리 수단(150)이 개방될 때, 반응제는 액체에서 혼합되고 얼라이너 풍선(160) 또는 다른 팽창 가능한 부재를 팽창시키는 이산화탄소와 같은 가스를 생성한다.

[0148] 도 13b에 도시된 대안적인 실시형태에서, 전개 풍선(130)은 실제로 튜브(36) 또는 다른 연결 수단(136)(예를 들어, 연결 섹션)에 의해 연결되는 제1 및 제2 풍선(130' 및 130")을 포함할 수 있다. 연결 튜브(136)는 전형적으로 위에 설명된 바와 같은 액체 및/또는 소장에서 발견되는 염기성 pH와 같은 특정 pH(예를 들어, 5.5 또는 6.5)를 갖는 액체에 의해 분해 가능한 분리 밸브(150)를 포함할 것이다. 2개의 풍선(130' 및 130")은 팽창된 상태에 있을 그들이 캡슐의 단부 부분에 피팅되는 것을 허용하는 절반 돔 형상(130hs)을 각각 가질 수 있다. 하나의 풍선은 화학 반응제(들)(165)(예를 들어, 중탄산나트륨, 구연산 등)를 함유하고 다른 풍선은 액상수(168)를 함유할 수 있어서, 밸브가 분해될 때 2개의 성분은 혼합되어 하나 또는 두 풍선(130' 및 130")을 팽창시키고 차례로, 얼라이너 풍선(160)을 팽창시키는 가스를 형성한다.

[0149] 또 다른 대안적인 실시형태에서, 풍선(130)은 다수의 구획(130c)을 갖도록 형성되거나 달리 구성되는, 다중-구획 풍선(130mc)을 포함할 수 있다. 전형적으로, 구획(130c)은 도 14a의 실시형태에 도시된 바와 같이 분리 밸브(150) 또는 다른 분리 수단(150)에 의해 분리되는 적어도 제1 및 제2 구획(134 및 135)을 포함할 것이다. 많은 실시형태에서, 구획(134 및 135)은 분리 밸브(150)가 전형적으로 배치될 곳인 그들 사이에 적어도 작은 연결 섹션(136)을 가질 것이다. 액체(168), 전형적으로 물은 도 14a의 실시형태에 도시된 바와 같이 제1 구획(134)에 배치되고 하나 이상의 반응제(165)는 제2 구획(135)에 배치될 수 있다(이는 전형적으로 고체이지만 액체가 또한 사용될 수 있다). 밸브(150)가 (예를 들어, 소장 내의 유체에 의해 야기되는 분해로부터) 개방될 때, 액체(168)는 구획(135)으로 들어가고(또는 반대로 또는 둘 다), 반응제(들)(165)는 액체와 혼합되고 풍선(130)을 팽창시키는 이산화탄소와 같은 가스(169)를 생성하며 이는 차례로 풍선(160 및 172) 중 하나 이상을 팽창시키기 위해 사용될 수 있다.

[0150] 반응제(165)는 전형적으로 적어도 제1 및 제2 반응제(166 및 167) 예를 들어, 구연산과 같은 산 및 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨과 같은 염기를 포함할 것이다. 본원에 논의된 바와 같이, 다양한 실시형태에서 그들은 (구획(134 및 135) 또는 반부(130' 및 130")를 포함하는) 풍선(130) 및 풍선(160) 중 하나 이상에 배치될 수 있다. 생성물에 의해 불활성 가스를 생성하는 산 및 염기의 다른 조합을 포함하는 추가적인 반응제가 또한 고려된다. 구연산 및 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨을 사용하는 실시형태의 경우, 2개의 반응제 사이의 비율(예를 들어, 구연산 대 중탄산칼륨)은 약 1:1 내지 약 1:4의 범위에 있을 수 있으며, 약 1:3의 특정 비율을 갖는다. 바람직하게는, 고체 반응제(165)는 흡수된 물을 거의 또는 전혀 갖지 않는다. 따라서, 반응제, 예컨대 중탄산나트륨 또는 중탄산칼륨 중 하나 이상은 풍선(130) 내에 배치되기 전에 (예를 들어, 진공 건조에 의해) 사전-건조될 수 있다. 다른 산, 예를 들어, 아세트 산 및 염기를 포함하는 다른 반응제(165)이 또한 고려된다. 반응제의 조합을 포함하는 특정 반응제(165)의 양은 풍선의 팽창된 볼륨 및 이상적인 가스 법칙(예를 들어, $PV = nRT$)뿐만 아니라 특정 화학 반응에 대한 공지된 화학양론적 방정식을 사용하여 특정 압력을 생성하도록 선택될 수 있다. 특정 실시형태에서, 반응제의 양은 풍선(130, 160 및 172) 중 하나 이상에 대해 선택된 압력을 생성하도록 선택될 수 있어서: i) 장벽으로의 특정 침투 깊이를 달성하고; 풍선(130, 160 및 172) 중 하나 이상에 대한 특정 직경을 생성하고; iii) 장벽(IW)에 대해 선택된 양의 힘을 가한다. 특정 실시형태에서, 반응제(예를 들어, 구연산 및 중탄산칼륨)의 양 및 비율은 10 psi 내지 15 psi의 범위에서 풍선(130, 160 및 172) 중 하나 이상의 압력을 달성하도록 선택될 수 있으며, 더 작은 및 더 큰 압력이 고려된다. 다시, 이러한 압력을 달성하기 위한 반응제의 양 및 비율은 공지된 화학양론적 방정식을 사용하여 결정될 수 있다.

[0151] 가스(169)를 생성하기 위해 화학 반응제(165)를 사용하는 본 발명의 다양한 실시형태에서, 화학 반응제는 단독으로 또는 전개 풍선(130)과의 조합으로 얼라이너 풍선(160) 및 전달 풍선(172)을 포함하는 전달 메커니즘(170) 중 하나 또는 둘 다를 전개하기 위한 전개 엔진(180)을 포함할 수 있다. 전개 엔진(180)은 또한 2개의 전개 풍선(130 및 130")(도 13b에 도시된 바와 같은 이중 돔 구성), 또는 도 14a에 도시된 바와 같은 다중 구획 풍선(130mc)을 사용하는 실시형태를 포함할 수 있다. 전개 엔진(180)의 다른 형태는 또한 팽창 가능한 압전 물질(전압의 인가에 의해 팽창됨), 스프링 및 다른 형상 기억 물질 그리고 다양한 열적 팽창 가능한 물질의 사용과 같은 다양한 본 발명의 실시형태에 의해 고려된다.

[0152] 팽창 가능한 풍선(130, 160 및 172) 중 하나 이상은 또한 전형적으로 팽창 후 풍선을 수축시키는 역할을 하는 수축 밸브(159)를 포함할 것이다. 수축 밸브(159)는 특정 풍선 내의 가스의 탈출을 위한 개구 또는 채널을 생성하기 위해 소장 내의 유체 및/또는 풍선의 구획 중 하나 내의 액체에 노출 시 분해되도록 구성되는 생분해성 물

질을 포함할 수 있다. 바람직하게는, 수축 밸브(159)는 수축 밸브가 분해되기 전에 풍선(130, 160 및 172)의 팽창을 위한 충분한 시간을 허용하기 위해 밸브(150)보다 더 느린 속도에서 분해되도록 구성된다. 다양한 실시형태에서, 구획화된 풍선(130)의, 수축 밸브(159)는 도 14a의 실시형태에 도시된 바와 같이 풍선의 단부 부분(131) 상에 위치되는 분해 가능한 섹션(139)에 대응할 수 있다. 이러한 및 관련된 실시형태에서, 분해 가능한 섹션(139)이 액체에 대한 노출로부터 분해될 때, 풍선 벽(132)은 신속한 수축의 높은 보증을 제공하기 위해 인열되거나 달리 부서진다. 다수의 분해 가능한 섹션(139)은 풍선 벽(132) 내의 다양한 위치에 배치될 수 있다.

[0153] 풍선(172)의 다양한 실시형태에서, 수축 밸브(159)는 도 13b의 실시형태에 도시된 바와 같이 (얼라이너 풍선에 결합되는 단부에 대항하는) 전달 풍선(172)의 단부(172e)에 부착되는 튜브 밸브(173)에 대응할 수 있다. 튜브 밸브(173)는 소장 내의 유체와 같은 유체에 노출 시 분해되는 말토오스와 같은 물질(173m)로 선택된 위치(173l)에서 방해되는 내강을 갖는 중공 튜브(173t)를 포함한다. 튜브(173t) 내의 방해 물질(173m)의 위치(173l)는 방해 물질이 밸브(173)를 개방하기 위해 용해되기 전에 전달 풍선(172)이 팽창되고 조직 침투 부재(40)를 장벽(IW)으로 전달하기에 충분한 시간을 제공하도록 선택된다. 전형적으로, 이것은 튜브(173t)의 단부(173e)에 가까이 있을 것이지만, 그것이 물질(173m)에 도달하기 전에 액체가 튜브 내강으로 스며들어야 하는 시간을 허용하기에는 전적으로 그렇지 않을 것이다. 하나 이상의 실시형태에 따르면, 일단 수축 밸브(173)가 개방되면, 그것은 많은 실시형태에서, 3개 모두가 유체적으로 연결되므로(얼라이너 풍선은 전달 풍선(172)에 유체적으로 연결되고 전개 풍선(130)은 얼라이너 풍선(160)에 연결됨) 전달 풍선(172)을 수축시키는 역할을 할 뿐만 아니라 얼라이너 풍선(160) 및 전개 풍선(130)을 수축시키는 역할을 한다. 수축 밸브(173)의 개방은 수축 밸브가 소장 내의 액체에 양호한 노출을 갖도록 얼라이너 풍선(160)의 팽창에 의해 캡슐(120)로부터 강제되는 전달 풍선(172)의 단부(172e) 상에 그것을 배치시킴으로써 용이하게 될 수 있다. 유사한 튜브 수축 밸브(173)는 또한 얼라이너 풍선(162) 및 전개 풍선(130) 중 하나 또는 둘 다 상에 위치될 수 있다. 이러한 이후의 2개의 경우에서, 튜브 밸브 내의 방해 물질은 전달 풍선(172)의 팽창 및 장벽으로의 조직 침투 부재(140)의 진행을 위한 충분한 시간을 허용하기 위해 기간에 걸쳐 분해되도록 구성될 수 있다.

[0154] 추가적으로, 보형용 수축을 위한 추가 백업으로서, 하나 이상의 천자(puncture) 요소(182)는 풍선(예를 들어, 풍선(130, 160, 및 172))이 완전히 팽창할 때 그것이 천자 요소(182)를 접촉하고 이에 의해 천자되도록 캡슐의 내부 표면(124)에 부착될 수 있다. 천자 요소(182)는 침예한 틈을 갖는 표면(124)으로부터 짧은 돌출부를 포함할 수 있다. 풍선 수축을 위한 수단의 다른 대안적인 또는 추가적인 실시형태에서, 조직 침투 부재(140) 중 하나 이상은 풍선(172)의 벽(172w)에 직접적으로 결합되고 그들이 분리될 때 풍선으로부터 멀리 떼어지도록 구성될 수 있어서, 그 과정에서 풍선 벽을 인열시킨다.

[0155] 이제, 조직 침투 부재(140)의 논의가 제시될 것이다. 조직 침투 부재(140)는 다양한 약물 및 다른 치료제(101), 하나 이상의 약제학적 부형제(예를 들어, 붕괴제, 안정화제 등) 및 하나 이상의 생분해성 중합체로부터 제조될 수 있다. 나중 물질은 원하는 구조적 및 물질적 특성을 침투 부재에 부여하도록 선택될 수 있다(예를 들어, 장벽으로의 삽입을 위한 컬럼(column) 강도, 또는 약물의 방출을 조절하기 위한 다공성 및 친수성). 이제 도 18a 내지 도 18f를 참조하면, 많은 실시형태에서, 침투 부재(140)는 도 18a의 실시형태에 도시된 바와 같이 장벽의 조직을 용이하게 침투하기 위해 샤프트(144) 및 바늘 팁(145) 또는 다른 침예한 팁(145)을 갖도록 형성될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 팁(145)은 도 18c의 실시형태에 도시된 바와 같이 투관침(trocar) 형상을 갖는다. 팁(145)은 팁의 경도 및 조직 침투 특성을 증가시키는 자당 또는 다른 당류와 같은, 다양한 분해 가능한 물질을 (팁의 바디 내에 또는 코팅으로서) 포함할 수 있다. 일단 장벽에 배치되면, 침투 부재(140)는 약물 또는 다른 치료제(101)가 그러한 유체에서 용해되고 혈류로 흡수되도록 벽 조직 내의 간질(interstitial) 유체에 의해 분해된다. 조직 침투 부재(140)의 크기, 형상 및 화학적 조성 중 하나 이상은 수 초, 수 분 또는 심지어 수 시간에서 약물(101)의 용해 및 흡수를 허용하도록 선택될 수 있다. 특정 실시형태에서, 용해의 속도는 약제학적 기술 분야에 공지된 다양한 붕괴제의 사용을 통해 조절될 수 있다. 붕괴제의 예는 나트륨 녹말 글리콜레이트과 같은 다양한 녹말 및 카복시메틸 셀룰로오스와 같은 다양한 가교 중합체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 붕괴제의 선택은 소장의 벽 내의 환경에 대해 특히 조정될 수 있다.

[0156] 조직 침투 부재(140)는 또한 전형적으로 진행 후 장벽(IW)의 조직 또는 주변 조직(예를 들어, 복막 벽) 내에 침투 부재를 유지시키기 위해 바브 또는 후크와 같은 하나 이상의 조직 유지 특징(143)을 포함할 것이다. 유지 특징(143)은 도 18a 및 도 18b의 실시형태에 도시된 바와 같이 부재 샤프트(144) 주위에 및 이를 따라 대칭적으로 또는 달리 분포되는 2개 이상의 바브와 같이 조직 유지를 향상시키기 위해 다양한 패턴(143p)으로 배열될 수 있다. 추가적으로, 많은 실시형태에서, 침투 부재는 또한 전달 메커니즘(170) 상의 커플링 구성요소에 대한 부착을 위해 리세스 또는 다른 메이팅 특징(mating feature)(146)을 포함할 것이다.

- [0157] 조직 침투 부재(140)는 바람직하게는 플랫폼(175)(또는 전달 메커니즘(170)의 다른 구성요소)에 분리 가능하게 결합되도록 구성됨으로써, 조직 침투 부재(140)의 장벽으로의 진행 후에, 침투 부재는 풍선으로부터 분리된다. 분리 가능성은 다음을 포함하는 다양한 수단에 의해 구현될 수 있다: i) 플랫폼(175) 내의 개구(174)와 부재 샤프트(144) 사이의 안락함 또는 핏; ii) 침투 부재(140) 상의 조직 유지 특징(143)의 구성 및 배치; 및 iii) 샤프트(144)의 장벽으로의 침투 깊이. 이러한 인자 중 하나 이상을 사용하여, 침투 부재(140)는 풍선 수축(유지 특징(143)은 풍선이 수축하거나 또는 달리 장벽으로부터 멀리 후퇴함에 따라 조직에 침투 부재(140)를 유지함) 및/또는 소장의 연동 수축에 의해 캡슐(120) 상에 가해지는 힘의 결과로서 분리되도록 구성된다.
- [0158] 특정 실시형태에서, 장벽(IW) 또는 주변 조직(예를 들어, 복막 벽) 내의 조직 침투 부재(140)의 분리 가능성 및 유지는 도 18c의 실시형태에 도시된 바와 같이 조직 침투 부재 샤프트(144)가 역 테이퍼(144t)를 갖도록 구성함으로써 강화될 수 있다. 샤프트(144) 상의 테이퍼(144t)는 샤프트 상의 장벽으로부터의 연동 수축력의 인가가 내측으로 강제되는(예를 들어, 내측으로 압착되는) 샤프트를 야기하도록 구성될 수 있다. 이는 샤프트를 장벽 내측으로 강제하도록 작용하는 직교력(OF)으로 측방향으로 인가된 연동력(PF)의 샤프트 테이퍼(144t)에 의한 변환으로 인한 것이다. 사용시, 그러한 역 테이퍼형 샤프트 구성은 풍선(172)의 수축 시 플랫폼(175)(또는 전달 메커니즘(170)의 다른 구성요소)로부터 분리되도록 장벽 내에 조직 침투 부재(140)를 유지시키는 역할을 한다. 추가적인 실시형태에서, 역 테이퍼형 샤프트를 갖는 조직 침투 부재(140)는 또한 일단 삽입되면 장벽(IW) 내의 조직 침투 부재의 유지를 더 향상시키기 위해 하나 이상의 유지 특징(143)을 포함할 수 있다.
- [0159] 위에 논의된 바와 같이, 다양한 실시형태에서, 조직 침투 부재(140)는 IgG와 같은 다양한 항체를 포함하는 다수의 약물 및 다른 치료제(101)로부터 제조될 수 있다. 또한, 하나 이상의 실시형태에 따르면, 조직 침투 부재는 약물/치료제(101)로부터 전체적으로 제조될 수 있거나 또한 다른 구성 성분, 예를 들어, 다양한 약제학적 부형제(예를 들어, 바인더, 방부제, 붕괴제 등), 원하는 기계적 특성을 부여하는 중합체 등을 가질 수 있다. 또한, 다양한 실시형태에서, 하나 이상의 조직 침투 부재(140)는 다른 조직 침투 부재로부터 동일한 또는 상이한 약물(101)(또는 다른 치료제)을 운반할 수 있다. 전자 구성은 더 큰 양의 특정 약물(101)의 전달을 허용하는 반면, 후자는 다수의 약물의 실질적 동시 전달을 요구하는 약물 치료 요법(regime)을 용이하게 하기 위해 2개 이상의 상이한 약물이 거의 동시에 장벽으로 전달되는 것을 허용한다. 다수의 전달 어셈블리(178)(예를 들어, 2개, 즉 풍선(172)의 각각의 면 상에 1개)를 갖는 디바이스(110)의 실시형태에서, 제1 어셈블리(178')는 제1 약물(101)을 갖는 조직 침투 부재를 운반할 수 있고 제2 어셈블리(178'')는 제2 약물(101)을 갖는 조직 침투 부재를 운반할 수 있다.
- [0160] 전형적으로, 조직 침투 부재(140)에 의해 운반되는 약물 또는 다른 치료제(101)는 조직 침투 부재(140)를 형성하기 위해 생분해성 물질(105)과 혼합될 것이다. 물질(105)은 PLGA, 셀룰로오스와 같은 하나 이상의 생분해성 중합체뿐만 아니라, 말토오스와 같은 당류 또는 본원에 설명되거나 기술 분야에 공지된 다른 생분해성 물질을 포함할 수 있다. 그러한 실시형태에서, 침투 부재(140)는 약물(101) 및 생분해성 물질(105)의 실질적 불균질 혼합물을 포함할 수 있다. 대안적으로, 조직 침투 부재(140)는 생분해성 물질(105)로부터 실질적으로 형성되는 일 부분(141) 및 도 18d의 실시형태에 도시된 바와 같이 약물(101)로부터 형성되거나 이를 함유하는 별도의 섹션(142)을 포함할 수 있다. 하나 이상의 실시형태에서, 섹션(142)은 약물(101)의 펠릿, 슬러그, 실린더 또는 다른 형상화된 섹션(142s)에 대응할 수 있다. 형상화된 섹션(142s)은 그 다음 도 18e 및 도 18f의 실시형태에 도시된 바와 같이 조직 침투 부재(140) 내의 공동(142c)으로 삽입되는 별도의 섹션으로서 사전-형성될 수 있다. 대안적으로, 섹션(142s)은 약물 제제(100)를 공동(142c)에 추가함으로써 형성될 수 있다. 약물 제제(100)가 공동(142c)에 추가되는 실시형태에서, 제제는 공동(142c)으로 부어지거나 주입되는 분말, 액체, 또는 젤로서 첨가될 수 있다. 형상화된 섹션(142s)은 약물(101) 그 자체 또는 약물(101) 및 하나 이상의 바인더, 방부제, 붕괴제 및 다른 부형제를 함유하는 약물 제제로 형성될 수 있다. 적절한 바인더는 폴리에틸렌 글리콜(PEG) 및 기술 분야에 공지된 다른 바인더를 포함한다. 다양한 실시형태에서, PEG 또는 다른 바인더는 섹션(142s)의 약 10% 중량 퍼센트 내지 90% 중량 퍼센트의 범위에서 포함할 수 있으며, 약 25 중량 퍼센트 내지 90 중량 퍼센트의 인슐린 제제에 대해 바람직한 실시형태를 갖는다. 바인더에 대해 사용될 수 있는 다른 부형제는 PLA, PLGA, 시클로덱스트린, 셀룰로오스, 메틸 셀룰로오스, 말토오스, 텍스트린, 자당 및 PGA를 포함할 수 있다. 섹션(142) 내의 부형제의 중량 퍼센트에 대한 추가 정보는 표 1에서 발견될 수 있다. 논의의 용이성을 위해, 섹션(142)은 표에서 펠릿으로서 지칭되지만, 표 내의 데이터는 또한 본원에 설명되는 섹션(142)의 다른 실시형태에 적용 가능하다.
- [0161] 다양한 실시형태에서, 조직 침투 부재(140)의 중량은 범위가 약 10 mg 내지 15 mg 사이일 수 있으며, 더 큰 또는 더 작은 중량이 고려된다. 말토오스로부터 제조되는 조직 침투 부재(140)의 실시형태의 경우, 중량은 범위가

약 11 mg에서 14 mg까지 이를 수 있다. 다양한 실시형태에서, 약물(101) 및 원하는 전달 투여량에 따라, 부재(140) 내의 약물의 중량 퍼센트는 범위가 약 0.1%에서 약 15%까지 이를 수 있다. 예시적 실시형태에서, 이러한 중량 퍼센트는 말토오스 또는 PLGA로부터 제조되는 부재(140)의 실시형태에 대응하며, 그러나 그들은 또한 부재(140)의 제조에 사용되는 임의의 생분해성 물질(105)에 적용 가능하다. 부재(140) 내의 약물 또는 다른 치료제(101)의 중량 퍼센트는 약물의 구조적 및 화학양론적 안정성을 제공하고 또한 신체의 혈액 또는 다른 조직 내의 약물의 원하는 농도 프로파일을 달성하기 위해서 뿐만 아니라 원하는 투여량에 따라 조절될 수 있다. 기술 분야에 공지된 (예를 들어, 아레니우스 방정식(Arrhenius equation)을 사용하는) 다양한 안정성 시험 및 모델 및/또는 약물 화학적 분해의 공지된 속도는 중량 퍼센트 범위에서 특정 조절을 하기 위해 사용될 수 있다. 표 1은 인슐린에 대한 투여량 및 중량 퍼센트 범위 및 조직 침투 부재(140)에 의해 전달될 수 있는 다른 약물의 수에 대한 투여량 및 중량 퍼센트 범위를 나열한다. 일부 경우에서, 표는 투여량에 대한 단일 값뿐만 아니라 범위를 나열한다. 이러한 값은 예시적이고 청구범위를 포함하는 본원에 인용되는 다른 값이 또한 고려된다는 점이 이해되어야 한다. 또한, 본 발명의 실시형태는 또한 예를 들어, ± 1, ± 5, ± 10, ± 25, 및 심지어 더 큰 변화를 포함하는 이러한 값 주위의 변화를 또한 고려한다. 그러한 변화는 특정 값 또는 값의 변화를 청구하는 실시형태의 범위 내에 속하도록 고려된다. 표는 또한 다양한 약물 및 다른 치료제에 대한 섹션(142) 내의 약물의 중량 백분율을 나열하며, 여기서 논의의 용이성을 위해, 섹션(142)은 펠릿으로서 지칭된다. 다시, 본 발명의 실시형태는 위에 설명되는 변화를 고려한다.

표 1

표 1

약물	Capsule**을 통한 투여량	바늘 내의 약물의 중량%
인슐린	4-9 유닛, 5-30 유닛, 1-50 유닛	2 - 15%
엑세나타이드	1-10 ug, 1-20 ug, 10 ug	<1%, 0.1 - 1 %
리라글루타이드	0.1-1 mg, 0.5-2 mg, 0.6 mg	3 - 6%
프람린티드	15 - 120 ug	0.1 - 1 %
성장 호르몬	0.2 - 1 mg, 0.1-4 mg	2 - 10%
소마토스타틴 및 유사체	50 - 600 ug, 10-100 ug	0.3 - 8%
GnRH 및 유사체	0.3 - 1.5 mg, 0.1 -2 mg	2 - 15%
바소프레신	2 - 10 유닛	<1%, 0.1 - 1 %
PTH 및 유사체	0.1 내지 10 ug, 10-30 ug, 20 ug	1 - 2%
인터페론 및 유사체		
1. 다발성 경화증의 경우	0.03 - 0.25 mg	0.1 - 3%
2. Hep B 및 Hep C 의 경우	6 -20 ug	0.05 - 0.2 %
아달리주맙	1-5 mg, 2-4 mg	8 - 12%
인플릭시맙	1-10, 5 mg	8 - 12 %
에타네르셉트	1-5 mg, 3 mg	8- 12 %
나탈리주맙	1-5 mg, 3 mg	8 - 12 %

[0162]

[0163]

조직 침투 부재(140)는 기술 분야에 공지된 하나 이상의 중합체 및 약제학적 제조 기술을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, (생분해성 물질(105)을 갖거나 갖지 않은) 약물(101)은 고체 형태이고 그 다음 하나 이상의 결합제가 첨가된 상태에서 성형, 압밀 또는 다른 유사 방법을 사용하여 조직 침투 부재(140)의 형상으로 형성될 수 있다. 대안적으로, 약물(101) 및/또는 약물 제제(100)는 고체 또는 액체 형태이고 그 다음 생분해성 물질(105)에 액체 형태로 첨가될 수 있고 그 다음 혼합물은 중합체 기술 분야에 공지된 성형 또는 다른 형성 방법을

사용하여 침투 부재(140)로 형성된다.

[0164] 바람직하게는, 약물 또는 다른 치료제(101) 및 분해 가능한 물질(105)을 포함하는 조직 침투 부재(140)의 실시 형태는 다양한 펄사이드 및 단백질과 같은 약물을 포함하는 약물의 임의의 실질적인 열분해를 생성하지 않는 온도에서 형성된다. 이는 기술 분야에 공지된 상온 경화 중합체 및 상온 성형 및 용매 증발 기술의 사용을 통해 달성될 수 있다. 특정 실시형태에서, 조직 침투 부재 내의 열적으로 분해된 약물 또는 다른 치료제의 양은 바람직하게는 중량당 약 10% 미만 및 보다 바람직하게는, 5% 미만 및 더 보다 바람직하게는 1% 미만이다. 특정 약물에 대한 열분해 온도(들)은 기술 분야에 공지된 방법을 사용하여 공지되거나 결정될 수 있고 그 다음 이 온도는 약물 열분해의 온도 및 연관된 레벨을 최소화하기 위해 특정 중합체 처리 방법(예를 들어, 성형, 경화 용매 증발 방법 등)을 선택 및 조정하도록 사용될 수 있다.

[0165] 전달 메커니즘(170)의 설명이 제공될 것이다. 전형적으로, 메커니즘은 도 16a 및 도 16b의 실시형태에 도시된 바와 같이 전달 풍선(172)에 부착되는 (조직 침투 부재(140)를 함유하는) 전달 어셈블리(178)를 포함할 것이다. 전달 풍선의 팽창은 벽으로 조직 침투 부재(140)를 삽입하기 위해 전달 어셈블리(172)를 캡슐로부터 밖으로 그리고 장벽(IW)으로 체결하기 위한 기계력을 제공한다. 다양한 실시형태에서, 전달 풍선(172)은 2개의 상대적 평탄 면(172f)이 관절식 아코디언형 바디(172b)에 의해 연결되는 세장형 형상을 가질 수 있다. 평탄 면(172f)은 조직 침투 부재(TPM)(140)를 장벽으로 삽입하기 위해 풍선(172)의 팽창 시 장벽(IW)에 대해 가압하도록 구성될 수 있다. TPM(140)은 (자체적으로 또는 아래에 설명되는 전달 어셈블리(178)의 일부로서) 장벽의 대향 측면 상에 TPM(140)을 함유하는 약물의 삽입을 허용하기 위해 풍선(172)의 일면 또는 양면(172f) 상에 위치될 수 있다. 풍선(172)의 면(172f)은 각각의 면 상에 TPM(140)을 함유하는 다수의 약물의 배치를 허용하기 위해 충분한 표면적을 가질 수 있다.

[0166] 이제 도 19를 참조하면, 전달 어셈블리(178)의 조립에 대한 설명이 이제 제공될 것이다. 제1 단계(300)에서, 하나 이상의 조직 침투 부재(140)는 지지 플랫폼(175)(또한 플랫폼(175)으로서 공지됨)에 대응할 수 있는 생분해성 진형 구조(175)에 분리 가능하게 결합될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 플랫폼(175)은 단계(300)에 도시된 바와 같이 부재(140)의 삽입을 위한 하나 이상의 개구(174)를 포함한다. 개구(174)는 부재가 장벽으로 침투 시에 플랫폼으로부터 부재의 분리를 허용하면서 풍선(172)의 팽창 전에 플랫폼(175)에 부재(140)의 삽입 및 유지를 허용하도록 크기화된다. 그 다음, 지지 플랫폼(175)은 단계(301)에 도시된 바와 같이 운반 구조(176) 내에 위치될 수 있다. 운반 구조(176)는 공동 또는 개구(176c)를 정의하는 측면 벽(176s) 및 하단 벽(176b)을 갖는 우물 구조(176)에 대응할 수 있다. 플랫폼(175)은 바람직하게는 접착제 또는 기술 분야에 공지된 다른 접합 방법을 사용하여 하단 벽(176b)의 내부 표면에 부착된다. 우물 구조(176)는 다양한 중합체 물질을 포함할 수 있고 중합체 처리 기술 분야에 공지된 진공 성형 기술을 사용하여 형성될 수 있다. 많은 실시형태에서, 개구(176o)는 단계(302)에 도시된 바와 같이 보호 필름(177)으로 커버될 수 있다. 보호 필름(177)은 여전히 조직 침투 부재(140)가 아래에 설명되는 바와 같이 필름을 침투하는 것을 허용하는 동안에 습도 및 산화로부터 조직 침투 부재(140)를 보호하는 배리어(barrier)로서 기능하도록 선택되는 특성들을 갖는다. 필름(177)은 바람직하게는 소장에서 생분해성이고/이거나 소화관을 통해 불활성으로 통과되도록 구성되는 다양한 물 및/또는 산소 불투과성 중합체를 포함할 수 있다. 그것은 또한 특정 층이 주어진 물질, 예를 들어, 산소, 수증기 등에 대한 불투과성을 위해 선택되는 다중(multi-ply) 구조를 가질 수 있다. 사용시, 보호 필름(177)을 이용하는 실시형태는 조직 침투 부재(140)에서 치료제(101)의 유통기간, 및 차례로, 디바이스(110)의 유통 기간을 증가시키는 역할을 한다. 집합적으로, 지지 플랫폼(175) 부착 조직 침투 부재(140), 우물 구조(176), 및 필름(177)은 전달 어셈블리(178)를 포함할 수 있다. 조직 침투 부재(140) 또는 다른 약물 전달 수단에 함유되는 하나 이상의 약물 또는 치료제(101)를 갖는 전달 어셈블리(178)는 나중에 디바이스(110)의 제조를 사전-제조되고, 저장되고 그 후에 사용될 수 있다. 어셈블리(178)의 유통 기간은 밀봉된 어셈블리(178)의 공동(176c)을 질소와 같은 불활성 가스로 충전함으로써 더 향상될 수 있다.

[0167] 도 16a 및 도 16b를 다시 참조하면, 어셈블리(178)는 풍선(172)의 일면 또는 양면(172f) 상에 위치될 수 있다. 바람직한 실시형태에서, 어셈블리(178)는 풍선(172)의 팽창 시 장벽(IW)의 대향 측면에 실질적으로 동일한 분포의 힘을 제공하기 위해 (도 16a에 도시된 바와 같이) 양면(172f) 상에 위치된다. 어셈블리(178)는 접착제 또는 중합체 기술 분야에 공지된 다른 접합 방법을 사용하여 면(172f)에 부착될 수 있다. 풍선(172)의 팽창 시, TPM(140)은 그들이 풍선(172)의 수축 시 플랫폼(175)으로부터 분리되도록 필름(177)을 통해 침투하고, 장벽(IW)에 진입하고 TPM(140)의 유지 요소(143) 및/또는 다른 유지 특징(예를 들어, 역 테이퍼형 샤프트(144t))에 의해 거기에 유지된다.

[0168] 다양한 실시형태에서, 풍선(130, 160 및 172) 중 하나 이상은 캡슐의 내부 볼륨(124v) 내에 공간을 보존하기 위

해 폴딩되거나, 접히거나(furled) 또는 다른 원하는 구성으로 캡슐(120) 내부에 포장될 수 있다. 폴딩은 의료 풍선 기술 분야에 공지된 사전 형성된 주름 또는 폴딩 특징 또는 방법을 사용하여 수행될 수 있다. 특정 실시형태에서, 풍선(130, 160 및 172)은 다음 중 하나 이상을 달성하기 위해 선택된 방향으로 폴딩될 수 있다: i) 공간을 보존하는 것, ii) 특정 팽창된 풍선의 원하는 방향을 생성하는 것; 및 iii) 풍선 팽창의 원하는 순서를 용이하게 하는 것. 도 15a 내지 도 15f에 도시된 실시형태는 폴딩 방법 및 다양한 폴딩 배열의 실시형태를 예시한다. 그러나, 이러한 폴딩 배열 및 결과 풍선 방향은 예시적이고 다른 것이 또한 이용될 수 있다는 점이 이해되어야 한다. 이러한 및 관련된 실시형태에서, 폴딩은 수동으로, 자동화된 기계 또는 두 조합에 의해 수행될 수 있다. 또한, 많은 실시형태에서, 폴딩은 도 13a 및 도 13b의 실시형태에 도시된 바와 같이 풍선(130, 160, 및 170)을 포함하는 단일 멀티-풍선 어셈블리(7)(본원에서 어셈블리(7)); 밸브 챔버(158) 및 다양한 연결 튜브(162)를 사용함으로써 용이하게 될 수 있다. 도 13a는 풍선(130)에 대해 단일 돔 구조를 갖는 어셈블리(7)의 일 실시형태를 도시하는 반면, 도 13b는 풍선(130)에 대해 이중 풍선/돔 구조를 갖는 어셈블리(7)의 실시형태를 도시한다. 어셈블리(7)는 중합체 처리 기술 분야에 공지된 다양한 진공 성형 방법 및 다른 관련된 방법을 사용하여 원하는 형상으로 진공-형성되는 박막 중합체 필름을 사용하여 제조될 수 있다. 적절한 중합체 필름은 약 0.003 내지 약 0.010"의 범위에 있는 두께를 갖는 폴리에틸렌 필름을 포함하며, 0.005"의 특정 실시형태를 갖는다. 바람직한 실시형태에서, 어셈블리는 어셈블리의 하나 이상의 구성요소(예를 들어, 풍선(130 및 160) 등)를 접합시키기 위한 필요성을 제거하기 위해 단일(unitary) 구조를 갖도록 제조된다. 그러나, 어셈블리(7)가 이때 중합체/의료 디바이스 기술 분야에 공지된 다양한 접합 방법을 사용하여 접합되는 다수의 부분(예를 들어, 반부), 또는 구성요소(예를 들어, 풍선)로부터 제조되는 것이 또한 고려된다.

[0169] 이제 도 15a 내지 도 15f, 도 16a 내지 도 16b 및 도 17a 내지 도 17b를 참조하면, 제1 폴딩 단계(210)에서, 풍선(160)은 밸브 피팅(158) 상으로 폴딩되며 풍선(172)은 프로세스에서 밸브 피팅(158)의 대향 측면에 플립 오버된다(도 15a). 그 다음, 단계(211)에서, 풍선(172)은 풍선(160) 및 밸브(158)의 폴딩된 조합에 직각으로 폴딩된다(도 15b 참조). 그 다음, 풍선(130)의 이중 돔 실시형태에 대한 단계(212)에서, 풍선(130)의 2개의 반부(130' 및 130")는 서로 상으로 폴딩되어, 밸브(150)가 노출되도록 한다(도 15c 참조, 풍선(130)이 자체 상으로 폴딩 오버되는 단일 돔 실시형태의 경우, 도 15e 참조). 최종 폴딩 단계(213)가 수행될 수 있으며 그것에 의해 폴딩된 풍선(130)은 밸브 피팅(158) 및 풍선(160)의 대향 측면에 180° 초과 폴딩되어 도 15e에 도시된 이중 돔 구성에 대한 최종 폴딩된 어셈블리(8) 및 도 15e 및 도 15f에 도시된 단일 돔 구성에 대한 최종 폴딩된 어셈블리(8')를 산출한다. 그 다음, 하나 이상의 전달 어셈블리(178)는 단계(214)에서의 어셈블리(8)(전통적으로 풍선(72)의 2개의 면(72f)인)에 부착되어 (도 16a 및 도 16b의 실시형태에 도시된) 최종 어셈블리(9)를 산출하며 이는 그 다음 캡슐(120)로 삽입된다. 삽입 단계(215) 후에, 삽입된 어셈블리(9)를 갖는 디바이스(110)의 최종 조립 버전은 도 17a 및 도 17b에 도시된다.

[0170] 이제 도 20a 내지 도 20i를 참조하면, 약제(101)를 소장 또는 대장의 벽과 같은 GI 관 내의 부위에 전달하기 위해 디바이스(110)를 사용하는 방법의 설명이 제공될 것이다. 단계 및 그 순서는 예시적이고 다른 단계 및 순서가 또한 고려된다는 점이 이해되어야 한다. 디바이스(110)가 소장(SI)에 진입한 후, 캡 코팅(120c')은 도 20b의 단계(400)에 도시된 바와 같이 캡(120p')의 분해를 야기하는 상부 소장 내의 염기성 pH에 의해 분해된다. 그 다음, 밸브(150)는 도 20c의 단계(401)에 도시된 바와 같이 밸브가 분해되기 시작하게 하는 소장 내의 유체에 노출된다. 그 다음, 단계(402)에서, 풍선(130)은 도 20d에 도시된 바와 같이 (가스(169)의 생성으로 인해) 팽창한다. 그 다음, 단계(403)에서, 풍선(160)의 섹션(160')은 도 20e에 도시된 바와 같이 캡슐 바디로부터 어셈블리(178)를 푸시하는 것을 개시하기 위해 팽창하기 시작한다. 그 다음, 단계(404)에서, 풍선(160)의 섹션(160' 및 160")은 도 20f에 도시된 바와 같이 소장의 측방향 축(LAI)과 캡슐의 측방향 축(120AL)을 정렬시키는 역할을 하기 위해 캡슐 길이(1201)를 연장하는 캡슐 바디로부터 어셈블리(178)를 완전히 푸시하도록 완전히 팽창된다. 이러한 시간 동안, 밸브(155)는 (풍선이 완전히 팽창하였고 가스(169)가 가야할 다른 공간이 없다는 사실로 인해) 풍선(60) 내의 증가된 압력으로부터 실패하기 시작한다. 그 다음, 단계(405)에서, 밸브(155)는 완전히 개방되어, 풍선(172)을 팽창시키며 이는 그 다음 도 20g에 도시된 바와 같이 장벽(IW)으로 방사상 외측으로 (바디(120p)로부터 완전히 푸시된) 현재 완전히 노출된 어셈블리(178)를 푸시한다. 그 다음, 단계(406)에서, 풍선(172)은 도 20h에 도시된 바와 같이 계속 팽창하여 현재 조직 침투 부재를 장벽(IW)으로 진행시킨다. 그 다음, 단계(407)에서, 풍선(172)은, (풍선(160 및 130)과 함께) 수축되어 장벽(IW)에 유지되는 조직 침투 부재를 다시 끌어당기고 남겨 둔다. 또한, 캡슐의 바디 부분(120p")은 디바이스(110)의 다른 생분해성 부분과 함께 (코팅(120c")의 분해로 인해) 완전히 분해되었다. 분해되지 않은 임의의 부분은 소화로부터의 연동 수축에 의해 소장을 통해 원위로 운반되고 궁극적으로 배설된다.

[0171] 본 발명의 약동학적 특징 및 파라미터

[0172] 이제 도 21 내지 도 29를 참조하면, 본 발명의 방법 및 다른 실시형태와 연관되는 다양한 약동학적 파라미터 및 특징의 논의가 이제 제시될 것이다. 특히, 다양한 본 발명의 실시형태는 하나 이상의 약동학적 파라미터의 전달이 달성될 수 있는 위벽, 장벽(예를 들어, 소장) 또는 주변 조직(예를 들어, 복막)을 포함하는 GI 관의 다양한 내강 벽으로 치료제의 전달을 위한 치료 제제 및 연관된 방법을 제공한다. 그러한 파라미터는 제한 없이, 약동학적/약제학적 기술 분야에 공지된 바와 같이 절대적 생체이용률, 상대적 생체이용률, T_{max} , $T_{1/2}$, C_{max} 및 곡선 아래 영역(area under the curve) 또는 AUC 중 하나를 포함할 수 있다. "절대적 생체이용률"은 정맥(IV) 투여량에 비해 전신 순환에 도달하는 제형으로부터의 약물의 양이며, 여기서 IV 투여량은 100% 생체이용 가능한 것으로 가정된다. "상대적 생체이용률"은 정맥(IV) 투여량에 비해 전신 순환에 도달하는 제형으로부터의 약물의 양이며, T_{max} 는 치료제가 혈류 내의 그 최대 농도, C_{max} 에 도달하는 시간이고, $T_{1/2}$ 은 혈류(또는 신체 내의 다른 위치) 내의 치료제의 농도가 C_{max} 에 도달한 후 그 원래 C_{max} 값의 절반에 도달하기 위해 요구되는 시간이다.

[0173] 도 21 내지 도 25를 포함하는 실시예 1은 본원에 설명되는 삼킬 수 있는 캡슐의 실시형태를 사용하여 개에 전달된 IgG를 함유하는 치료 제제의 실시형태를 사용하여 위의 파라미터 중 하나 이상의 달성을 예시하는 약동학적 데이터 및 다른 결과를 제공한다. 실시예 1에 도시된 바와 같이, 치료 제제가 IgG와 같은 항체를 포함하는 다양한 실시형태에서, 본 발명의 실시형태에 의해 전달되는 치료제의 절대적 생체이용률은 60.7%의 특정 값을 갖는 약 50% 내지 68.3%의 범위에 있을 수 있다. 또 다른 값이 또한 고려된다. 또한, 항체, 예를 들어, IgG의 전달을 위한 T_{max} 는 약 24시간일 수 있는 반면에 $T_{1/2}$ 은 약 40.7시간 내지 128시간의 범위에 있을 수 있으며, 약 87.7시간의 특정 값을 갖는다.

[0174] 이제 도 21을 참조하면, 다양한 실시형태에서, 소장 또는 주변 조직의 벽으로 그 전달을 위한 치료 제제 및 연관된 방법은 기준점(207)으로서 C_{max} (205) 또는 T_{max} (206) 또는 다른 약동학적 값을 갖는 선택된 형상(203)을 갖는 치료제의 혈장/혈액 농도 대 시간 프로파일(200)을 생성하도록 구성될 수 있다. 예를 들어, 도 21에 예시된 바와 같이, 혈장 농도 대 시간 프로파일(200)은 상승 부분(210) 대 하강 부분(220)의 시간 길이의 선택된 비율을 갖는 상승 부분(210) 및 하강 부분(220)을 가질 수 있다. 특정 실시형태에서, 이것은 상승 부분(또한 상승 시간(208)으로서 설명됨) 동안 치료제의 사전 전달 농도(204)로부터 C_{max} 레벨(205)로 가는 데 걸리는 시간(208)(이 시간은 T_{max} 시간(206)에 대응함) 대 하강 부분(210) 동안 C_{max} 레벨(205)로부터 다시 사전-전달 농도(204)로 가는 데 걸리는 시간(209)(또한 하강 시간(209)으로서 설명됨)의 비율이다. 다양한 실시형태에서, 상승 시간(208) 대 하강 시간(209)의 비율은 약 1 내지 20, 1 내지 10 및 1 내지 5의 범위에 있을 수 있다. IgG와 같은 항체를 포함하는 치료 제제의 특정 실시형태에서, 프로파일(200) 내의 상승 시간 대 하강 시간의 비율도 21 및 도 22에 예시된 바와 같이 약 1 대 9일 수 있다. 또 다른 비율이 고려된다. 재조합 인간 인슐린을 포함하는 다양한 유형의 인슐린의 경우에 있어서, 상승 시간 대 하강 시간의 비율은 약 1 내지 2에서 1 내지 6까지의 범위에 있을 수 있으며, 1:4, 1:4.5 및 1:6의 특정 실시형태를 갖는다.

[0175] 표 8 및 표 9 및 도 26 내지 도 29를 포함하는 실시예 3은 본원에 설명되는 삼킬 수 있는 캡슐의 실시형태를 사용하여 돼지(pig)에 공장간으로(interjejunally) 전달된 재조합 인간 인슐린(RHI)을 포함하는 치료 제제를 사용하여 위의 파라미터 중 하나 이상의 달성을 예시하는 약동학적 및 약력학적 데이터 및 다른 결과를 제공한다. 실시예 3에 설명되고 도면에 도시된 바와 같이, 치료 제제가 재조합 인간 인슐린(RHI)을 포함하는 실시형태에서, 삼킬 수 있는 캡슐(Rani 그룹)의 실시형태에 의한 RHI의 공장내(intrajejunal) 전달을 위한 T_{max} 는, 피하 주입(SC 그룹)을 위한 227 ± 24 분과 비교하여, 약 139 ± 42 분인 반면 RHI의 평균 피크 혈청 농도(C_{max})는 Rani 및 SC 그룹 각각에서 516 ± 109 pM.8 및 342 ± 50 pM이었다. 동물의 평균 체중 및 전달되는 인슐린의 평균 유닛을 고려할 때, 이것은 전달된 인슐린 투여량의 458 pM/kg 중량/IU에 효과가 있다. 또한, 이러한 값의 각각의 유닛에서 모든 표준 오차들에 대한 아웃(out)을 고려할 때, 이러한 매트릭스에 대한 값의 범위는 전달된 인슐린 투여량의 381 내지 527 pM/kg 중량/IU로 계산된다. 본원에 설명되는 유글리세믹 클램프 방법(euglycemic clamp method)을 사용하여 달성되는 인슐린 농도 곡선 아래 영역은 Rani 및 SC 그룹 각각에 대해 81 ± 10 nM/min 및 83 ± 18 nM/min이었다. 이것은 피하 주입에 의해 전달되는 투여량에 비해 삼킬 수 있는 캡슐의 실시형태에 의해 공장간으로 전달되는 인슐린에 대해 72% 내지 129%(104%의 평균값)의 범위 내의 상대적 생체이용률을 야기하였다. 유사하게, 유글리세믹 클램프 방법을 사용하는 혈당 주입 커브 아래의 영역은 Rani 및 SC 그룹 각각에 대해 85 ± 4 및 106 ± 10 g/min²이었다. 이러한 AUC 값의 비교 가능성은 본 발명의 실시형태

(Rani 그룹)에 의해 공장내로 전달되는 인슐린의 혈당 저하 효과가 피하 주입을 통해 전달되는 인슐린에 의해 달성되는 그것과 비교 가능하였다는 것을 예시한다. 또한, 유글리세믹 클램프 실험은 60 mg/ml 내지 90 mg/ml의 범위 내에서 혈당 레벨을 유지시키는 방식으로 인슐린을 공장간으로 전달하기 위한 삼킬 수 있는 캡슐의 실시형태의 능력을 입증하였다

[0176] 표 10 내지 표 11을 포함하는 실시예 4는 마이크로바늘 또는 약물 페이로드를 사용하거나 사용하지 않고 투여되지만 본원에 설명되는 풍선 기반 전개 메커니즘을 갖는 삼킬 수 있는 캡슐(RaniPill Capsule)의 실시형태의 내성 및 안전성을 실험하기 위해 10번의 단식 및 10번의 식후 건강한 인간 지원자에서 수행된 파일럿 IRB(investigational review board) 연구로부터의 결과를 제공한다. 캡슐은 본원에 설명되는 바와 같이 소장에서 정렬 및 전개되도록 설계되었으며 예를 들어 메커니즘 내의 하나 이상의 풍선은 소장에서 팽창되고 전개된다. 그것은 또한 다음을 허용하는 방사선-비투과 물질을 함유하였다: i) 환자의 GI 관 내의 캡슐 포지션의 위치; 및 ii) 캡슐 내의 팽창 가능한 풍선이 소장 내에서 팽창 및 전개된 때를 포함하는 캡슐이 소장 내에 전개된 때. 캡슐 전개 시간, 또는 전개 시간(또한 캡슐 활성화 시간 또는 활성화 시간으로서 설명됨)으로서 본원에 정의되는 이러한 이후 시간은 캡슐이 위를 떠난 때로부터 그 후에 소장에서 전개된 때 사이의 시간이다. 시리얼 방사선 촬영은 위 내의 캡슐의 체류 시간 및 소장 내에서의 전개 시간을 결정하기 위해 사용되었다. 위 체류 시간 및 전개 시간 날짜는 표 10 내지 표 11에 도시된다. 캡슐의 평균 위 체류 시간은 식후 상태에서 217 ± 36 분이었고 단식 상태에서 100 ± 79 분이었다. 캡슐의 장 전개 시간은 두 그룹에서 매우 유사하였다(100 ± 40 분 대 97 ± 30 분). 결과는 놀랍게도 캡슐 전개 시간을 포함하는 캡슐 전개가 환자의 위 및 소장 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 GI 관 내의 음식의 존재에 의해 현저하게 영향을 받지 않았다는 것을 나타냈다. 본원에 사용되는 바와 같이, 캡슐 전개 또는 활성화 시간에 대해, 현저하게 영향을 받는 것은 전개/활성화 시간에서 약 20% 차이 미만, 보다 바람직하게는, 약 10% 미만 및 더 보다 바람직하게는 약 5% 미만을 의미한다.

[0177] 결과는 또한 어떠한 피험자도 캡슐의 이동, 전개 또는 배설을 인지하지 않았고 모든 피험자는 캡슐 잔유물을 별탈없이 배설하였다는 것을 나타냈으며, 이는 캡슐 섭취 후 72시간 내지 96시간 내에서 방사선 사진술로 확인되었다. 특히, 어떠한 피험자도 캡슐의 풍선-기반 전개 메커니즘이 소장에서 팽창 및 전개된 때를 감지하지 않았다.

[0178] **결론**

[0179] 다양한 본 발명의 실시형태의 전술한 설명은 예시 및 설명을 위해 제시되었다. 그것은 본 발명을 개시된 정확한 형태로 제한하도록 의도되지 않는다. 많은 수정, 변형 및 개선은 기술 분야의 숙련된 실무자에게 명백할 것이다. 예를 들어, 디바이스의 실시형태는 다양한 수의학 적용뿐만 아니라 다양한 소아 및 신생아 적용에 대해 크기화되고 달리 적용될 수 있다. 또한, 당업자는 본원에 설명되는 특정 디바이스 및 방법에 대한 수많은 등가물을 단지 정례적인 실험을 사용하여 인식하거나 확인할 수 있을 것이다. 그러한 등가물은 본 발명의 범위 내에 있는 것으로 고려되고 아래에 첨부된 청구범위에 의해 커버된다.

[0180] 일 실시형태로부터의 요소, 특성, 또는 행위는 본 발명의 범위 내에서 수많은 추가적인 실시형태를 형성하기 위해 다른 실시형태로부터의 하나 이상의 요소, 특성 또는 행위와 쉽게 재결합되거나 대체될 수 있다. 더욱이, 다른 요소와 결합되는 것으로서 도시되거나 설명되는 요소는, 다양한 실시형태에서, 독립형 요소로서 존재할 수 있다. 더 추가적으로, 본 발명의 실시형태는 또한 상기 요소, 특징, 화학물질, 치료제, 특성, 값, 단계 등등이 긍정적으로 인용되는 곳이면 어디든 요소, 특징, 화학물질, 치료제, 특성, 값 또는 단계의 배제 또는 부정적인 인용을 고려한다. 따라서, 본 발명의 범위는 설명된 실시형태의 특징에 제한되지 않고, 그 대신 첨부된 청구범위에 의해서만 제한된다.

[0181] **실시예**

[0182] 다양한 본 발명의 실시형태는 다음 실시예를 참조하여 더 예시된다. 이러한 실시예는 예시만을 위해 제시되고 본 발명은 그 안의 정보 또는 상세에 제한되지 않는다는 점이 이해되어야 한다.

[0183] **실시예 1: 삼킬 수 있는 캡슐의 실시형태를 사용한 IgG의 전달의 생체 내 개 연구**

[0184] **목적:** 연구의 목적은 깨어 있는 개에서 본원에 설명되는 삼킬 수 있는 캡슐(또한 RaniPill™ 또는 RANIPILL로서 설명됨)의 실시형태 및/또는 변형을 통해 바이오-치료 분자의 경구 전달을 증명하고 그것의 절대적인 생체이용률을 분석하는 것이다. 인간 면역글로블린 G(IgG)는 이러한 분류의 분자를 대표하는 것으로서 사용되었다.

[0185] **물질**

[0186] 정제된 인간 IgG는 Alpha Diagnostic International Inc. (ADI Inc.), 미국 텍사스 주 소재(Cat# 20007-1-100)으로부터 입수되었고, 이 연구에서 시험 물품의 제조(preparation)를 위해 사용되었다. IgG 미세정제(microtablet)는 90%(w/w) 정제된 인간 IgG 및 10%(w/w) 부형제를 함유하는 건조 분말 제형 배치로부터 제조되었다. IgG 배치는 ELISA에 의해 평가되는 바와 같은 물리적 특성 및 단백질 회수에 대한 허용 기준에 기초하여 분석되고 적격화되었다.

[0187] RaniPill™ 캡슐은 바늘이 전개되는 압력 및 속도를 평가하기 위해, 페이로드 챔버의 다수의 성능 테스트에 의해 제조 및 적격화되었다. 게다가, 시험은 바늘 전달을 보장하기 위한 적절한 가스 압력을 설정하기 위해 피크 화학 반응 압력을 결정하도록 수행되었다. 이러한 시험은 디바이스의 전개 신뢰성을 검증한다. 현재 연구에 사용되는 캡슐 로트(lot)는 모든 적격 심사를 통과하였다. 이러한 연구에 사용되는 모든 심사 물품 및 그것의 대응하는 ID 번호는 표 2에 나열된다.

표 2

표 2. 시험 물품 정보

시험 물품 유형	ID 번호
IgG 미세정제를 함유하는 RaniPill™	캡슐 로트# 29NOV17C IgG 배치 44
SC-IgG 미세정제	IgG 배치 46
순수 인간 IgG	ADI Inc. Cat# 20007-1-100 로트# XE0908-P

[0188]

[0189] 연구 프로토콜

[0190] 연구는 테스트 그룹(즉, Rani Group)으로 초기에 수행되었으며 여기서 동물은 혈액 샘플이 10일 기간에 걸쳐 수집된 채 RaniPill의 실시형태에 의해 전달되는 IgG를 받았다. 이러한 초기 경험에 기초하여, 2개의 추가적인 그룹 IV(IgG의 정맥 투여) 및 SC(IgG의 피하 투여)가 프로토콜 지속기간 연장 동안 그 후에 추가되었다. 각각의 그룹에 대한 특정 프로토콜은 아래에서 보다 상세히 설명된다.

[0191] Rani 그룹: 하나의 RaniPill™ 캡슐(2.4 mg IgG/미세정제)이 경구로 투여되었으며; N = 3이다. 이것은 투여될 초기 그룹이었고 혈액 샘플은 10일에 걸쳐 수집되었다. 후속 약물 레벨 분석은 혈청 IgG 농도가 모든 동물에서 베이스라인 레벨로 완전히 회복되지 않았으므로 연구 지속기간이 너무 짧았을 수 있었다는 것을 나타냈다. 따라서, 다음 2개의 그룹의 경우, 혈액 샘플을 수집하기 위한 프로토콜은 14일로 연장되었다.

[0192] SC 그룹: 하나의 IgG 미세정제(2.4 mg IgG/미세정제)는 주입을 위해 1 mL 멸균수에 용해되었고 피하(SC)로 투여되었으며; N = 2이다

[0193] IV 그룹: 순수 인간 IgG 냉동 건조된 분말(2.4 mg IgG)은 주입을 위해 1 mL 멸균수에 용해되었으며, 정맥으로(IV) 투입되었으며(IV); N = 3이다

[0194] 각각의 그룹에 대해 사용되는 피험자 및 테스트 물질의 상세는 표 3 내지 표 5에 요약된다. SC 및 Rani 그룹에서 각각의 동물에 투여되는 총 IgG 투여량은 미세정제에서 미세정제 중량 및 IgG의 백분율에 기초하여 계산되었다. 순수 인간 IgG 및 미세정제는 투여하기 전에 대략 30분 동안 용해되었다. Rani 그룹은 경구로 하나의 캡슐을 받았고 소장으로의 성공적인 이동 및 디바이스 전개의 시간을 확인하기 위해 형광투시법으로 모니터링되었다.

표 3

표 3. Rani 그룹에 대한 동물 및 테스트 물질 데이터

동물 ID #	동물 체중(kg)	투여된 IgG 투여량(mg)
3107567	8.1	2.33
3112404	7.8	2.30
3281133	8.9	2.38
평균 ± SD	8.1 ± 0.04	2.34 ± 0.04

[0195]

표 4

표 4. SC 그룹에 대한 동물 및 테스트 물질 데이터

동물 ID #	동물 체중(kg)	투여된 IgG 투여량(mg)
3048242	8.4	2.39
3283632	8.4	2.34
평균 ± SD	8.4 ± 0.0	2.37 ± 0.04

[0196]

표 5

표 5. IV 그룹에 대한 동물 및 테스트 물질 데이터

동물 ID #	동물 체중(kg)	투여된 IgG 투여량(mg)
2507154	8.7	2.39
2928974	9.6	2.40
3133223	8.4	2.39
평균 ± SD	8.3 ± 0.6	2.40 ± 0.003

[0197]

[0198]

결과

[0199]

대조군(IV 및 SC) 및 실험(Rani) 그룹의 동물의 혈청 IgG 농도 레벨은 시간에 대해 플로팅되었고 도 22 내지 도 25에 도시되고, 도 23은 IV 전달의 결과를 도시하고, 도 24는 SC 전달의 결과를 도시하고, 도 25는 RaniPill의 실시형태를 사용한 전달의 결과를 도시하고, 도 22는 세 그룹 모두에 대한 평균 농도 대 시간 플롯을 도시한다. 이러한 PK(약동학적) 프로파일로부터, 약동학적 파라미터는 IgG의 최대 농도(C_{max}), C_{max} 에 도달하는 시간(T_{max} 로서 공지됨), 말단 제거 반감기($T_{1/2}$), 및 취해진 마지막 시점까지 시간에 걸친 총 약물 노출을 나타내는 곡선 아래의 중량 정규화 영역(weight normalized area under the curve: AUC_{last})뿐만 아니라, 외삽에서 무한까지 곡선 아래의 중량 정규화 영역(AUC_{inf}), 및 각각의 투여량 그룹에 대한 생체이용률(%F)을 결정하기 위해 계산되었다.

[0200]

실험 그룹(즉, Rani 그룹)은 먼저 투여되었고 샘플은 10일까지 수집되었다. 그러나, 데이터를 분석할 시에, 측정 가능한 IgG 혈청 농도가 세 동물 모두에서 여전히 검출 가능하였다는 것이 발견되었다. 이러한 결과에 기초하여, 샘플은 후속 IV 및 SC 그룹에 대해 14일까지 수집되었다. 투여량 코호트(dosing cohort)를 비교하기 위해, PK 파라미터는 혈청 샘플로부터 비-구획 방법에 의해 추정되었다. 투여로부터의 공칭 경과 시간은 개별 PK 파라미터를 추정하기 위해 사용되었다.

[0201]

IV 투여 후 IgG의 혈청 농도 레벨은 5339 ± 179 ng/mL의 평균 농도로 3.3 ± 1 시간에 의해 C_{max} 에 도달하였다. 측정 가능한 레벨은 500800 ± 108000 ng^{*}hr/mL의 평균 AUC_{last} 로 14일 동안 검출되었다. 무한대까지 외삽된, AUC_{inf} 는 샘플 수집이 대부분의 노출을 포착했다는 것을 나타내는, 유사한 값, 513400 ± 111700 ng^{*}hr/mL를 나타냈다. 평균 간극(CL)은 상대적으로 낮은 0.009 ± 0.002 mL/min/kg이었고 분포 볼륨(V_z)은 또한 $0.04 \pm$

0.01 L/kg에서 낮았다. 평균 말단 제거 반감기는 51.5 ± 3.3 시간이었다.

[0202] 두 동물에 대한 SC 그룹의 IgG 혈청 농도는 120시간에서 1246 ng/mL의 C_{max} 및 72시간에서 1510 ng/mL의 C_{max} 및 49.9시간의 평균 $T_{1/2}$ 을 가졌다. 평균 AUC_{last} 및 AUC_{inf} 는 각각 274200 ± 21570 및 298300 ± 46130 ng^{*} hr/mL인 것으로 발견되었다. 피하로 전달된 IgG의 평균 생체이용률은 50.9%인 것으로 계산되었다.

[0203] 실험 그룹(즉, Rani 그룹) 내의 모든 동물은 도 25에 도시된 바와 같이 10일 연구의 과정 전체에 걸쳐 IgG의 측정 가능한 레벨을 나타냈다. 캡슐(10)의 실시형태의 경구 투여 후 IgG의 평균 최대 농도(예를 들어, C_{max})는 24 ± 0 시간에서 2491 ± 425 ng/mL에 도달하였으며, 이는 따라서 Rani 그룹의 T_{max} 에 대응한다. 평균 AUC_{last} 및 AUC_{inf} 는 327400 ± 38820 및 409700 ± 101800 ng^{*} hr/mL인 것으로 계산되었다. Rani 그룹에 대한 $T_{1/2}$ 은 87.7시간의 평균 값으로 범위가 40.7시간에서 128시간까지 이르렀다. $T_{1/2}$ 의 이러한 큰 범위는 실제 말단 제거 반감기가 이러한 그룹에서 도달되지 않았다는 것을 나타낼 수 있다. 외삽된 AUC_{inf} 값(AUC_{ext})으로부터, 외삽된 백분율은 범위가 4.55%에서 29.1%까지 이르렀고 3마리 중 2마리의 동물에 대해 20%를 초과하였다. 이러한 변동성 때문에, 생체이용률(%F)은 Rani 그룹에 대해 AUC_{last} 및 IV 투여에 대해 AUC_{inf} 값을 사용하여 추정되었다. %F 값(즉, 절대적 생체이용률)은 60.7%의 평균으로 범위가 50.0%에서 68.3%까지 이르렀다.

[0204] **실시예 2: 삼킬 수 있는 캡슐의 실시형태를 사용한 생체 내 개 안전성 연구**

[0205] 생체 내 안전성 연구는 23마리의 개에 있는, 성견 비글에서 수행되었으며, 위에 설명된 유사한 프로토콜을 사용하여 2개의 캡슐과 18개의 캡슐 사이(Rani 캡슐)를 각각 받았다. 모든 캡슐은 별 탈없이 그리고 통증 없이 위장관을 통해 전달되었고 96시간 내에 배설되었다. 캡슐의 평균 위 체류 시간은 93분이었고, 평균 후속 장 전개 시간은 28분이었다.

[0206] **실시예 3: 삼킬 수 있는 캡슐 대 피하 주입의 실시형태를 사용한 인간 재조합 인슐린의 전달의 생체 내 돼지 연구**

[0207] 관찰, 파일럿 연구는 60 mg/dl 내지 80 mg/dl 유글리세믹 포도당 클램프 접근법을 사용하여 삼킬 수 있는 캡슐(RaniPill) 및 피하 주입의 실시형태에 의해 전달되는 인간 재조합 인슐린(HRI)의 혈장 농도 및 약동학을 비교하기 위해 사용한 17 마리의 마취된 새끼 돼지에서 수행되었다. RaniPill 캡슐로서 정의된 본원의 삼킬 수 있는 캡슐은 공장간 내시경적 접근법에 의해 내시경적으로 전달되었다. 방법론 및 결과는 아래에서 설명된다

[0208] **테스트 물질/그룹**

[0209] RaniPillTM 캡슐은 PEO 바늘 내부에 밀봉된 20 IU의 투여량에서 재조합 인간 인슐린 미세정제를 함유하도록 제조되었다. 재조합 인간 인슐린은 제조사 Imgenex(Cat # MIR-232-250)로부터 입수했다. 인슐린의 1 IU는 0.0347 mg(28 IU/mg)과 동등하다. 표 6 및 표 7은 Rani 및 SC 그룹에 대한 동물 체중, 테스트 물질 식별 및 투여량 데이터 상의 정보를 요약한다.

[0210] 인슐린은 다음과 같은 두 그룹의 동물에 전달되었다:

[0211] Rani 그룹(즉, RaniPill 그룹): 재조합 인슐린 미세정제를 함유하는 RaniPillTM 캡슐의 공장내 배치(N = 8).

[0212] SC 그룹: 인슐린 미세정제를 함유하는 마이크로바늘의 SC 투여(N = 9).

표 6

표 6: RaniPill 그룹에 대한 테스트 물품 및 동물 상세.

동물 ID #	동물 체중(kg)	RaniPill 캡슐 ID	투여량(IU)
14085	18.0	E23	19.5
14109	14.3	H45	18.3
14110	13.2	H43	19.3
14115	16.3	J68	18.4
14116	15.0	J44	20.2
14123	19.0	L29	20.0
14124	22.3	L2	20.9
14125	21.4	L38	20.1
평균 ± SEM	17.4 ± 1.2		19.6 ± 0.3

[0213]

표 7

표 7: SC 그룹에 대한 테스트 물품 및 동물 상세.

동물 ID #	동물 체중(kg)	미세정제 ID	투여량(IU)
14007	17.1	6A(#10)	18.4
14008	17.3	6A(#1)	17.8
14033	18.5	7(#12)	20.7
14030	15.2	7(#27)	20.5
14034	15.2	7(#22)	20.0
14037	15.9	7(#20)	19.8
14057	19.0	7(#61)	20.7
14055	17.5	7(#36)	20.4
14058	17.1	7(#46)	20.1
평균 ± SEM	17.0 ± 0.4		19.8 ± 0.3

[0214]

[0215] **동물 준비 및 연구 샘플.**

[0216] 설명되는 모든 연구 절차는 Biosurg Inc.의 기관 동물 보호 및 사용 위원회에 의해 승인되었고, 시험 시설의 표준 운영 절차를 준수하였다. 중량이 12 kg와 22 kg 사이인 암컷 국내 돼지(swine)는 타일타민 및 졸라제팜(Telazol®)의 근육내 주입에 의해 마취되었고, 삽관되었고 기계적, 동물 산소호흡기에 의한 간헐적인 양압 하에 전달되는 이소플루란 및 산소의 혼합물로 마취 하에 유지되었다. 0.68±0.1 mg의 RHI가 공장 벽으로 전달된 Rani 그룹은 중량이 17.4±1.2 kg인 8마리의 돼지를 포함하였다. 0.69±0.1 mg의 RHI 피하로 주입된 대조군의 9마리의 돼지는 중량이 17.0 ± 0.4 kg이었다. 모든 동물은 중심선, 복부 개복술을 받았다. 8마리 돼지(평균 중량 = 17.4±1.2 kg)의 테스트 그룹에서, 20 IU의 재조합 인간 인슐린(RHI)은 RHI를 함유하는 약물 바늘(예를 들어, 조직 침투 부재)을 공장 벽으로 주입하기 위해 1-cm 장절개를 통해 삼킬 수 있는 캡슐의 실시형태를 근위 공장으로 삽입하고 그 다음 캡슐이 작은 공장 내의 pH 상태에 의해 작동되도록 허용함으로써 공장 벽으로 주입되었다. 9마리 돼지(17.0±0.4 kg)의 대조군은 피하로 주입된 20 IU의 RHI를 받았다(SC 그룹). 두 연구 그룹에서, 혈액 샘플은, (아래에 설명되는 바와 같은) 핸드헬드 글루코미터를 사용한 포도당, 및 (아래에 설명되는) ELISA 방법을 사용한 혈청 인슐린의 혈액 농도의 측정을 위한 RHI 투여 후 -20분과 +420분 사이에서, 10분 간격으로 수집되었다.

[0217] **유글리세믹 클램프 방법**

[0218] 유글리세믹 클램프 방법은 핸드헬드 윈터치 울트라® 2 글루코미터(LifeScan, Inc., 미국 캘리포니아 밀피타스 소재 - a Johnson & Johnson Company)를 사용하여 10분 간격에서 동맥 농도를 모니터링하는 동안 말초 정맥 캐

늘라를 통해 주입된 50% 텍스트로오스 용액을 적정함으로써 동물의 혈당 농도를 60 mg/dl과 80 mg/dl 사이에 유지시키기 위해 사용되었다. 유글리세믹 클램프는 생체 내 인슐린 민감도를 측정하기 위해 광범위하게 사용된 방법이다(문헌[DeFronzo et al., Am J Physiol. 1979 Sep; 237(3): E214-23]; 문헌[Bergman et al., Diabetes Metab. 1989 Rev., 5: 411-429])).

[0219] **인간 인슐린 및 혈당의 정량화**

[0220] 혈액은 RHI의 Rani 그룹 주입 또는 피하 주입(SC) 전 -20분, -10분 및 0분에서, 그리고 그 후에 420분 동안 매 10분에서 수집되었다. 샘플은 4°C에서 10분 내지 15분 동안 3,000 rpm에서 그들의 원심분리 전에 상온에서 30분 동안 응고되도록 허용되었다. 그 다음, 혈청 부분표본(aliquot)은 인간 인슐린 ELISA 키트 및 제조업자(Alpha)에 의해 추천되는 표준 운영 절차를 사용하여, RHI 농도의 측정을 위해 처리되었다

[0221] 혈청 샘플 내의 인간 인슐린의 정량화는 알파 진단 인터내셔널(Alpha Diagnostics International)(catalog # 0030N, lot # A4262cb)로부터의 인간 인슐린 ELISA 키트를 사용하는 ELISA(Enzyme Linked Immunosorbent Assay) 방법을 사용하여 수행되었다. 키트 제조업자에 의해 제안된 SOP가 사용되었다. 분석 검출 범위는 6.25 μ IU/ml 내지 100 μ IU/ml이었다. 혈당 측정은 핸드헬드 글루코미터(OneTouch Ultra II)를 사용하여 수행되었다.

[0222] **혈액 샘플링 및 처리 그리고 데이터 관리**

[0223] Diagnostic International Inc, 미국 텍사스주 샌안도니오 소재). 분석 검출은 범위가 6.25 μ IU/ml와 100 μ IU/ml 사이에 이르렀다. 두 연구 그룹에서 다음 데이터 및 파라미터가 측정 및 비교되었다: a) 인슐린 및 포도당(RHI 전달과 420분 후 사이의, 텍스트로오스 농도)의 혈청 농도 및 AUC(areas under the curve), b) RHI의 피크 혈청 농도(C_{max}), 및 c) RHI의 피크 혈청 농도에 대한 평균 시간(T_{max}).

[0224] **통계 분석**

[0225] 평균±SEM으로서 제시되는 Rani 그룹 대 피하 주입(SC) 그룹에서 이루어진 연구 측정은 학생의 *t*-테스트 및 마이크로소프트 엑셀 소프트웨어를 사용하여 비교되었다.

[0226] **결과**

[0227] HRI 동물 연구로부터의 약동학적(PK) 및 약력학적(PD) 데이터 및 파라미터는 표 8 및 표 9에 요약되고 도 26 내지 도 29에 예시된다. 표의 값은 평균 ± SEM으로서 표현된다. C_{max} 혈청 농도는 SC 및 Rani 그룹 각각에 대해 342 ± 50 pM 및 516 ± 109 pM이었다. AUC는 SC 및 Rani 그룹 각각에 대해 81 ± 10 및 83 ± 18 nmol/L/min에서 비교 가능하였다. Rani 그룹에 대한 T_{max} 는 SC 그룹에 대한 227 ± 24 분과 비교하여 139 ± 42 분이었다. SC 및 Rani 그룹의 동물 내의 혈청 HRI 농도 레벨은 시간에 대해 플로팅되었고 도 26에 도시된다. 포도당(텍스트로오스) 주입 비율(PD)은 도 27에 도시된다. Rani Pill 및 SC 그룹 둘 다에서 포도당 주입 커브에 대한 AUC는 Rani Pill을 통해 전달되는 인슐린의 생체활성이 SC 루트와 유사하게 보존된다는 것을 비교 가능하게 보여주었다. Rani 그룹 및 SC 그룹에 대한 유글리세믹 클램프 실험 동안 PK-PD 데이터 사이의 관계는 도 28 및 도 29 각각에 제시된다.

표 8

표 8. RaniPill 및 SC 그룹에 대한 유글리세믹 클램프 실험으로부터의 혈청 인슐린 혈장 농도 및 포도당 주입 비율 데이터.

측정 시간 (분)	A. RaniPill n = 8		B. SC n = 9	
	혈청 인슐린 (pM)	포도당 주입 비율 (ml/h)	혈청 인슐린 (pM)	포도당 주입 비율 (ml/h)
10	60.0±23.2	5.4±1.3	45.5±4.5	8.2±1.3
30	217.4±95.9	9.4±1.9	50.4±5.6	7.2±1.2
60	379.3±98.8	18.4±1.5	63.0±9.4	9.1±2.0
120	297.1±92.8	28.3±3.3	210.8±45.2	28.6±4.3
180	244.0±60.5	30.9±2.7	269.5±54.5	38.6±5.1
240	128.4±28.0	29.0±2.1	270.2±37.6	41.0±4.2
300	141.0±25.1	24.9±3.2	231.0±32.2	38.9±3.7
360	106.8±24.3	23.4±3.1	190.6±29.2	37.9±3.6
410	91.7±20.0	21.0±3.2	154.2±37.9	31.3±2.5

값은 평균 ± SEM 이다

[0228]

표 9

표 9: RaniPill 및 SC 그룹에 대한 PK 및 PD 파라미터

파라미터	SC(N = 9)	RaniPill(N = 8)
C_{max} (pM)	342 ± 50	517 ± 109
T_{max} (분)	227± 24	139 ± 42
PK: 혈청 인슐린용 AUC(nM.min)	81 ± 10	83 ± 18
PD: 포도당 주입 비율용 AUC(g/min ²)	106 ± 10	85 ± 4

[0229]

[0230]

결론: 1) RHI의 생체활성은 공장 벽으로의 그 전달 후에 보존되었고, 2) 공장 벽 루트는 피하 루트와 비교하여 더 빠른 생리적 흡수를 제공하였고, 및 3) 그 공장 벽 전달 후에 RHI의 약동학적 및 약력학적 프로파일은 현재 비경구적으로 투여되는 기저 인슐린과 같은 약물이 본원에 설명되는 삼킬 수 있는 캡슐의 실시형태를 통해 근위 장벽으로 성공적으로 전달될 수 있다는 것을 나타낸다.

[0231]

실시예 4, 인간 연구

[0232]

파일럿 IRB(Investigational Review Board) 연구는 본원에 설명되는 풍선 기반 전개 메커니즘을 갖지 않았지만 마이크로바늘 또는 약물 페이로드를 사용하거나 사용하는 것 없이 투여되는 삼킬 수 있는 캡슐(RaniPill 캡슐)의 실시형태의 내성 및 안전성을 실험하기 위해 10번의 단식 및 10번의 식후 건강한 인간 지원자에서 수행되었다. 디바이스는 본원에 설명되는 바와 같이 소장에서 정렬 및 전개되도록 설계되었다. 그것은 또한 i) 환자의 GI 관 내의 캡슐 포지션의 위치; 및 ii) 풍선/디바이스가 전개된 때를 허용하는 방사선-비투과 물질을 함유하였다. 시리얼 방사선 촬영은 위 내의 캡슐의 체류 시간 및 소장 내에서의 전개 시간을 결정하기 위해 사용되었다. 위 체류 시간 및 전개 시간 데이터는 아래의 표 10 및 표 11 각각에서 도시된다. 캡슐의 평균 위 체류 시간은

식후 상태에서 217 ± 36분 및 단식 상태에서 100 ± 79분이었지만, 장 전개 시간은 두 그룹에서 매우 유사했다 (100 ± 40분 대 97 ± 30분). 어떠한 피험자도 캡슐의 이동, 전개 또는 배설을 감지하지 않았고 모든 피험자는 캡슐 잔여물을 별 탈없이 배설하였으며, 이는 캡슐 섭취 후 72시간 내지 96시간 내에서 방사선 사진술로 확인되었다. 결과는 캡슐 전개 또는 활성화 시간(예를 들어, 캡슐이 위를 떠나고 소장에서 전개되는 사이의 시간)을 포함하는 캡슐 전개가 위 및 소장 중 하나 또는 둘 다를 포함하는 GI 관 내의 음식의 존재에 의해 현저하게 영향을 받지 않았다는 것을 나타냈다. 본원에 사용되는 바와 같이, 전개/활성화 시간에 대해, 현저하게 영향을 받았다는 것은 전개/활성화 시간에서 약 20% 차이 미만, 보다 바람직하게는, 약 10% 미만 및 더 보다 바람직하게는 약 5% 미만을 의미한다. 그들은 또한 환자가 캡슐이 소장에서 작동되고 전개할 때(작동 및 전개는 하나 이상의 풍선 또는 다른 팽창 가능한 디바이스의 팽창을 포함함)를 포함하는 GI 관으로 지나가거나, 통과하거나 존재하는 캡슐의 감지 가능한 감각을 갖지 않는다는 것을 나타냈다.

표 10

표 10 단식 대 식후 피험자의 RaniPill 캡슐의 위 배출 시간

단식 그룹		식후 그룹	
피험자 ID	GET(분)	피험자 ID	GET(분)
001-001	140	001-021	270
001-004	40	001-024	210
001-007	200	001-035	210
001-010	120	001-033	210
001-003	40	001-038	210
001-009	240	001-022	150
001-011	40	001-025	270
001-013	140	001-026	210
001-002	20	001-029	> 300
001-008	20	001-032	210
평균값 ± SD	100 ± 79	평균값 ± SD	217 ± 36

[0233]

표 11

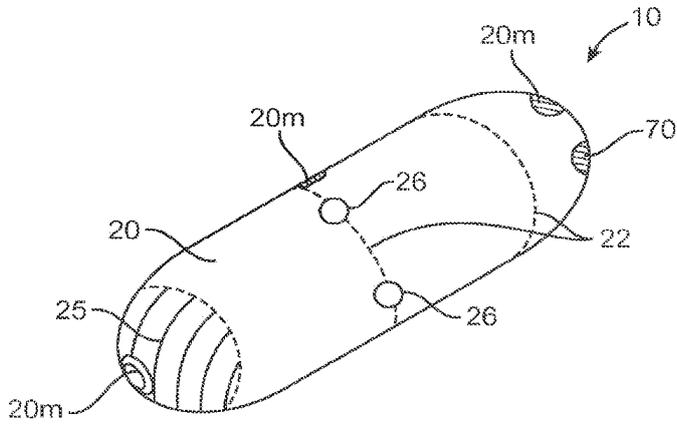
표 11 단식 피험자 대 식후 피험자의 RaniPill 캡슐의 내부 전개 시간

피험자 ID	IDT(분)	피험자 ID	IDT(분)
001-001	75	001-021	90
001-004	90	001-024	60
001-007	135	001-035	90
001-010	105	001-033	180
001-003	135	001-038	60
001-009	NA	001-022	120
001-011	75	001-025	120
001-013	120	001-026	90
001-002	120	001-029	NA
001-008	45	001-032	120
평균값 ± SD	97 ± 30	평균값 ± SD	100 ± 40

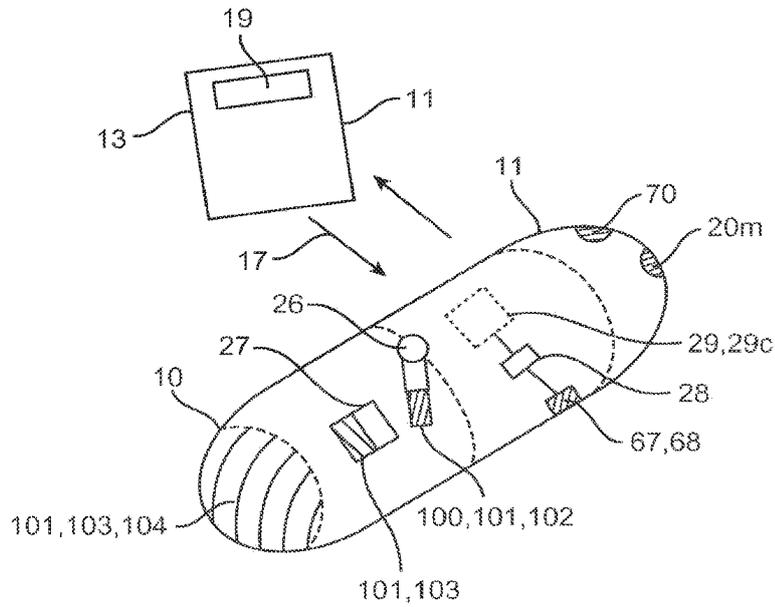
[0234]

도면

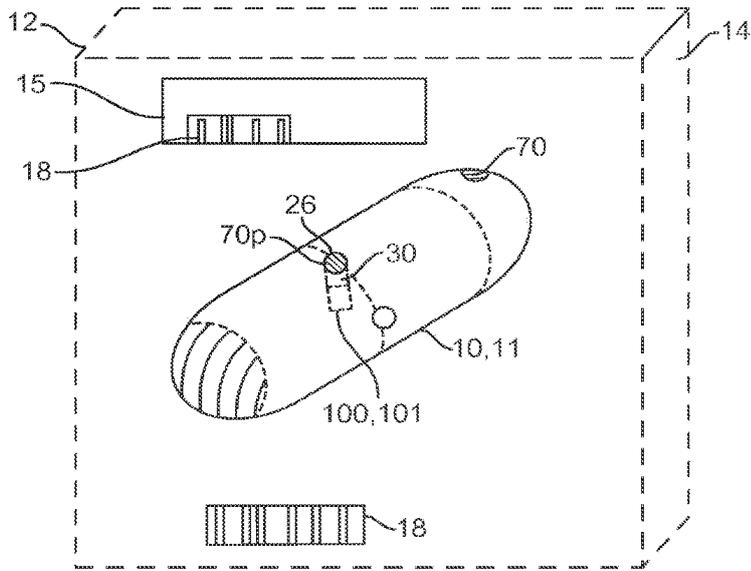
도면1a



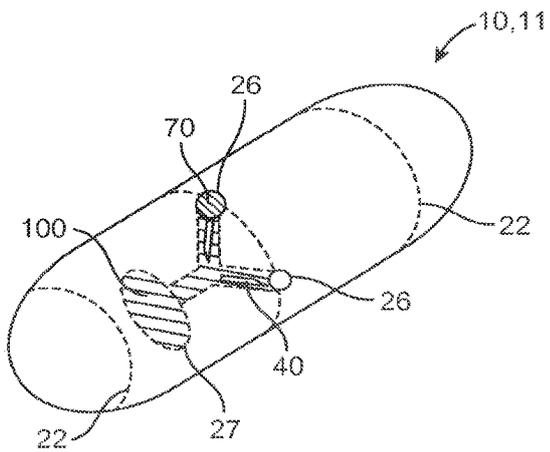
도면1b



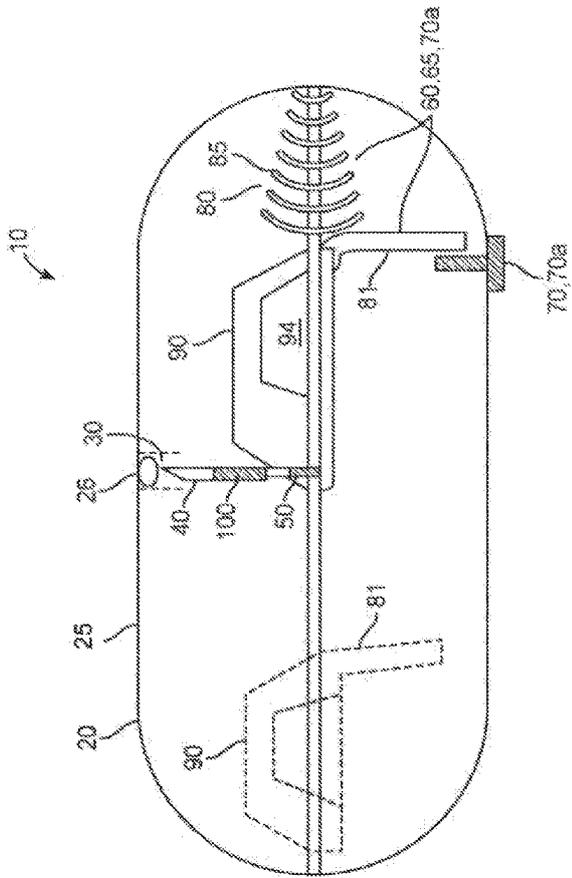
도면1c



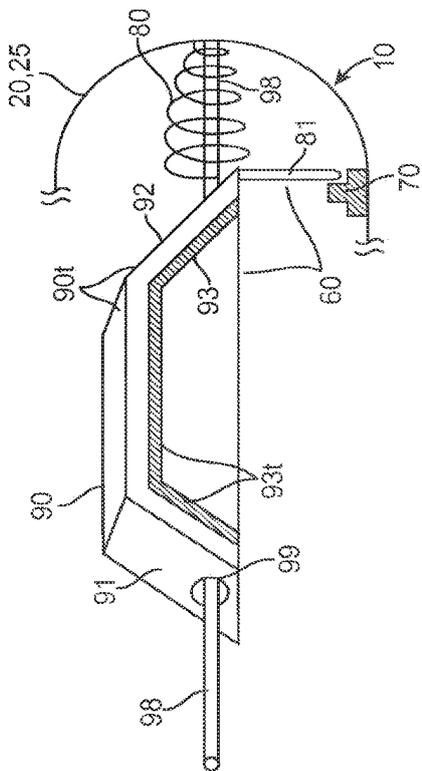
도면1d



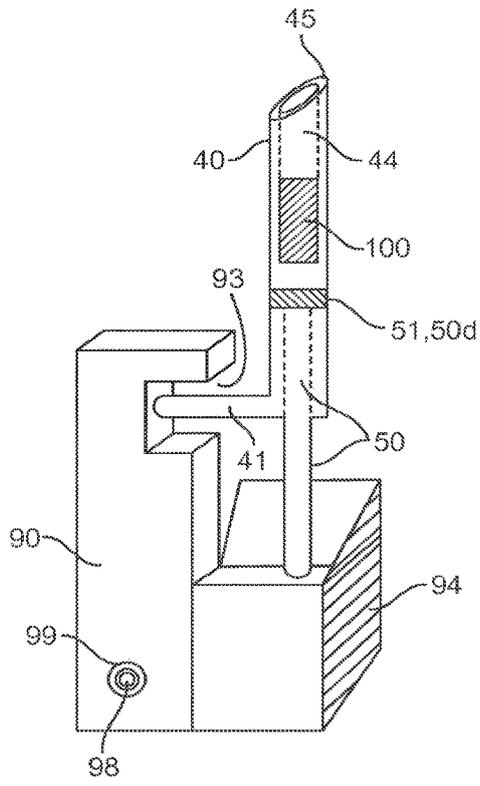
도면2



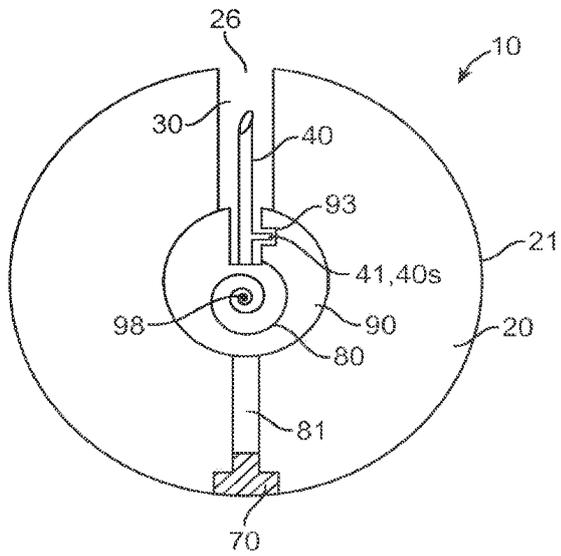
도면3



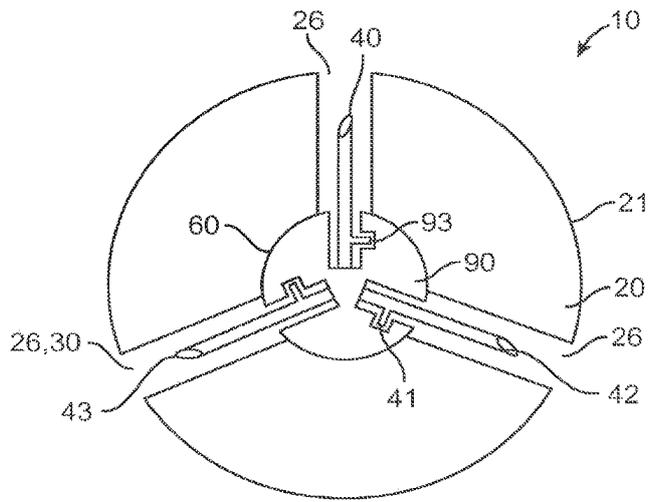
도면5



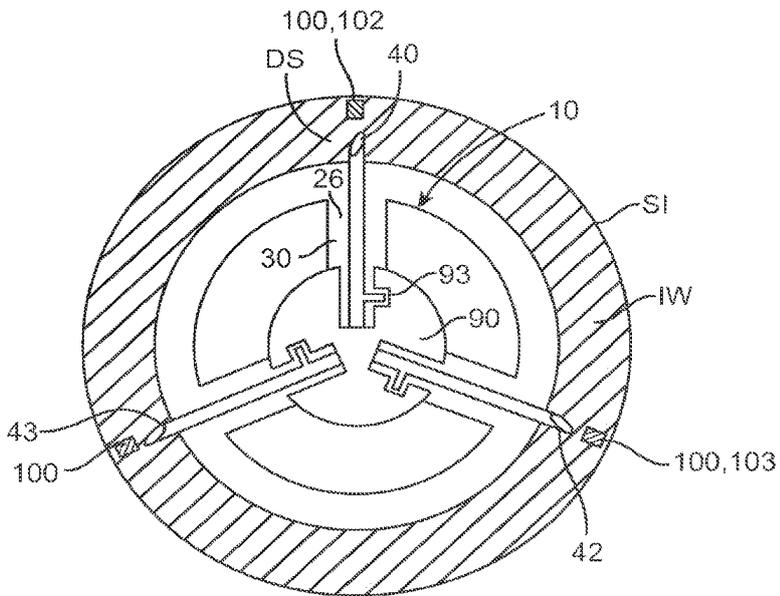
도면6



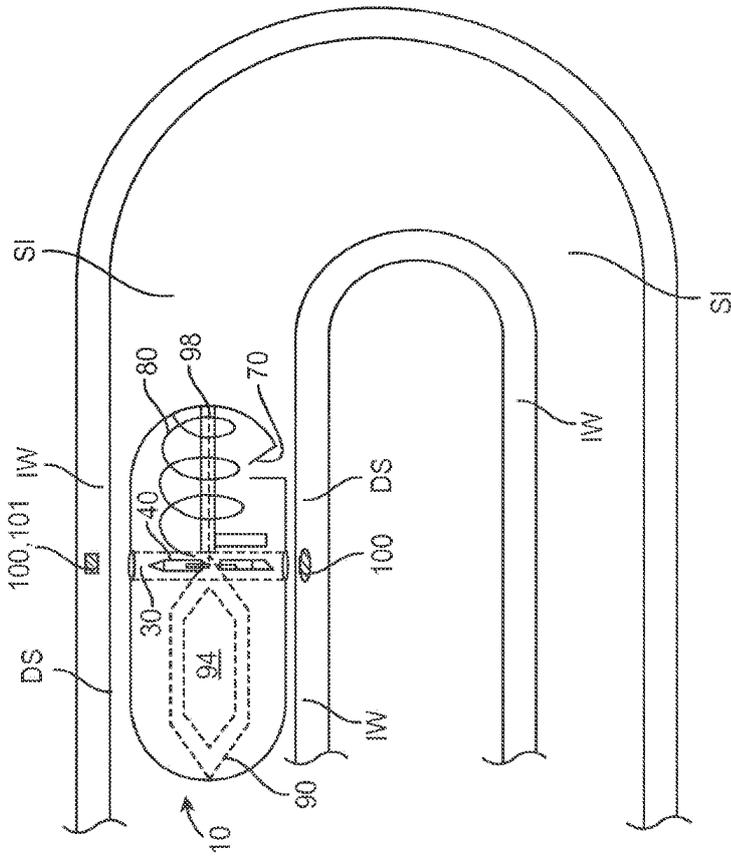
도면7a



도면7b

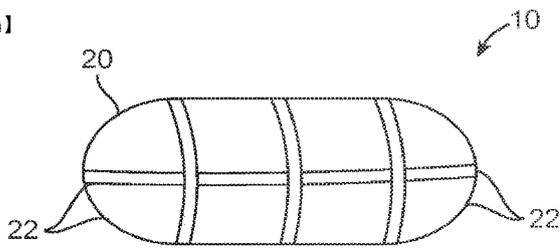


도면8c



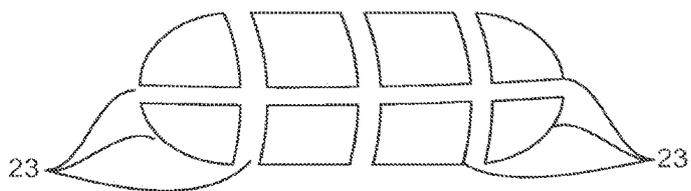
도면9a

【도 9a】



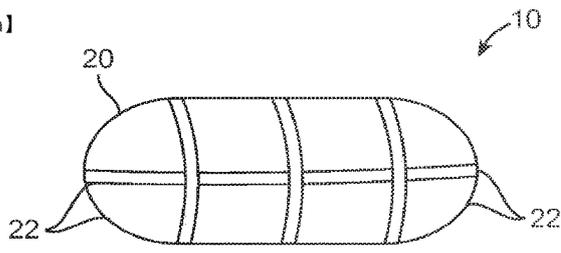
삼킴
↓

【도 9b】



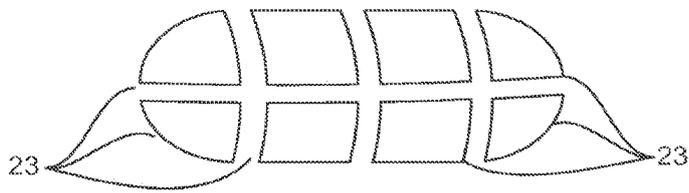
도면9b

【도 9a】

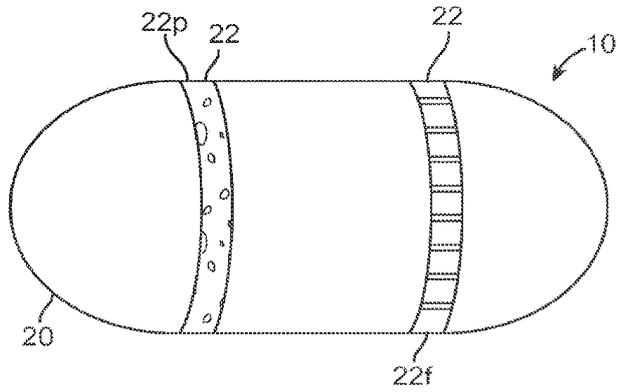


삼김
↓

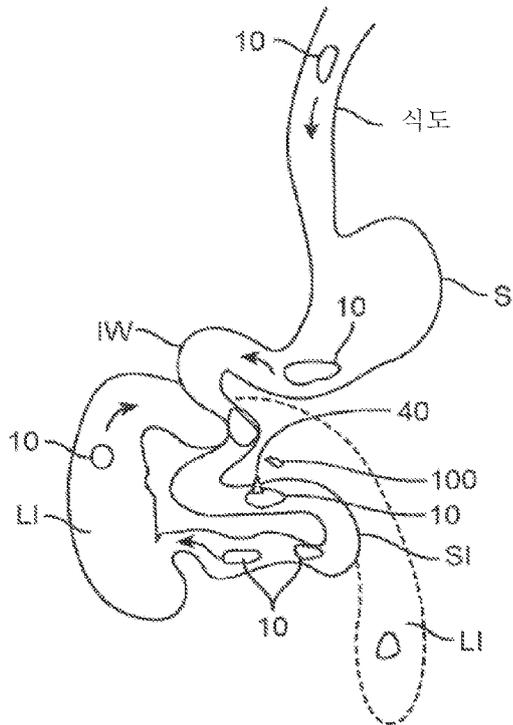
【도 9b】



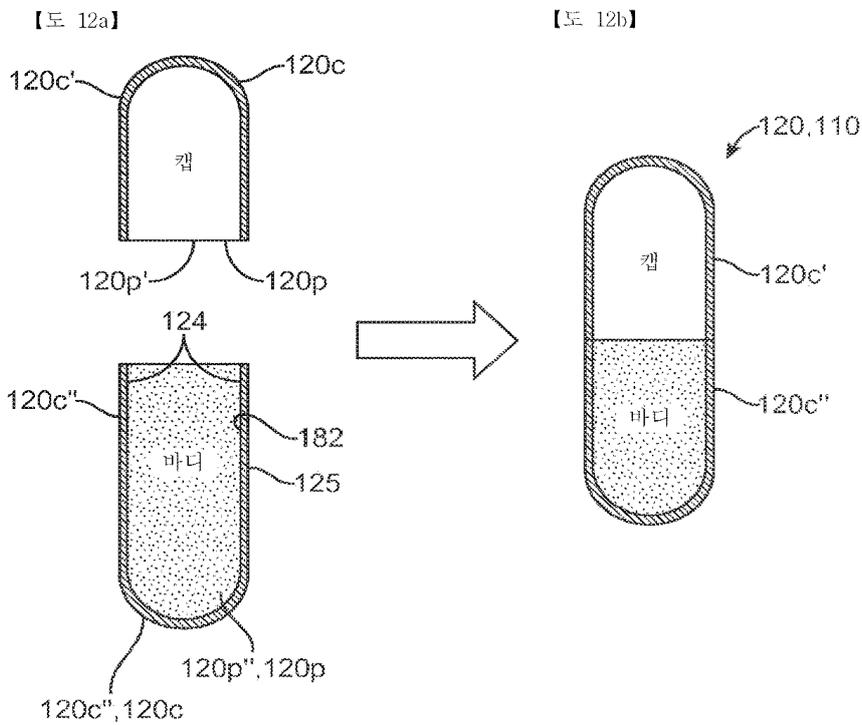
도면10



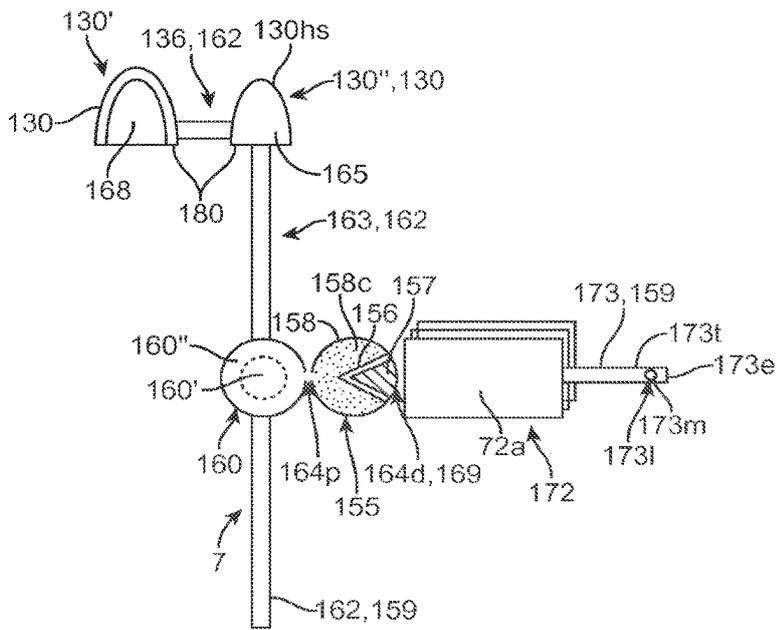
도면11



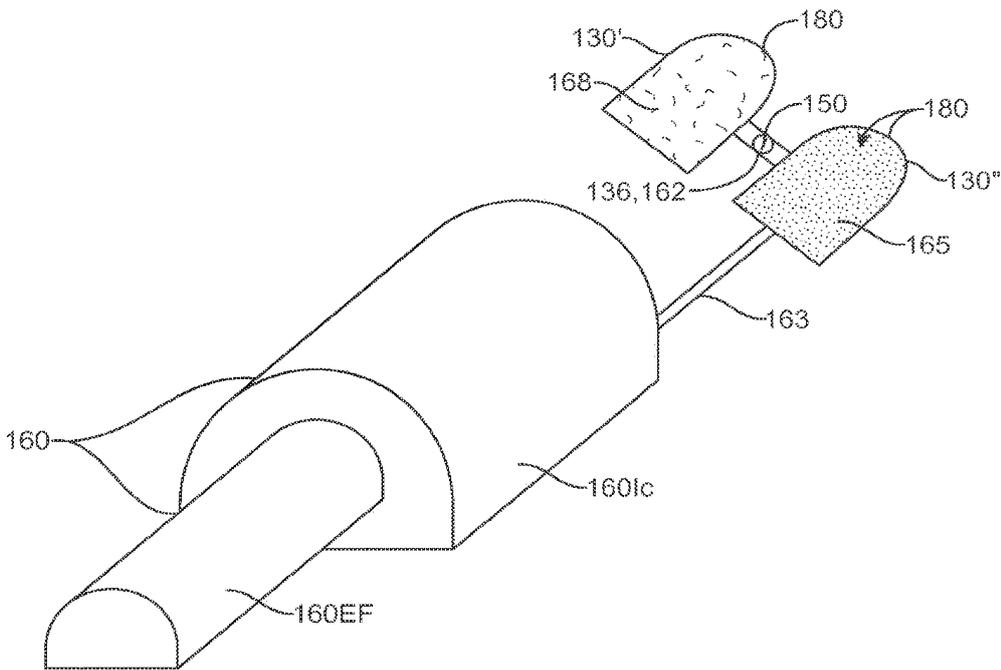
도면12a



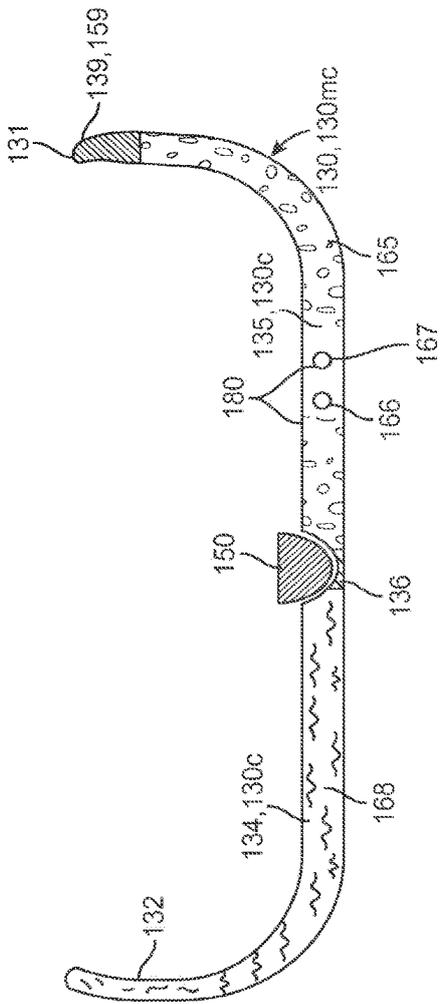
도면13b



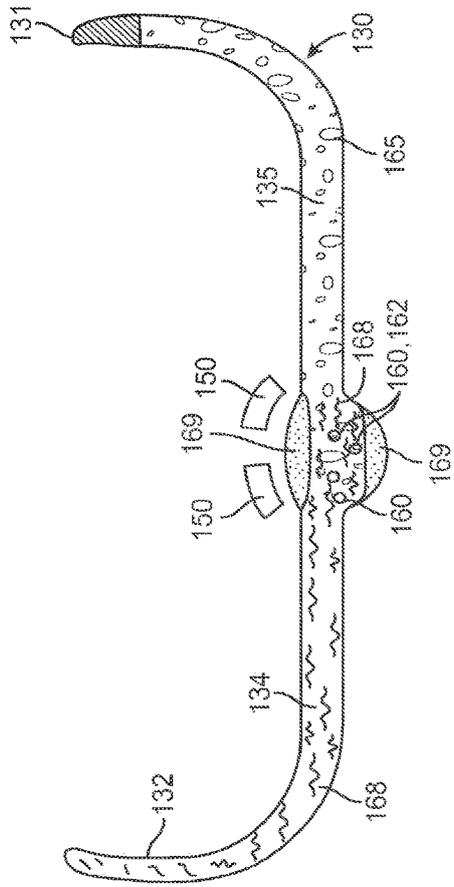
도면13c



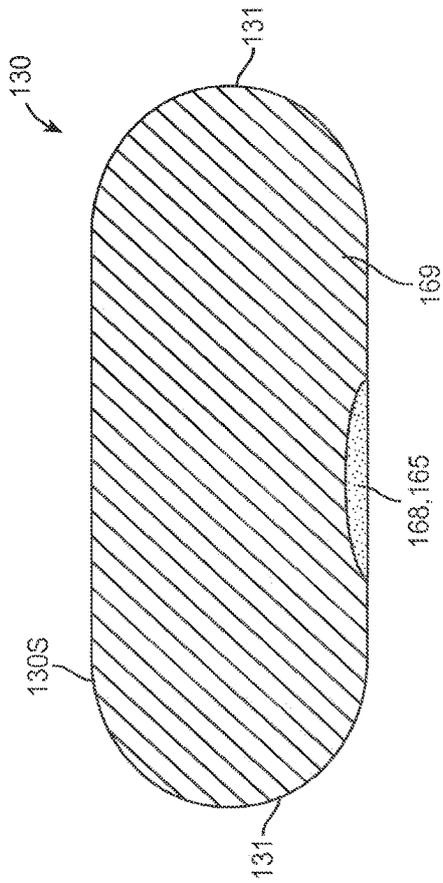
도면14a



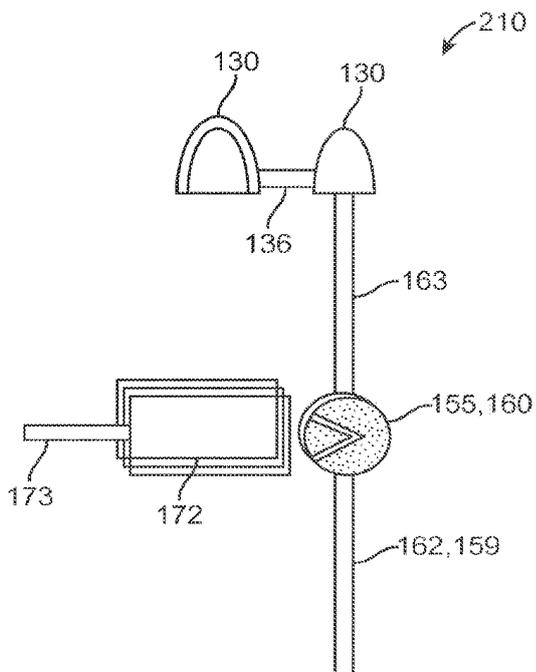
도면14b



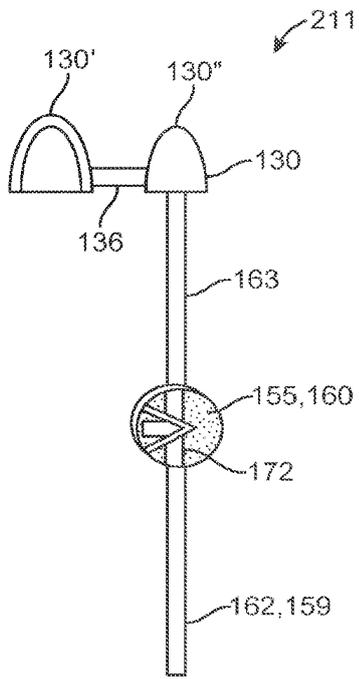
도면14c



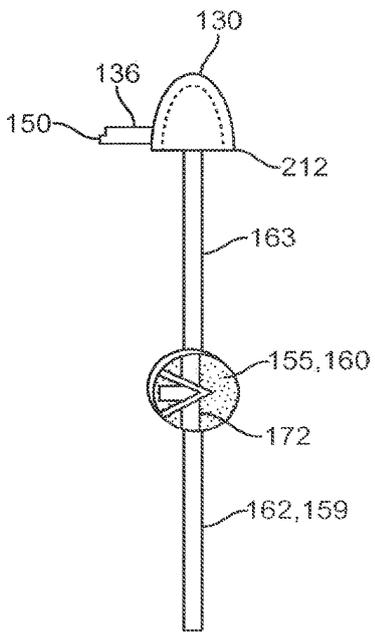
도면15a



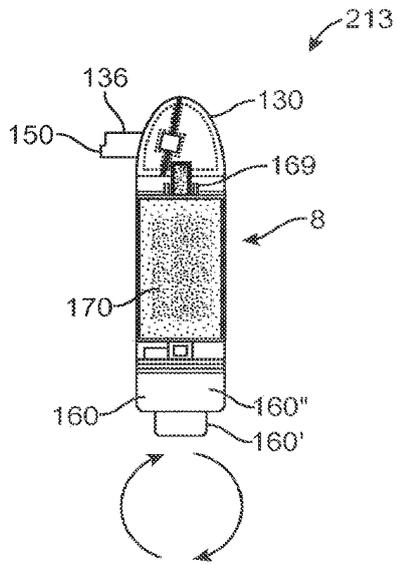
도면15b



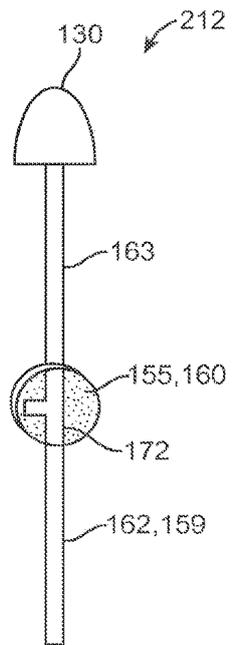
도면15c



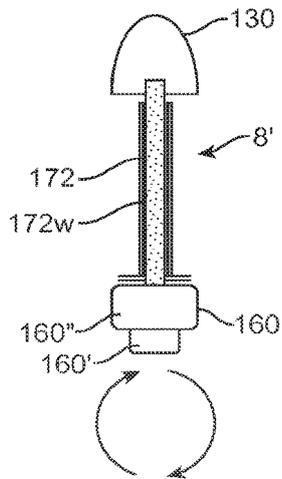
도면15d



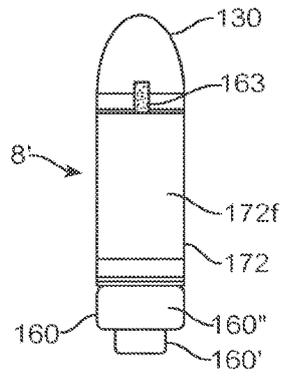
도면15e



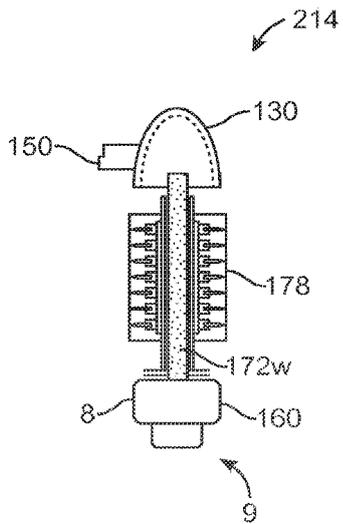
도면15f



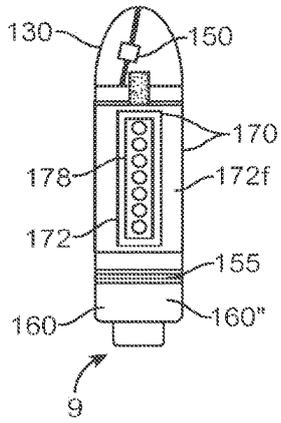
도면15g



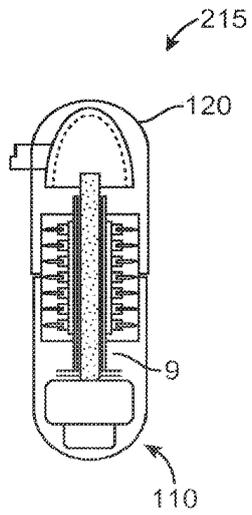
도면16a



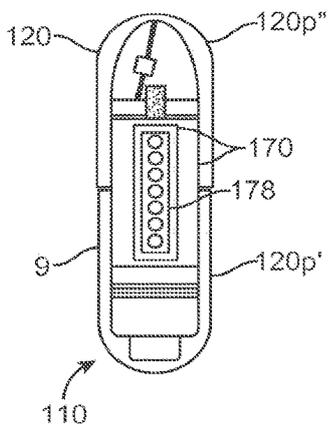
도면16b



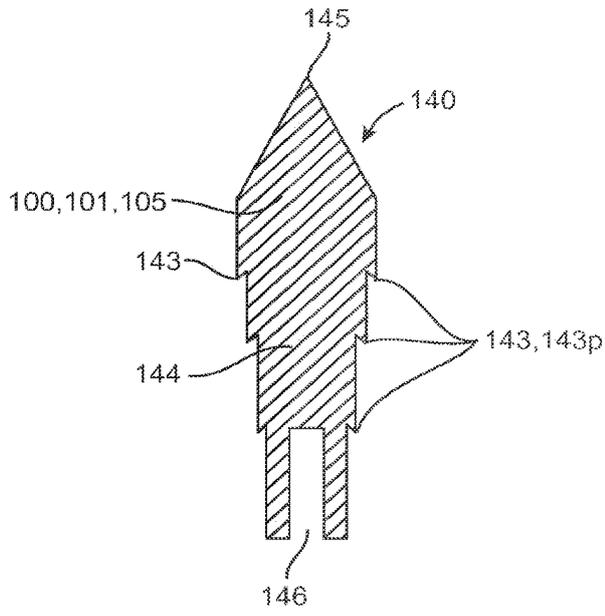
도면17a



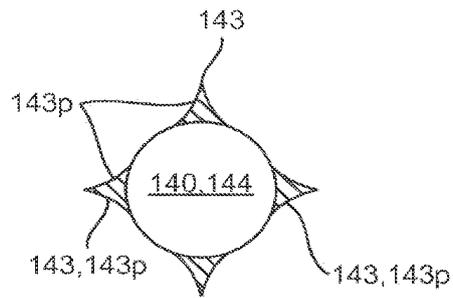
도면17b



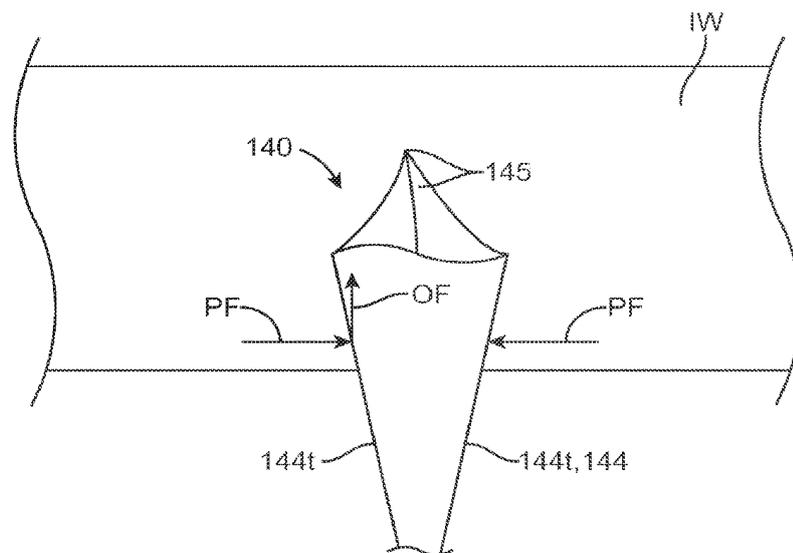
도면18a



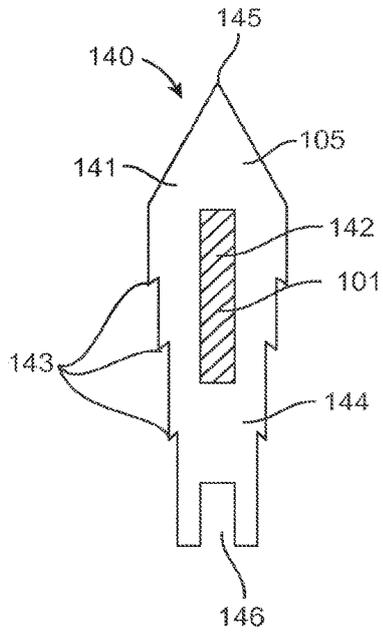
도면18b



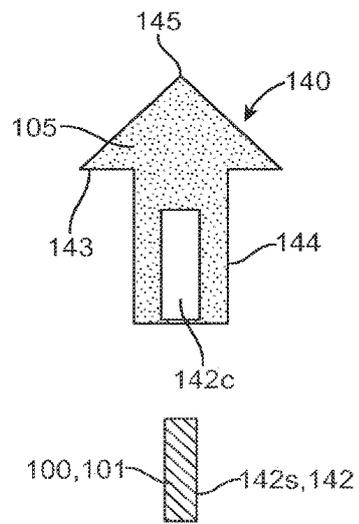
도면18c



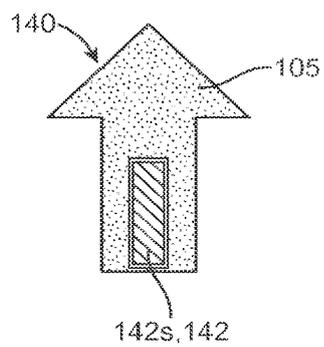
도면18d



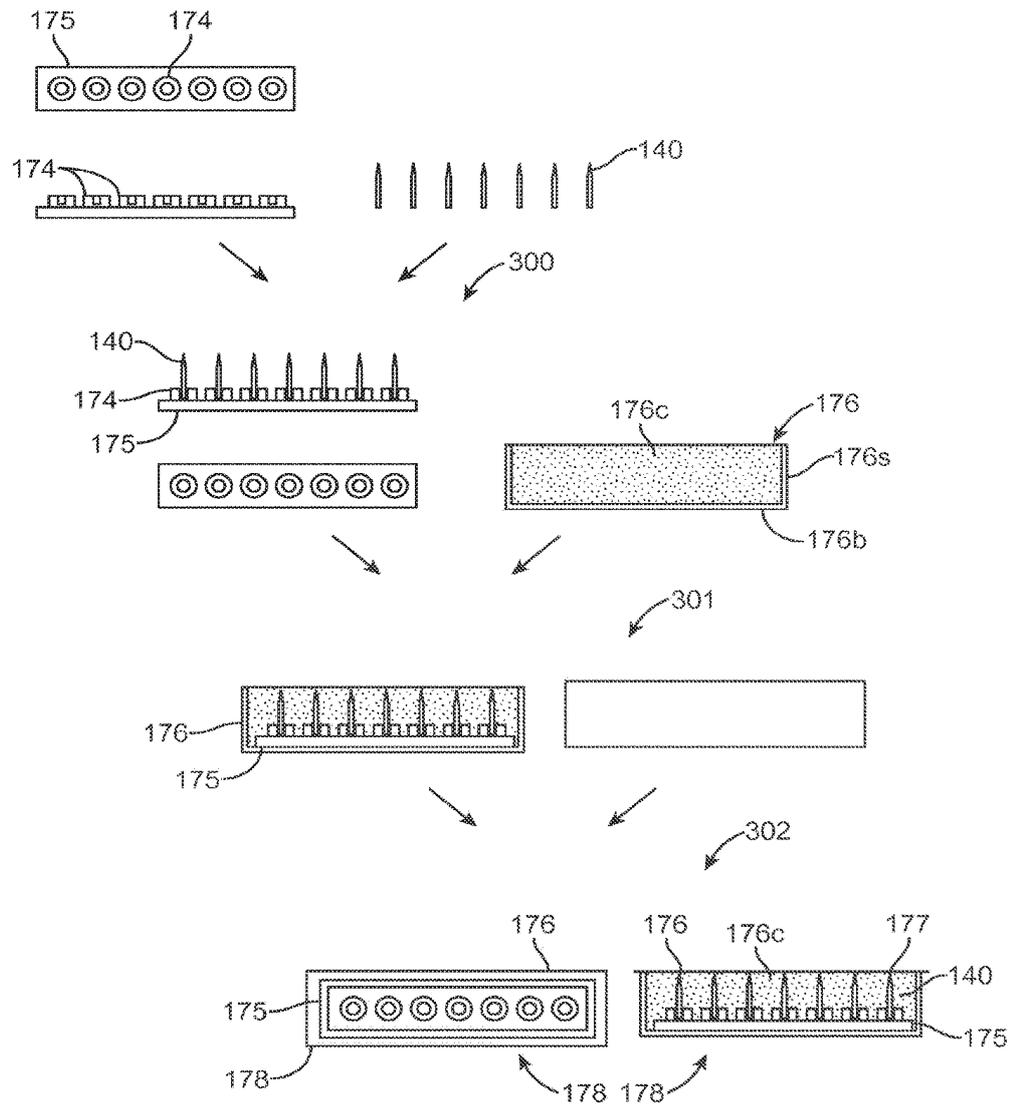
도면18e



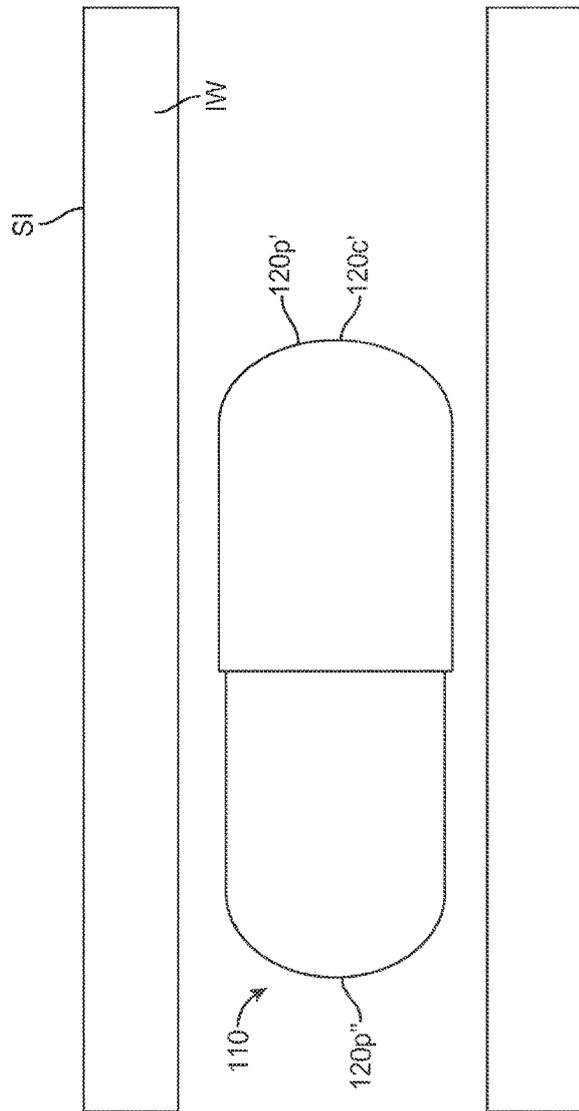
도면18f



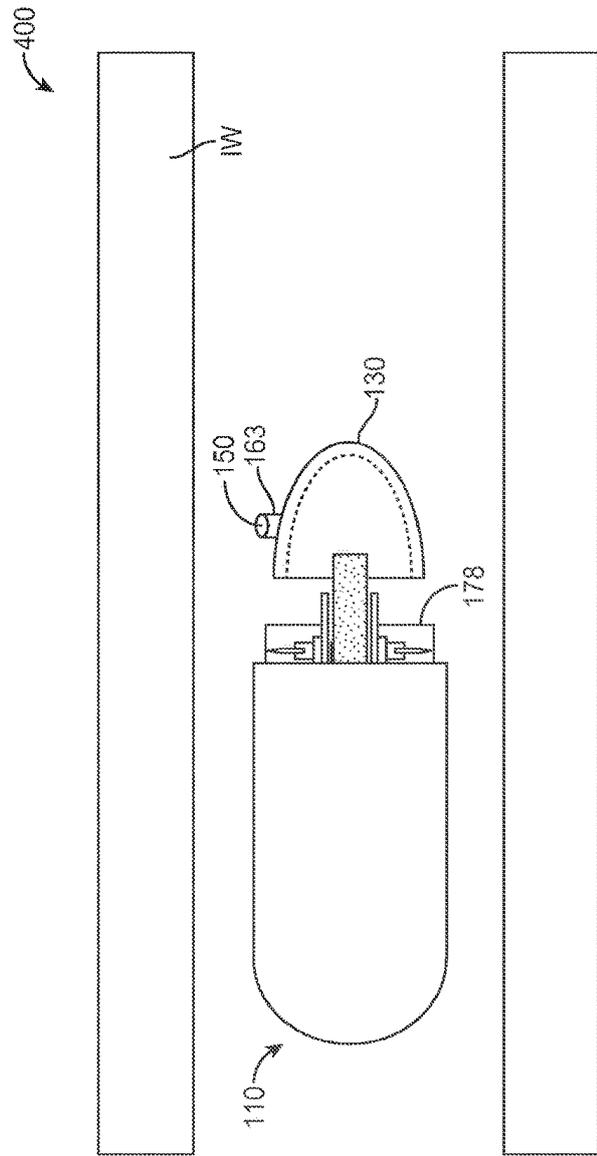
도면19



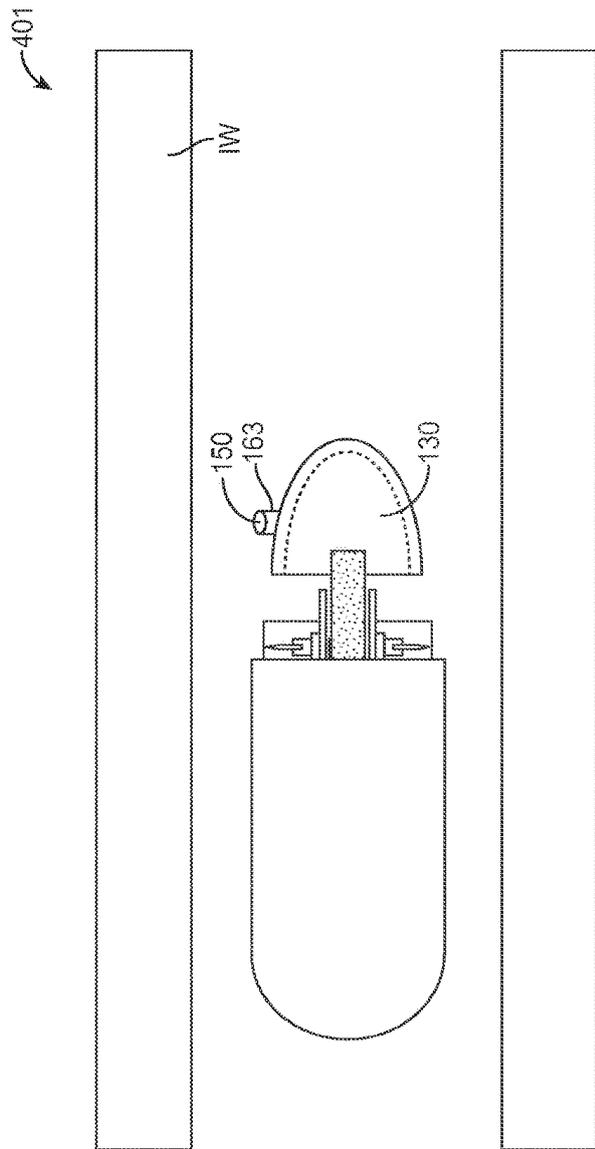
도면20a



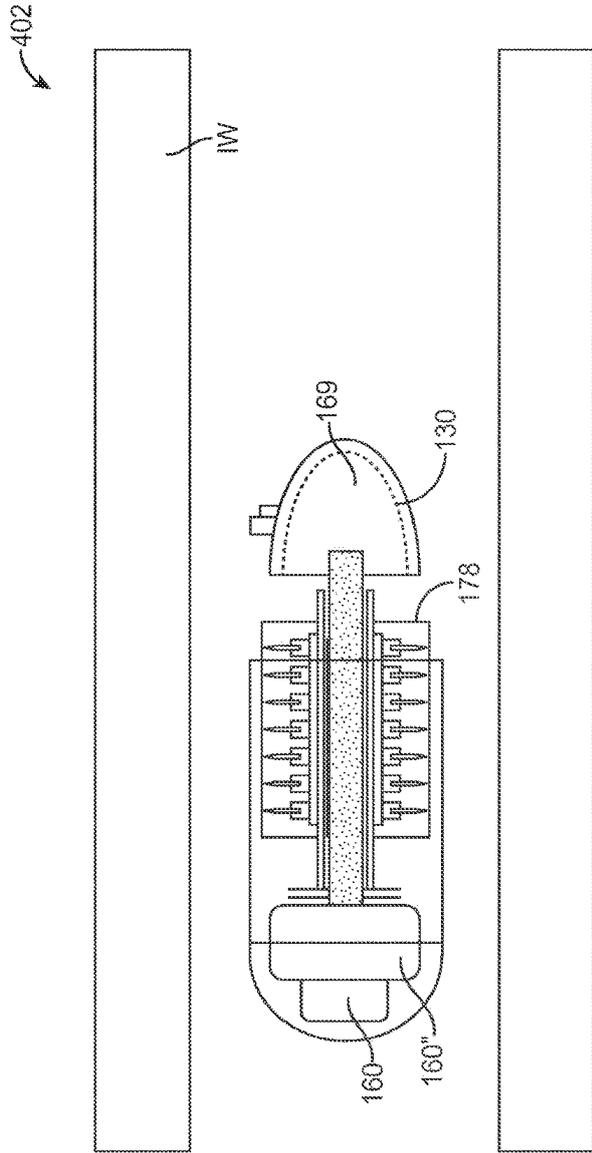
도면20b



도면20c

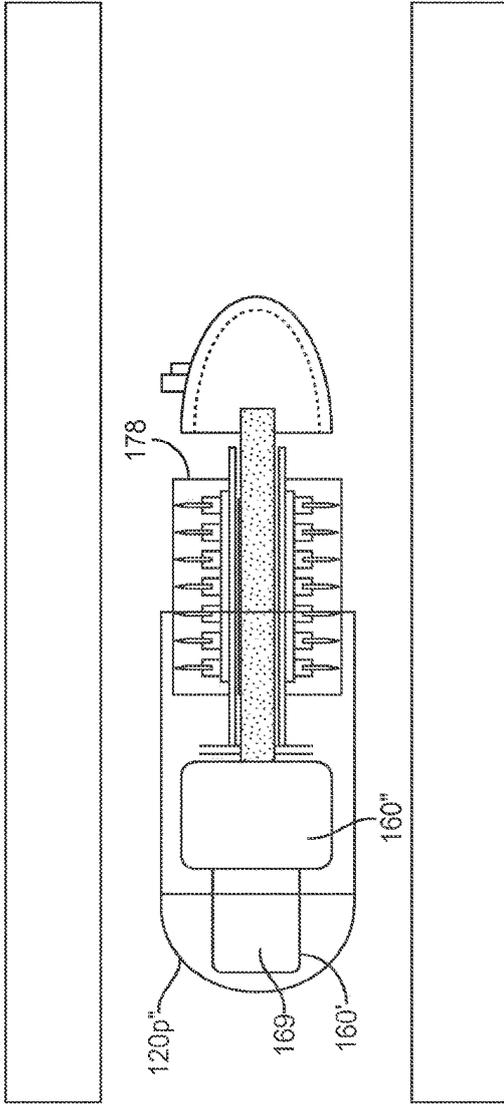


도면20d

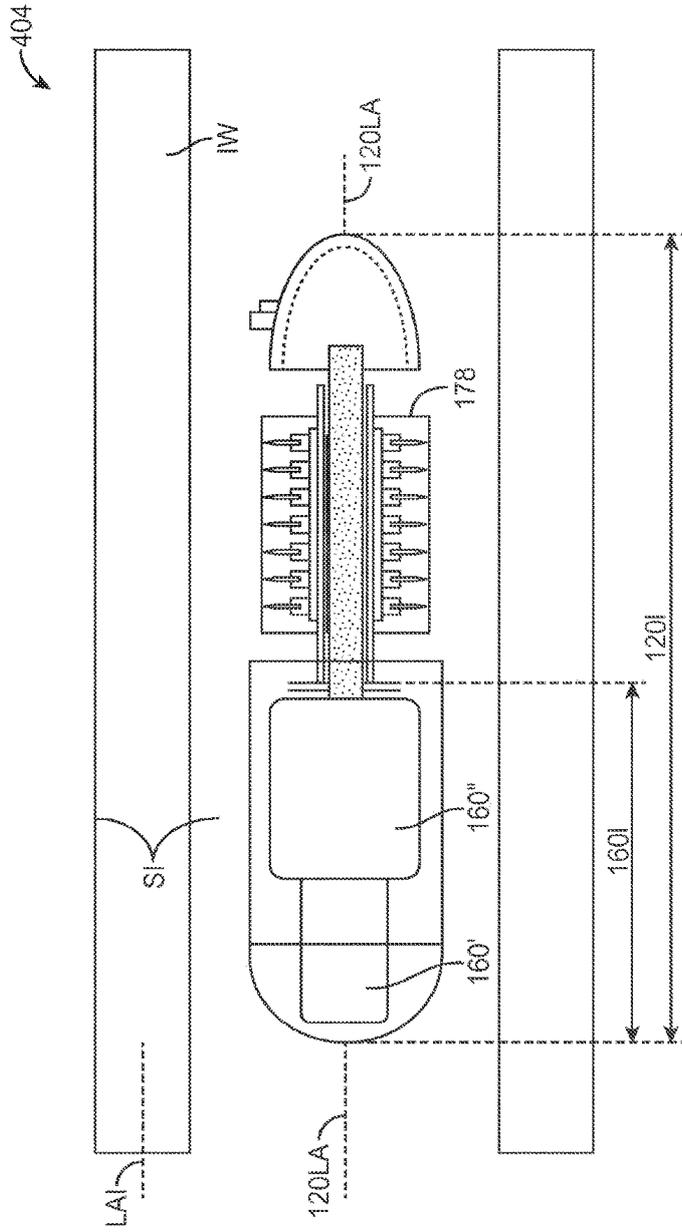


도면20e

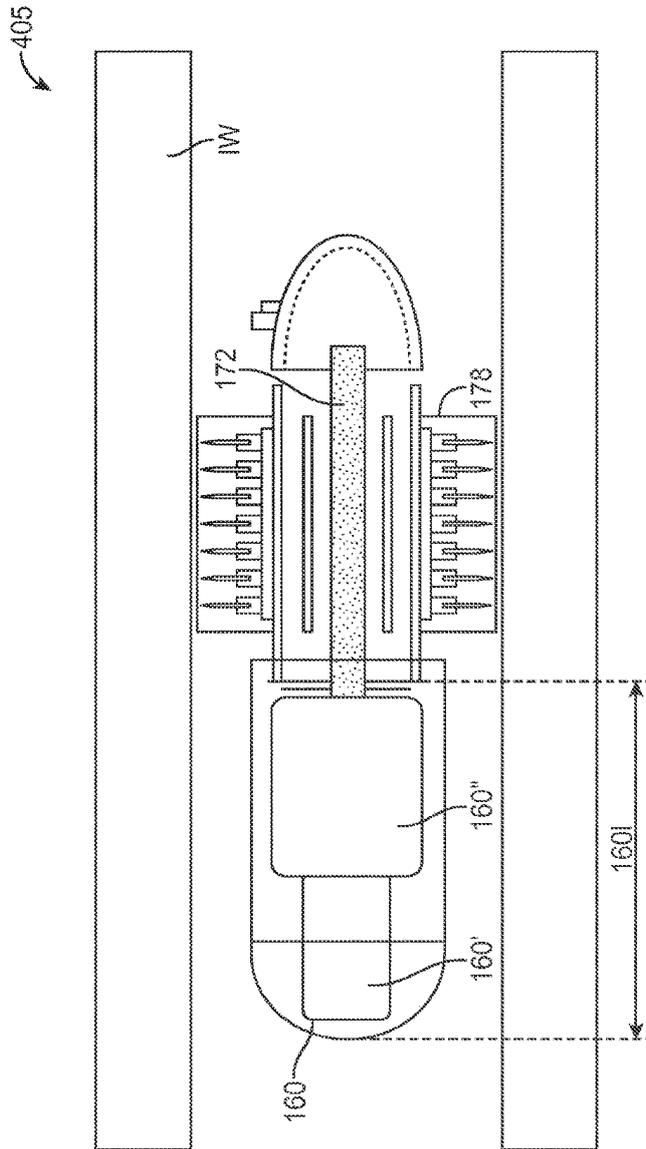
403



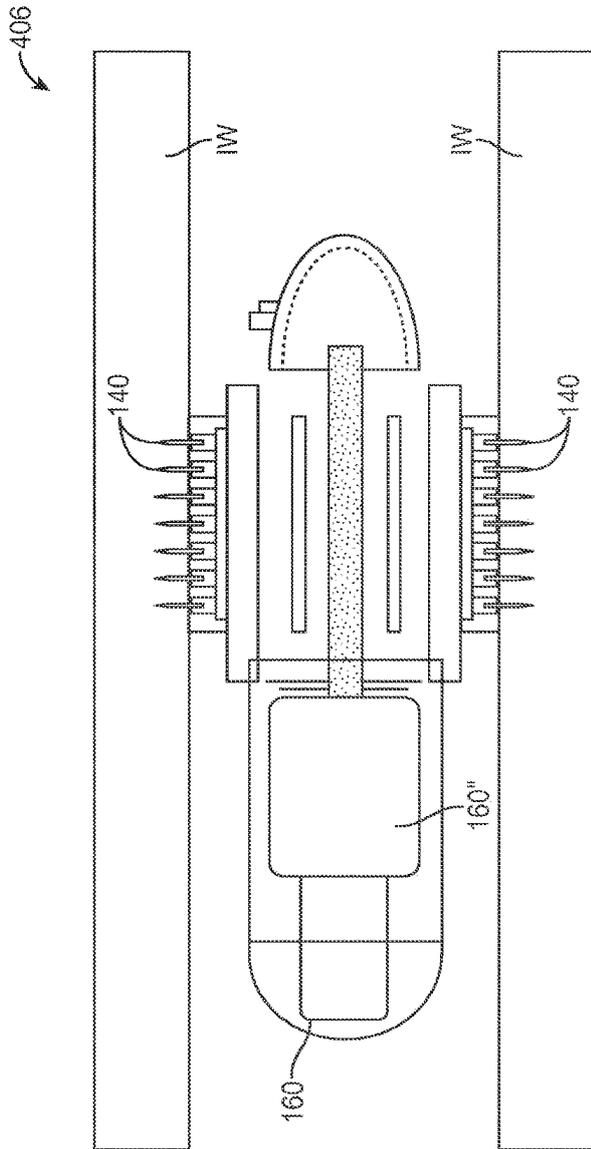
도면20f



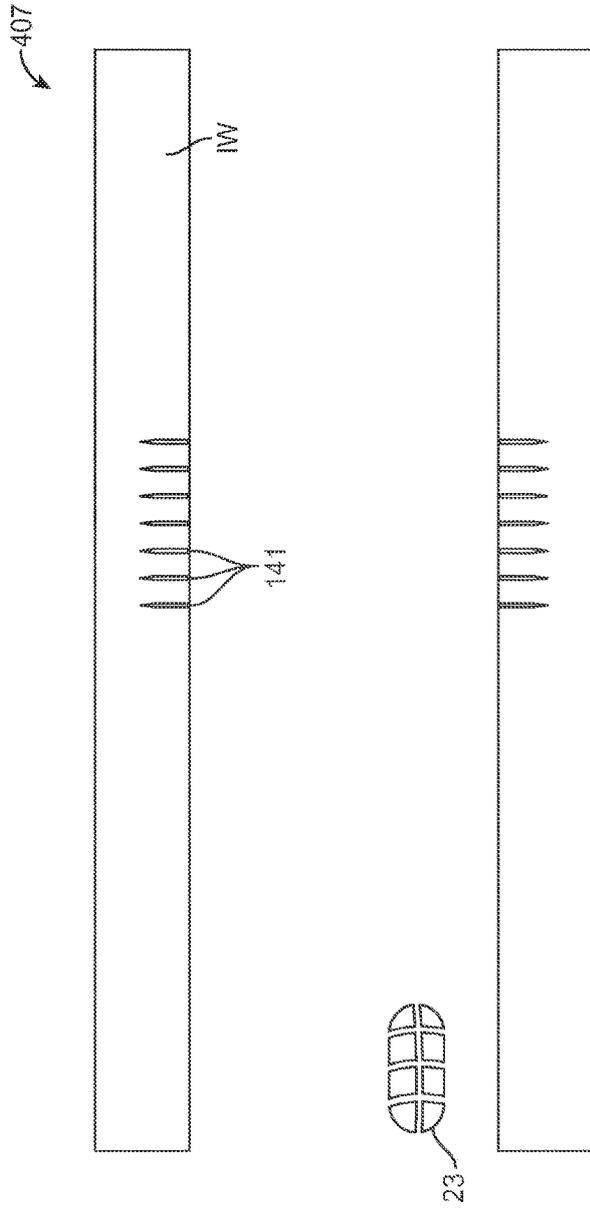
도면20g



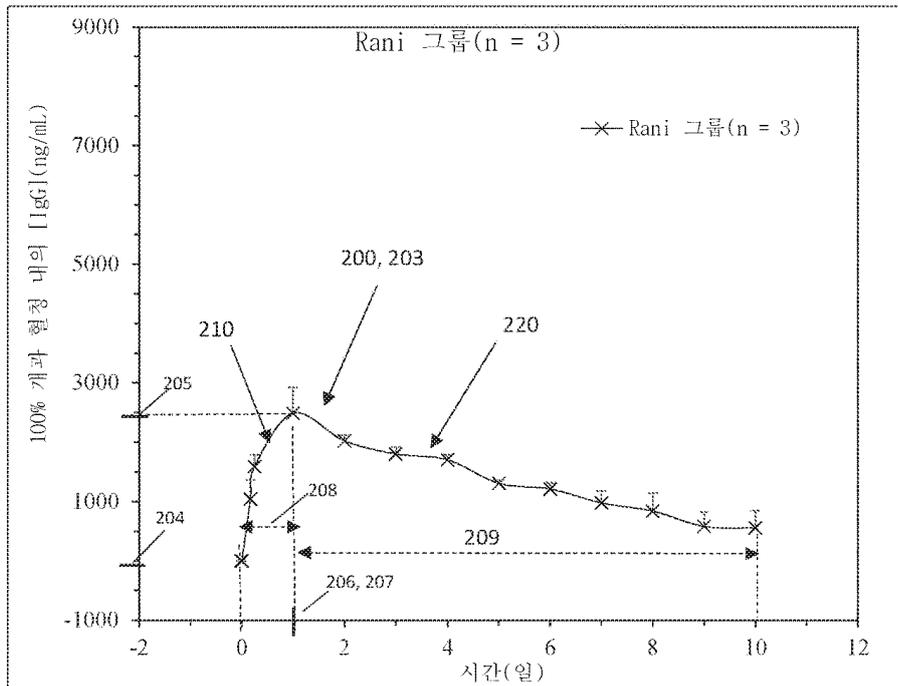
도면20h



도면20i

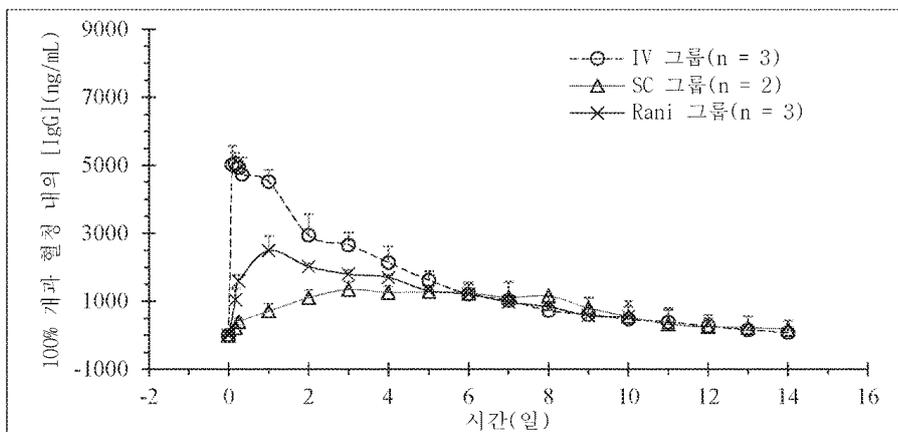


도면21



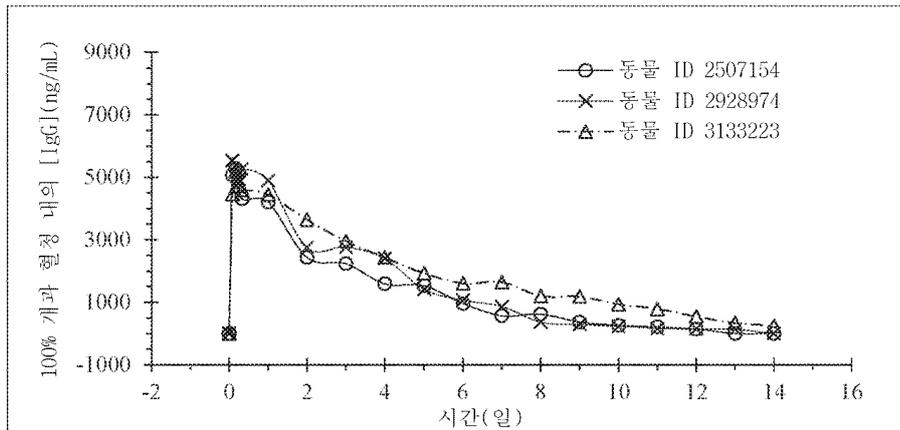
약동학적 파라미터가 호출된 상태에서, Rani 동물에 대한 IgG의 평균 혈청 농도 대 시간(일).

도면22



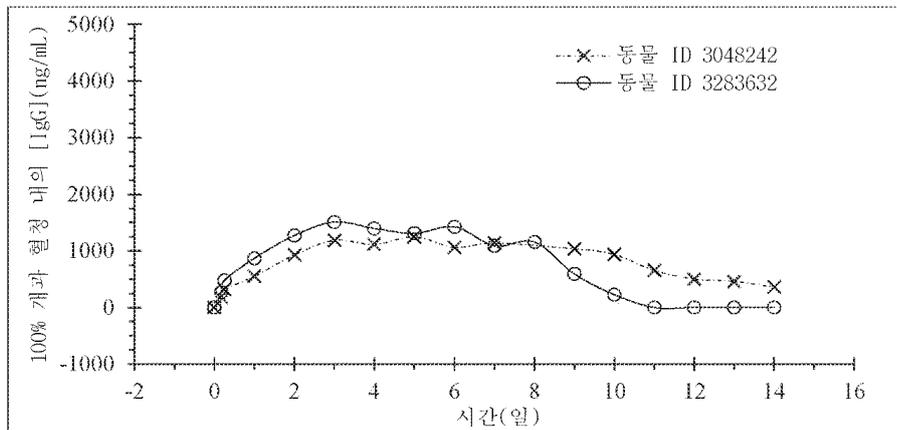
IV, SC 및 Rani 동물에 대한 IgG의 평균 혈청 농도 대 시간(일).
 에러 바는 표준 편차로서 도시된다. 모든 SC-그룹 동물로부터의 8일차
 데이터 포인트는 혈청 샘플의 전환 가능성으로 인해 생략되었다.

도면23



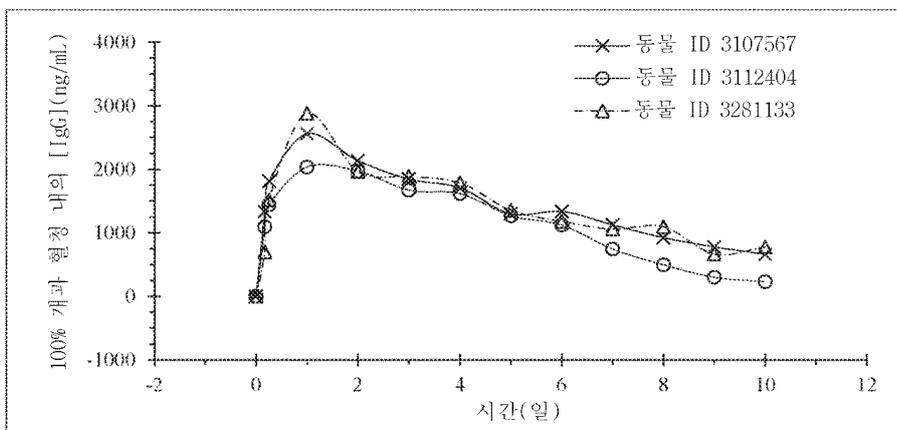
IV 그룹 동물 내의 IgG의 혈청 농도 대 시간(일).

도면24



SC 그룹 동물 내의 IgG의 혈청 농도 대 시간(일). 8일차 데이터는 ELISA 데이터가 혈청 샘플의 전환 가능성을 제안함에 따라 동물 ID 3048242로부터 제거되었다.

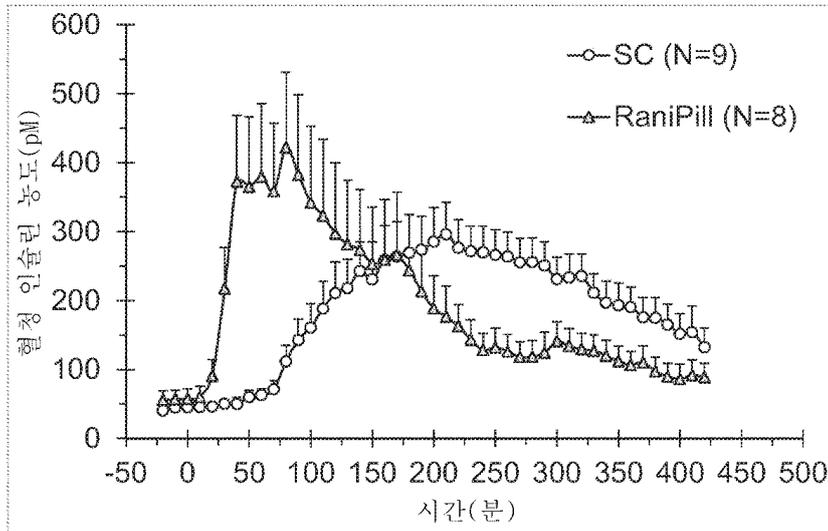
도면25



Rani 그룹 동물 내의 IgG의 혈청 농도 대 시간(일).

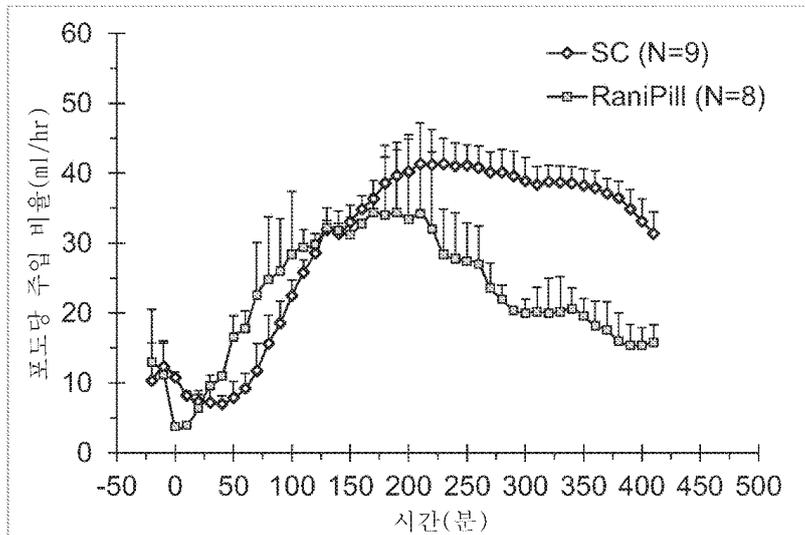
도면26

유글리세믹 클램프 기술을 사용한 폐지의 7시간 연구 기간 동안 RaniPill(Rani) 및 SC 그룹 내의 인간 재조합 인슐린(HRI)의 혈청 농도 대 시간



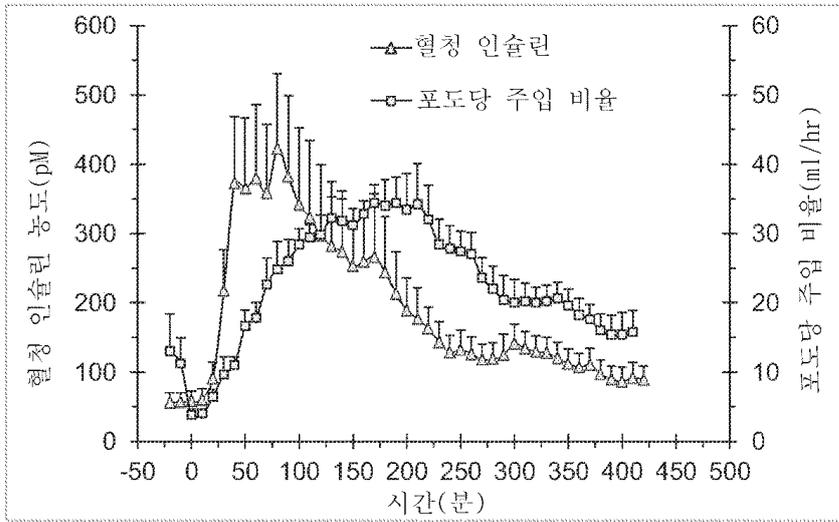
도면27

유글리세믹 클램프 기술을 사용한 7시간 연구 기간 동안 RaniPill 및 SC 그룹의 포도당(텍스트로오스) 주입 비율



도면28

유글리세믹 클램프 기술을 사용한 RaniPill 그룹(N=8)에 대한 PK-PD 관계



도면29

유글리세믹 클램프 기술을 사용한 SC 그룹(N = 9)에 대한 PK-PD 관계

